

DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA

Karine Santos Ribeiro
Adroaldo Lunardelli
Jarbas Rodrigues de Oliveira

kasribeiro@terra.com.br, adroaldo@via-rs.net, jarbas@pucrs.br

RESUMO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. No Brasil, estima-se que a incidência da doença seja de 1:10.000 nascidos vivos. As características clínicas da FC incluem doença pulmonar, insuficiência pancreática, obstrução intestinal neonatal, cirrose biliar multifocal, alta concentração de eletrólitos no suor e obstrução dos vasos deferentes. A FC é causada por mutações em um gene de 230kb do cromossomo 7q que codifica o regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR). O aumento da longevidade destes pacientes tem proporcionado maior incidência de complicações extrapulmonares, dentre as quais se destaca a diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC). A mortalidade é seis vezes maior em pacientes com DRFC do que pacientes com FC sem diabetes. A causa de DRFC é resultado da disfunção da ilhota pancreática causada por inflamação e fibrose, por consequência de secreção exócrina viscosa. Pacientes com FC apresentam, em geral, má-absorção e má-digestão. A perda de peso sem explicação é o sinal clínico informado com mais frequência pelos pacientes antes do diagnóstico confirmatório do DRFC. Pacientes portadores de DRFC, quando comparados a pacientes com FC sem diabetes, apresentam pior função pulmonar. O teste oral de tolerância à glicose (OGTT) é recomendado como padrão ouro para diagnóstico de DRFC, sendo que o tratamento deve controlar os sintomas do diabetes e prevenir complicações. A insulina é o único tratamento farmacológico recomendado. O apoio multidisciplinar é fundamental para auxiliar na aceitação do DRFC.

Palavras-chave: Fibrose cística. Diabetes. Mucoviscidose.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF), or mucoviscidosis, is an autosomal recessive genetic disease. In Brazil, it is estimated that the incidence of this disease is of 1:10.000 live births. The clinical features of CF include lung disease, pancreatic insufficiency, neonatal intestinal obstruction, multifocal biliary cirrhosis, high concentration of electrolytes in sweat and obstruction of the vessels deferentes. The CF is caused by mutations in a gene of 230kb of chromosome 7q that encodes the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The increase in longevity of these patients has provided a higher incidence of extrapulmonary complications, among which stands out the diabetes related to cystic fibrosis (CFRD). The mortality rate is six times greater in patients with CFRD than CF patients without diabetes. The cause of CFRD is the result of the dysfunction of pancreatic islet caused by inflammation and fibrosis, as consequence of exocrin viscous secretion. Patients with CF have, in general, bad absorption and bad digestion. The loss of weight without explanation is the clinical sign informed more often by patients before the confirmatory diagnosis of CFRD. Patients of CFRD, when compared to CF patients without diabetes, have worse lung function. The oral glucose tolerance test (OGTT) is recommended as a gold standard for diagnosis of CFRD, and that treatment must control the symptoms of diabetes and prevent complications. Insulin is the only pharmacological treatment recommended. The multi-disciplinary support is crucial to help in the acceptance of the CFRD.

Keywords: Cystic fibrosis. Diabetes. Mucoviscidosis.

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Há mais de 1.000 mutações descritas responsáveis pela transmissão da doença, cuja incidência varia de 1:2.000 a 1:10.000 entre povos de origem caucasóide, onde a doença se manifesta com maior frequência. No Brasil, estima-se que a incidência da doença seja de 1:10.000 nascidos vivos, embora haja variação na frequência das mutações em diferentes regiões geográficas, o que possivelmente reflete uma diferente prevalência da doença [1]. O distúrbio é raro nos asiáticos [2] e a frequência de portadores sadios (heterozigotos) na população caucasica é estimado em 1 a cada 25 pessoas [3].

Cerca de 90% dos homozigotos apresentam sintomas que resultam predominantemente da lesão das glândulas exócrinas produtoras de muco, embora as glândulas exócrinas que não produzem muco também possam ser afetadas. Na doença, as glândulas de muco produzem secreções anormalmente viscosas, que podem se espessar, bloqueando os dutos das glândulas e produzindo complicações obstrutivas [2]. As características clínicas da FC incluem doença supurativa pulmonar, insuficiência pancreática, obstrução intestinal neonatal (íleo meconial), cirrose biliar multifocal, alta

concentração de eletrólitos no suor [4] e obstrução dos vasos deferentes [5]. A FC é o defeito genético letal mais comum das populações brancas [6], sendo que a mortalidade é principalmente atribuída à doença pulmonar [7] e, quando relacionada à hepatopatia, é, geralmente, secundária à hemorragia digestiva e raramente à falência hepática [8].

A FC é causada por mutações em um gene de 230kb do cromossomo 7q que codifica um polipeptídeo de 1480 aminoácidos, nomeado de regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*) [9]. A mutação mais frequente é a deleção do códon que produz a perda de um resíduo de fenilalanina na posição 508, denominada $\Delta F508$. Cerca de 70% dos pacientes com FC exibem esta variedade, embora existam grandes variações geográficas que oscilam entre 32 e 82% [10]. O CFTR codifica os canais de cloro mediados por AMPc [11] – mostrado na figura 1 – que regula o transporte de cloro na membrana apical da superfície epitelial das vias aéreas, dutos pancreáticos, árvore biliar e ductos do suor [4]. O canal fica normalmente fechado, mas se abre quando fosforilado pela proteína quinase A e quando ATP está presente [12]. Na FC, o canal iônico para Cl⁻ na membrana celular não é aberto corretamente, mesmo quando estimulado pelo AMPc [13].

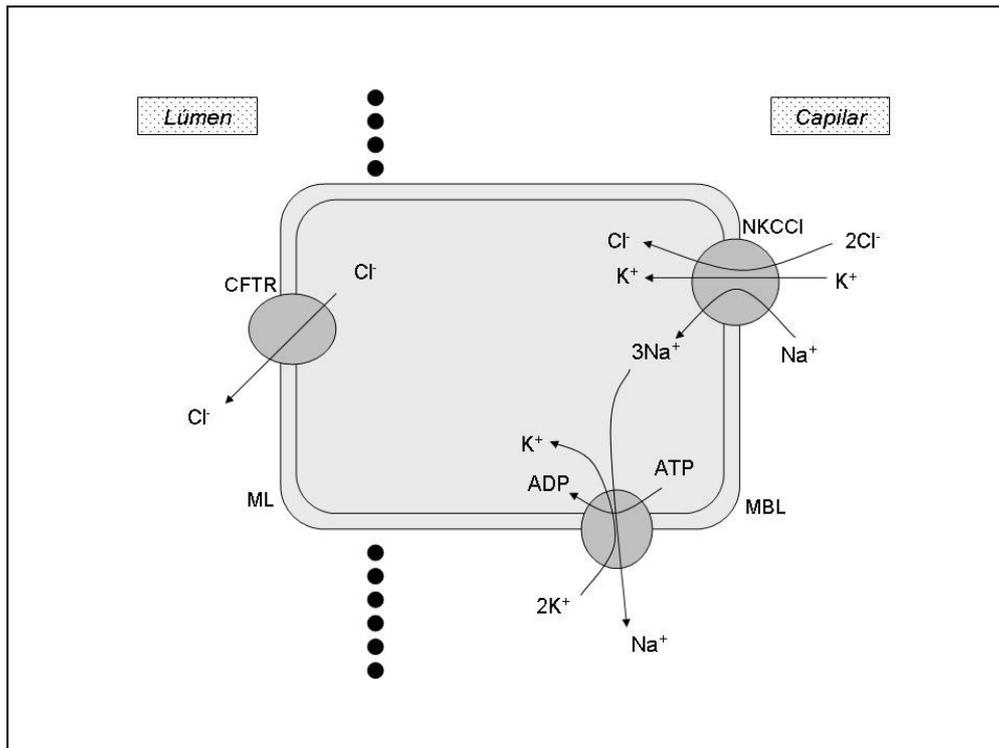


Figura 1. Modelo para secreção epitelial de NaCl, onde o Cl⁻ é concentrado no citosol via transportador NKCC1 e liberado no lúmen via proteína CFTR. ML = membrana luminal, MBL = membrana basolateral ou contraluminal. Adaptado de [12].

Células pancreáticas acinares secretam um fluido rico em Na⁺ e Cl⁻, que fornece o veículo para o transporte de enzimas digestivas dos ácinos para o lúmen do duodeno [12]. O cloro entra no lúmen acinar via canais para cloro nas membranas plasmáticas apicais das células acinares e das células epiteliais ductulares. Na FC, este transporte diminuído de cloretos prejudica o transporte de água e eletrólitos, causando a obstrução dos dutos pancreáticos pelo muco. A presença de dois alelos com mutação no gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da CFTR, causando redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica. Ocorre, então, a desidratação das secreções mucosas e o aumento da viscosidade. Como resultado, as células acinares e o sistema ductal do pâncreas são destruídos. Em muitos bebês com FC, a função exócrina pancreática pode ser irreversivelmente comprometida no útero. Devido à quase completa ausência de enzimas pancreáticas, bebês com FC frequentemente têm severas dificuldades

digestivas, especialmente na digestão e absorção de gorduras [13]. A resultante má absorção de gordura e de outros nutrientes diminui o crescimento e pode levar a graus variáveis de obstrução do intestino delgado. O fígado e a vesícula biliar podem ser afetados de forma semelhante. Eventualmente, a atrofia dos órgãos ou ductos pode ocorrer [14]. A FC é a causa principal de má absorção infantil [15].

A FC é uma causa comum de insuficiência pancreática na população pediátrica. Nesses pacientes, a secreção de bicarbonato pelo pâncreas para o duodeno encontra-se alterada, resultando numa acidificação persistente do conteúdo duodenal e jejunal. As síndromes de má absorção de proteínas e de gorduras são os principais dados clínicos na insuficiência pancreática secundária à FC. Cerca de 95% de todos os pacientes com FC que possuem mutações genotípicas do CFTR apresentam insuficiência pancreática [15].

A fina camada de muco, fabricado pelos pneumócitos tipo I e II, que normalmente reveste as superfícies internas dos pulmões é, na FC, anormalmente espessa, obstruindo o fluxo de ar e fornecendo um

substrato para a fixação de bactérias patogênicas, particularmente *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* ^[16]. A doença deve ser suspeitada numa criança com infecções crônicas ou recorrentes do aparelho respiratório. A lesão inicial no pulmão é a obstrução brônquica, que leva a infecções crônicas e a broncopneumonia, enfisema, atelectasia e abscesso. Pode haver eventualmente destruição maciça do pulmão. Usualmente, o aparelho respiratório superior é também infectado e a infecção crônica dos seios da face é muito comum. Portanto, a tosse é um sintoma precoce e pode tornar-se crônica e, tão freqüente, que pode ocorrer vômitos. A falência respiratória pode ser, e é freqüentemente, a causa da morte ^[6].

Atualmente, as mutações são classificadas em seis diferentes classes. Na mutação de classe I o CFTR não é sintetizado; a classe II resulta de uma falha na síntese da proteína ou no transporte da mesma através da membrana celular, é um defeito em seu processamento; na classe III a proteína está corretamente localizada, mas é defeituosa em sua atividade e regulação; a classe IV é caracterizada por uma proteína corretamente localizada e regulada, contudo ineficiente na condutância do cloro; na classe V há reduzida síntese e processamento de CFTR; e na classe VI é evidenciada a regulação defeituosa de outros canais. As mutações de classes I-III são mais comuns e usualmente estão associadas com a insuficiência pancreática ^[9,10].

A expressão de um gene defeituoso não é o único determinante que contribui para os diferentes fenótipos clínicos, existindo outros modificadores de canais também afetados. CFTR é mais que um canal de cloro, é uma proteína complexa, responsável pelo transporte de íons e outras moléculas, tendo influência no equilíbrio da água, mecanismos de defesa e ação sobre os canais de potássio, bicarbonato e sódio ^[10]. CFTR é um transportador membro da superfamília ABC, que consiste de dois domínios com seis hélices transmembrânicas cada, duas alças de ligação a nucleotídeos e um domínio regulatório globular ^[12].

Quando alelos variantes são identificados numa família específica, a

detecção de portadores e o diagnóstico da doença são possíveis, mas a heterogeneidade genética impede uma investigação universal única e o aconselhamento. As recomendações são para que casais sabidamente de risco e que aspiram uma gravidez devam ser conscientizados sobre os exames de DNA para a FC. Um outro problema com o aconselhamento genético para a FC é a gravidade clínica variável da doença e a inconsistência das correlações genótipo-fenótipo. Pouco há sobre a gravidade da doença ou complicações que possam ser previstas com segurança a partir do conhecimento de duas mutações em um indivíduo afetado. Até mesmo homozigotos $\Delta F508$, considerados os protótipos da mutação “grave”, podem apresentar uma gama muito ampla de comprometimentos pulmonares. Por outro lado, existem mutações que causam doença pulmonar embora mantenham os teores normais de cloro no suor. Quando a doença é discreta, ela pode passar não diagnosticada até a vida adulta. Dada à heterogeneidade molecular e clínica da maioria das doenças genéticas, estes problemas provavelmente sejam a regra e não a exceção no diagnóstico pela genética molecular ^[15].

O diagnóstico de FC deve sempre ser suspeitado em doença pulmonar e hepatobiliar crônicas, hipoproteinemia, edema e atrasos no crescimento não explicados ^[6]. O teste conclusivo para FC é a determinação dos eletrólitos no suor ^[15], sendo esta análise já utilizada há mais de 50 anos ^[4]. Atualmente, são aceitos intervalos de referência universais para cloretos no suor, sendo aplicáveis a todos os pacientes, indiferentemente de sexo ou idade ^[4]. Concentração de cloreto no suor acima de 60mmol/L (60mEq/L) em repetidas análises é diagnóstico de FC ^[9], contudo aproximadamente 5% das crianças com FC apresentam valores de cloreto no suor inferior a 50mmol/L ^[2]. Valores entre 40-60mmol/L são considerados *borderline* e concentrações inferiores a 40mmol/L são ditos normais ^[4]. O método padrão consiste em iontoforese utilizando a metodologia de Gibson-Cooke. O método é indolor. A produção de suor é induzida por estimulantes como a pilocarpina. O aparelho de iontoforese consiste em dois

eletrodos pequenos, que geram uma diminuta corrente elétrica para transportar a droga estimulante até as glândulas sudoríparas da pele [2]. Colhe-se o suor em papel filtro. Este é o método de referência, com resultados confiáveis, contudo, requer pessoal altamente qualificado para evitar erros que podem ocorrer durante a pesagem do papel filtro e a evaporação da amostra, alterando as concentrações finais obtidas. A quantidade mínima de suor requerida é de 100mg, o que em alguns casos se torna impraticável, como em recém nascidos [17], sendo mais adequado aguardar até quatro semanas de vida [2]. Recomenda-se que também seja realizada a determinação da concentração de Na^+ do suor. Isso serve como checagem do controle de qualidade interno porque a concentração de Na^+ e a de Cl^- deve se encontrar com diferença de, no máximo, 10mmol/L entre eles [15].

Desde a descoberta do gene CFTR em 1989, tem sido possível o uso da análise da mutação gênica como alternativa ao teste do suor para diagnóstico da FC [4]. A clonagem do CFTR e a identificação das mutações com a distribuição étnica e geográfica dos portadores representam estratégias eficientes no diagnóstico molecular e na prevenção. Dentre as estratégias de prevenção, está o *screening* neonatal para FC, que possibilita um tratamento antecipado, facilitado pelo diagnóstico precoce e resultando na diminuição da mortalidade, no aumento da expectativa de vida e no manejo do planejamento familiar [18]. O diagnóstico pré-natal é possível usando-se biopsia da amostra de vilosidades coriônicas obtida no primeiro trimestre de gravidez [6]. Deve-se destacar ainda, a importância de se iniciar precocemente o tratamento da insuficiência pancreática e da desnutrição, bem como a fisioterapia respiratória para manter as vias aéreas desobstruídas, uma vez que, apesar de a FC não ter cura, apresenta melhora significativa com o tratamento sintomático [19]. Apesar do grande avanço sobre o conhecimento da FC, o tratamento da doença é baseado no tratamento sintomático e na correção das disfunções orgânicas [20]. Desde que a FC foi reconhecida como doença, houve um aumento importante na sobrevivência desses

pacientes devido a melhora dos tratamentos nutricional e antimicrobiano, não podendo desconsiderar-se, contudo, que o cuidado durante a infância com equipes multidisciplinares em centros especializados influencia notadamente no desfecho clínico e, por consequência, na sobrevivência desta população [21].

As células de Langerhans são inicialmente poupadas da fibrose pancreática, sendo a diabetes evento raro na primeira década de vida do paciente; contudo, sua prevalência aumenta conforme a idade [9]. Dada a importância clínica da diabetes frente ao paciente acometido pela FC, este desígnio se mostra pertinente no que tange ao esclarecimento desta nova realidade, uma vez que tal paciente passa a pertencer a um novo nicho patológico, graças à sobrevivência que outrora não existia.

2. DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA (DRFC)

A sobrevivência entre os pacientes com FC tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas devido às recentes condutas na prevenção e tratamento da doença pulmonar e da intervenção precoce no estado nutricional [20, 22, 23]. O aumento da longevidade destes pacientes tem proporcionado maior incidência de complicações extrapulmonares, dentre as quais se destaca a DRFC [24, 25].

Diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) é uma importante co-morbidade da FC [26], sendo que os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do DRFC são o aumento da longevidade, sexo feminino, insuficiência pancreática exógena, homozigose para mutação ΔF508 , infecções pulmonares e corticoterapia [20, 27]. O início do DRFC frequentemente não é notado, pois os sintomas podem ser confundidos com os da FC [24]. A idade média de início difere entre autores, mas ocorre aproximadamente aos 20 anos [24, 28].

Estudos retrospectivos mostraram declínio pulmonar e perda de peso 2 a 4 anos antes do diagnóstico de DRFC [25, 27]. A mortalidade é seis vezes maior em pacientes

com DRFC do que pacientes com FC sem diabetes [28,27, 29].

2.1. FISIOPATOLOGIA DO DRFC

Na FC, o metabolismo da glicose é influenciado pela desnutrição, infecções crônicas e agudas, aumento do metabolismo basal, deficiência de glucagon, alteração do clearance de insulina, disfunção hepática e aumento do esforço respiratório [20]. As alterações no metabolismo da glicose nos pacientes com FC podem ser didaticamente classificadas em: (1) intolerância a glicose, (2) diabetes sem hiperglicemia de jejum, (3) diabetes com hiperglicemia em jejum, e (4)

diabetes intermitente, ocorrendo durante períodos de infecções, uso de nutrição enteral e corticoterapia [27]. A fisiopatologia do DRFC difere do diabetes tipo 1 e tipo 2, sendo classificado como outro tipo de diabetes, causado por lesão do pâncreas exócrino [20, 30].

A causa de diabetes relacionada à fibrose cística é resultado da disfunção da ilhota pancreática causada por inflamação e fibrose por consequência de secreção exócrina viscosa [31, 27, 20]. Como mostra a figura 2, acredita-se que a deficiência de insulina seja a primeira causa de DRFC, mas resistência à insulina também está presente em pacientes com FC [24].

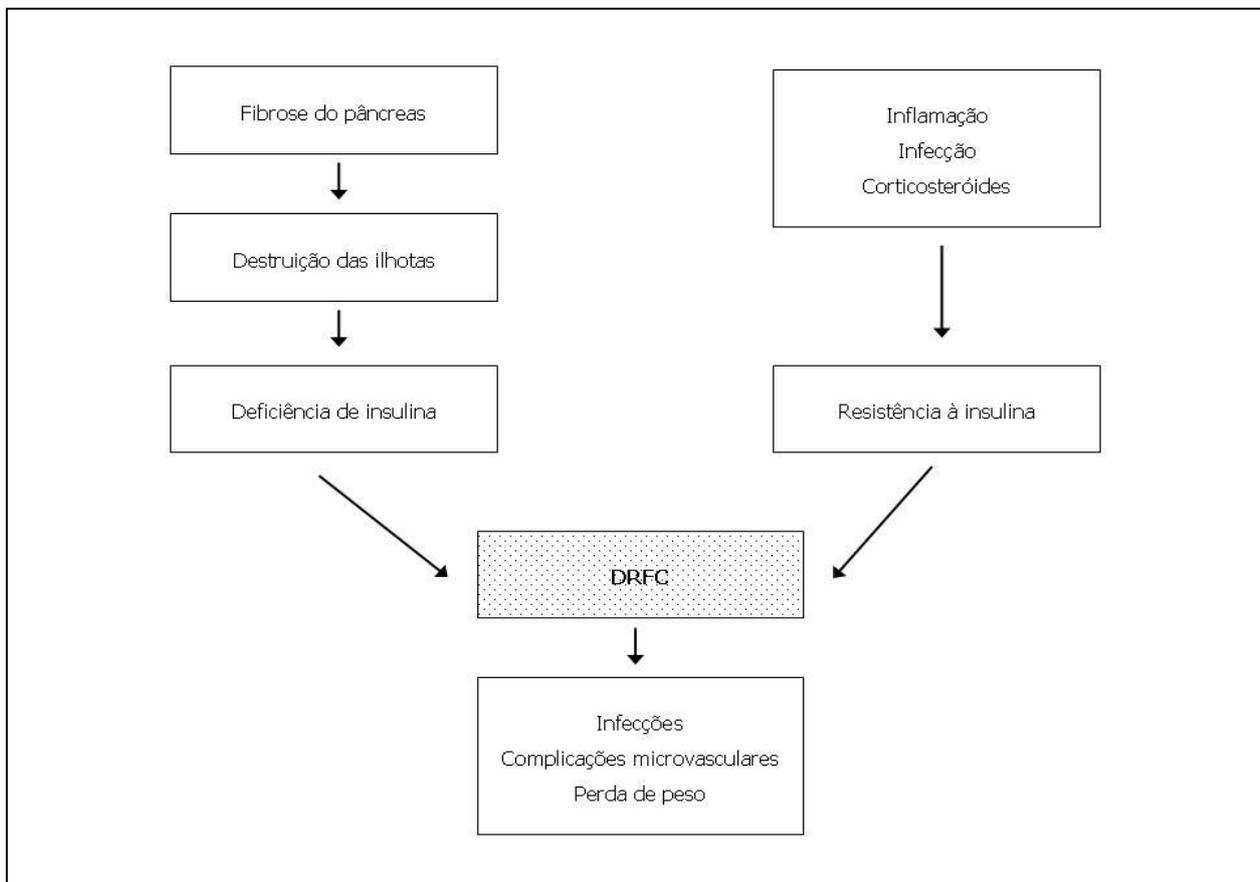


Figura 2. Mecanismo proposto para a fisiopatologia do DRFC. A DRFC é causada pela deficiência de insulina em concomitância com a resistência à insulina. A fibrose do pâncreas causa destruição das ilhotas, o que reduz a capacidade do pâncreas em secretar insulina. Por outra via, períodos de estresse, como a inflamação, a infecção aguda e a terapia com corticosteróides promovem o desenvolvimento de resistência à insulina. A combinação destes dois fatores leva ao estabelecimento do DRFC que, por sua vez, contribui para o desenvolvimento de infecções, complicações microvasculares e perda de peso. Adaptado de [24].

2.1.1. Insulinopenia

Acredita-se que a perda da função de células β produtoras de insulina causada por destruição progressiva na estrutura da ilhota pancreática é uma das causas principais de DRFC. Alguns investigadores relatam redução significativa na área superficial de células β nas ilhotas de pacientes com DRFC comparado a pacientes com FC não diabéticos [24]. O tempo do pico da concentração de insulina atrasa cada vez mais de 30-60 minutos em indivíduos saudáveis para 90-120 minutos em pacientes com DRFC [32].

Alguns autores descobriram que a principal diferença na patologia do pâncreas entre pacientes com FC que desenvolvem o diabetes e aqueles que não o apresentam está na presença de polipeptídeo amilóide nas ilhotas (*Islet Amyloid Polypeptide*, IAPP). O IAPP está presente nas ilhotas de pacientes com diabetes do tipo 2, mas não no tipo 1, e não se sabe se o IAPP contribui para a disfunção da célula β , encontrada no diabetes tipo 2, ou se é simplesmente uma marca da doença [32]. O acúmulo de substância amilóide dentro das células β presente nos pacientes com FC e diabetes e ausentes naqueles com FC não diabéticos contribui para a insulinopenia devido ao seu efeito citotóxico e limitador da secreção de insulina [20].

A patogênese subjacente do desenvolvimento gradual da insulinopenia se deve, principalmente, à perda gradual de grande quantidade de células β , mas outros fatores também são importantes. A grande maioria dos pacientes com FC apresenta insuficiência pancreática exógena. As ilhotas de Langerhans são preservadas inicialmente, contudo, com a idade, haverá menos tecido acinar e as ilhotas existirão em maiores ou menores grupos fragmentados separados pelo tecido fibroso ou adiposo. A diminuição da função nas células das ilhotas resulta primeiramente da perda de ambas as células (β e α), mas a função endócrina anormal também pode ser causada por uma degeneração no suprimento de sangue, uma infiltração inflamatória geralmente com predominância dos eosinófilos e, hipoteticamente, distúrbio da função parácrina entre as células das ilhotas [32].

2.1.2. Resistência à Insulina

Pacientes com FC também mostram graus variáveis de resistência à insulina, contudo, tal afirmação parece conflitante nos estudos desenvolvidos atualmente [33]. A resistência à insulina pode ser causada por alterações na proteína transportadora de glicose 4 (*Glucose Transporter 4*, GLUT-4). A translocação da GLUT-4 no compartimento intracelular para superfície é necessária para o transporte normal de glicose para dentro da célula. Dependendo do tipo de mutação, a CFTR poderá ter função deficiente ou mesmo não ser produzida. Há indícios de que anormalidades nessa proteína possam alterar a translocação da GLUT-4 do meio intracelular para membrana plasmática, contribuindo para a resistência insulínica [34].

O melhor método para avaliar a resistência insulínica é a técnica da hiperinsulinemia euglicêmica, que consiste na infusão simultânea de insulina e glicose. Se a produção hepática de glicose for inibida pela infusão de insulina, então a quantidade de glicose exógena necessária para manter a euglicemia será um reflexo da sensibilidade periférica tissular à insulina [35, 20].

2.2. COMPLICAÇÕES DO DRFC

Cetoacidose é rara, mas pode ocorrer, especialmente na época do diagnóstico do diabetes, se a fase de hiperglicemia tiver passado despercebida. Como no diabetes tipo 2, a maioria dos pacientes com DRFC produz insulina suficiente para bloquear a cetogênese. Além disso, a deficiência de glucagon poderia proteger contra a formação de cetonas [22].

Infecções causam o aumento na liberação dos hormônios contraregulatórios tais como o glucagon, o cortisol, o de crescimento e catecolaminas, contribuindo para a resistência à insulina e para a inibição da liberação de insulina. A resistência à insulina é também induzida nos tecidos periféricos pela liberação de citocina em resposta à infecção. Todas essas mudanças levam ao aumento dos níveis de glicose no plasma. Os pacientes não-diabéticos com FC

e que apresentam alguma infecção externa podem ser diabéticos temporariamente e necessitar de tratamento com insulina. Os pacientes com FC que fazem tratamento insulínico para DRFC precisarão aumentar a dose de insulina frequentemente durante uma infecção pulmonar grave [32].

Complicações microvasculares como retinopatia (incluindo neovascularização e cegueira), nefropatia (com aumento na excreção de albumina e insuficiência renal) e neuropatia são relatadas na DRFC [24, 36]. Existem poucos relatos de complicações macrovasculares. Possíveis explicações incluem: baixa expectativa de vida, menor incidência de dislipidemia e hipertensão e insulinoopenia [20]. É recomendado começar a fazer exames anuais para complicações microvasculares incluindo exames nos olhos e pés, bem como pressão sanguínea e exames de albuminúria, quando o diagnóstico de DRFC for confirmado [24].

2.2.1 Complicações nutricionais

Pacientes com FC apresentam, em geral, má-absorção e má-digestão, que se tornam clinicamente aparentes após a destruição de aproximadamente 90% do pâncreas exócrino. O quadro clínico pode evoluir para um aspecto de carência global, com hipotrofia muscular, apesar da ingestão alimentar e do apetite mantido. A perda de peso, sem explicação, é o sinal clínico mais frequentemente informado pelos pacientes antes do diagnóstico confirmatório do DRFC [20, 29].

Com o surgimento da deficiência insulínica no DRFC, ocorre piora do estado nutricional. Pacientes com DRFC possuem menor peso e altura para a idade, bem como menor índice de massa corporal que indivíduos com FC sem diabetes [20]. O desafio para profissionais da área de saúde é combinar os tratamentos nutricionais destas duas doenças de tal modo que normalize o crescimento e o peso e também mantenha próximo do normal os níveis glicêmicos [27].

2.2.2. Complicações Respiratórias

Pacientes portadores de DRFC, quando comparados a pacientes com FC sem diabetes, apresentam pior função pulmonar, maior prevalência de bactérias patogênicas em amostra de escarro, e conseqüentemente, menor sobrevida [20]. Alguns autores relatam maior frequência de asma e sinusite nos pacientes com DRFC, quando comparados a não diabéticos com FC [24].

O declínio da função pulmonar em pacientes com DRFC, está relacionado com o grau de intolerância à glicose, o que promove alteração na estrutura do tecido pulmonar e maior predisposição a infecções [24, 37]. Por ser um hormônio anabólico e responsável pelo metabolismo protéico, a deficiência de ação insulínica reduz a função da musculatura inspiratória e do diafragma, deteriorando ainda mais a função pulmonar [20]. O tratamento do DRFC reverte o declínio na função pulmonar.

2.3. DIAGNÓSTICO

Devido à apresentação clínica ser frequentemente insidiosa e o tratamento inicial poder prevenir a deterioração clínica associada com a ocorrência de diabetes, exames sistemáticos são recomendados a partir dos 14 anos de idade nos pacientes com FC. Ferramentas viáveis incluem exames de glicose em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e teste oral de tolerância à glicose (OGTT) [24]. Embora a glicemia de jejum seja mais fácil de ser realizada, sua sensibilidade é baixa, porque, como visto, existem formas clínicas que não apresentam hiperglicemia de jejum [20, 24]. Por tal, o OGTT é recomendado como padrão ouro [26].

Tem sido proposto que a combinação de concentração de insulina elevada, hemoglobina glicada alta, presença de sintomas de hiperglicemia e perda inexplicável de peso, podem ter alta sensibilidade para identificar pacientes com DRFC [24]. A dosagem da hemoglobina glicada, realizada trimestralmente, é útil para monitoração do DRFC já instalada [36].

O diagnóstico do DRFC agrava ainda mais a dificuldade de conviver com a FC, devido à necessidade do uso de insulina injetável, monitoração da glicemia capilar, restrições alimentares e hospitalizações por descontrole metabólico. O apoio multidisciplinar é fundamental para auxiliar na aceitação desse novo problema [20].

2.3.1. Teste Oral de Tolerância à Glicose (OGTT)

Para realizar o teste, o paciente não deve estar sendo tratado com corticóide, nem ter tido infecções pulmonares agudas há pelo

menos 1 mês, pois os corticóides podem causar resistência insulínica, e deve estar em jejum para realizar o exame. Este é realizado após a ingestão de 1,75g/Kg (máximo de 75g) de glicose sendo que a ingestão não deve ultrapassar 5 minutos. Amostras de sangue devem ser coletadas nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos para medir a glicose plasmática e a concentração de insulina. Novos casos de DRFC devem ser confirmados com um OGTT no prazo de 2 meses [25]. OGTT é desnecessário quando a glicemia em jejum já for diagnóstico de diabetes. Os critérios utilizados para diagnóstico e classificação de DRFC são expressos na tabela 1.

Tabela 1 – Critérios utilizados para diagnóstico e classificação de DRFC. Adaptado de [20].

Classificação	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia 2h após OGTT (mg/dL)
Tolerância normal à glicose	70-99	<140
Intolerância à glicose	100-125	140-199
Diabetes sem hiperglicemia de jejum	<126	≥200
Diabetes com hiperglicemia em jejum	≥126	≥200
Diabetes intermitente	≥ 126 durante infecções, nutrição enteral e uso de corticóides	≥ 200 durante infecções, nutrição enteral e uso de corticóides

OGTT: teste de tolerância oral à glicose.

2.4. TRATAMENTO

O tratamento para DRFC deve controlar os sintomas do diabetes e prevenir complicações [36, 32]. O paciente com DRFC deve ser tratado por uma equipe multidisciplinar pelo menos trimestralmente, ideal em uma clínica com endocrinologistas e pneumologistas [24].

Não existe consenso sobre a instituição de farmacoterapia de rotina para

indivíduos com intolerância à glicose ou com DRFC sem hiperglicemia de jejum. Nestas situações, o uso de insulina é recomendado se houver sintomas de diabetes, declínio não explicado do peso corporal ou função pulmonar [38, 20].

A DRFC não pode ser tratada só com dieta [32]. A insulina é o único tratamento farmacológico recomendado para pacientes com DRFC, por isso, considerado um tratamento padrão ouro [38, 24].

Devido a problemas pulmonares e gastrointestinais associados com FC, o consumo alimentar pode variar tremendamente de dia para dia. A maioria dos pacientes necessitará um regime flexível de insulina, o qual é alcançado com terapia intensiva, utilizando uma insulina de ação rápida antes das refeições combinada com carboidratos [24].

A glicose sangüínea capilar deveria ser também checada mais cuidadosamente durante uma infecção aguda e/ou durante o tratamento de corticosteróide, pois tal estresse pode causar a necessidade de aumento de insulina [24], uma vez que nestas situações os pacientes desenvolvem resistência insulínica [20].

Hipoglicemiantes orais não são recomendados para o tratamento do DRFC, a não ser para pesquisas médicas [20]. Sulfoniluréia, por aumentar a secreção de insulina, pode ser uma opção terapêutica nos diabéticos que ainda possuam função de células β [24]. Seus efeitos colaterais incluem hipoglicemia, toxicidade hepática e inibição da função do CFTR por acreditar-se ser esta proteína um receptor para sulfoniluréia [24].

As glinidas, que também estimulam a secreção insulínica, pode ser uma escolha para pacientes sem hiperglicemia em jejum. Seus principais efeitos adversos são hipoglicemias leves, distúrbios visuais transitórios e alterações gastrointestinais [20]. Quando comparada à insulina lispro, a repaglinida foi menos eficaz em controlar a glicemia pós-prandial [20].

Aumentar a resistência à insulina poderia ser útil em pacientes com FC. No entanto, as drogas disponíveis são associadas com um risco significativo na FC. Metformina, cuja ação principal é reduzir a resistência insulínica, é contra indicada por aumentar os sintomas gastrointestinais e aumentar o risco de acidose láctica em pacientes com insuficiência respiratória [20, 24].

As tiazolinedionas, que reduzem a resistência insulínica periférica, têm elevado grau de hepatotoxicidade, não sendo recomendada para pacientes com FC, pois estes têm freqüentes anormalidades hepáticas [24]. A acarbose, que reduz a glicemia pós-

prandial, está associada a efeitos adversos gastrointestinais [20].

3. CONCLUSÃO

Devido ao aumento na longevidade dos pacientes com fibrose cística, a DRFC se tornou uma importante complicação extrapulmonar nestes pacientes. DRFC é uma importante co-morbidade na FC. Pacientes do sexo feminino, aumento da longevidade, insuficiência pancreática exógena, homozigose para mutação $\Delta F508$, infecções pulmonares e corticoterapia têm maior risco de desenvolver esta complicação. A fisiopatologia do DRFC difere do diabetes tipo 1 e tipo 2, sendo classificado como outro tipo de diabetes, causado por lesão do pâncreas exócrino. A insulinopenia é a principal causa do DRFC, mas a resistência à insulina também está presente em pacientes com FC.

Entre as complicações do DRFC, as nutricionais e respiratórias são as mais importantes, a perda de peso, sem explicação, é o sinal clínico mais freqüentemente informado pelos pacientes antes do diagnóstico confirmatório do DRFC. Os pacientes com DRFC apresentam pior função pulmonar e maior prevalência de bactérias patogênicas. Com o início do DRFC, muitas vezes insidioso, exames sistemáticos são recomendados a partir dos 14 anos de idade nos pacientes com FC. O teste oral de tolerância à glicose é recomendado como padrão ouro como teste diagnóstico para o DRFC. O tratamento para diabetes relacionado à fibrose cística deve controlar os sintomas do diabetes e prevenir complicações. A insulina é o único tratamento recomendado para pacientes com DRFC. Com problemas pulmonares e gastrointestinais associados com FC, o consumo alimentar pode variar, necessitando assim de um regime flexível de insulina. Como diagnóstico do DRFC agrava ainda mais a dificuldade do paciente em conviver com a fibrose cística, o apoio multidisciplinar é fundamental para auxiliar na aceitação desse novo problema.

REFERÊNCIAS

- [1] Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *Jornal de Pediatria* 2005;81(3):240-244.
- [2] Ravel R. Laboratório clínico – aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- [3] Jay LM, Mateus H, Fonseca D, Restrepo CM, Keyeux G. PCR-heterodúplex por agrupamiento: implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en Colombia. *Colombia Médica* 2006;37(3):176-182.
- [4] Mishra A, Greaves R, Massie J. The limitations of sweat electrolyte reference intervals for the diagnosis of cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Biochem Rev* 2007;28:60-76.
- [5] Faria EJ, Faria ICJ, Alvarez AE, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. Associação entre deficiência de alfa-1-antitripsina e a gravidade da fibrose cística. *Jornal de Pediatria* 2005;81(6):485-490.
- [6] Burtis CA, Ashwood ER. Tietz – Fundamentos de química clínica. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- [7] Fagundes EDT, Roquete MLV, Penna FJ, Reis FJC, Goulart EMA, Duque CG. Fatores de risco da hepatopatia da fibrose cística. *Jornal de Pediatria* 2005;81(6):478-484.
- [8] Fagundes EDT, Roquete MLV, Penna FJ, Reis FJC, Duque CG. Triagem diagnóstica da hepatopatia da fibrose cística. *Jornal de Pediatria* 2002;78(5):389-396.
- [9] Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-689.
- [10] Veja-Briceño LE, Sánchez I. Fibrosis quística: actualización em sus aspectos básicos. *Revista Chilena de Pediatría* 2005;76(5):464-470.
- [11] Puljak L, Kilic G. Emerging roles of chloride channels in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006;1762:404-413.
- [12] Devlin TM. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 6ª edição. São Paulo: E. Blücher, 2007.
- [13] Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Fisiologia. 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- [14] Smith C, Marks AD, Lieberman M. Bioquímica médica básica de Marks – Uma abordagem clínica. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- [15] Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 19ª edição. São Paulo: Manole, 1999.
- [16] Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica. 4ª edição. São Paulo: Sarvier, 2006.
- [17] Sánchez I, Perret C, Kolbach M, Schwerter MT, Quiroga T. Comparación entre dos métodos de determinación del test del sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística. *Revista Chilena de Pediatría* 1999;70(4):281-287.
- [18] Scotet V, Braekeleer M, Roussey M, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000;356:789-794.
- [19] Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose Cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *Jornal de Pediatria* 2004;80(5):371-379.
- [20] Alves CAD, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística.

Jornal Brasileiro de Pneumologia 2007;33(2):213-221.

[21] Chakr VCBG, Silveira MR, Vendrusculo FM, Leites GT, Donadio MVF, Paim TF, Marostica PJC. Análise descritiva dos pacientes com fibrose cística em acompanhamento na unidade de pneumologia Pediátrica de um hospital universitário em Porto Alegre – RS. *Scientia Medica* 2006;16(3):103-108.

[22] Manna TD. Avaliação do comprometimento endocrino do pâncreas em crianças e adolescentes portadores de fibrose cística [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2005.

[23] Adler AI, Gunn E, Haworth CS, Bilton D. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetic Medicine* 2007;24:1143-1148.

[24] Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005;31:221-232.

[25] Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007;2:376-383.

[26] Lee KMN, Miller RJH, Rosenberg FM, Kreisman SH. Evaluation of glucose tolerance in cystic fibrosis: Comparison of 50g and 75g test. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007;6:274-276.

[27] Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999;45:61-73.

[28] Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007;6:101-109.

[29] Preumont V, Hermans MP, Buysschaert M. Diabetes in cystic fibrosis: A 2008 state of the art. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2008;2:77-80.

[30] Casas L, Berry DR, Logan K, Copeland KC, Royall JA. Cystic fibrosis related diabetes in an extremely young patient. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007;6:247-249.

[31] Elder DA, Wooldridge JL, Dorlan LM, D'Alessio DA. Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and Prior History of Diabetes. *The Journal of Pediatrics* 2007;151:653-658.

[32] Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001;2:253-259.

[33] Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose Tolerance and Insulin Secretion, Morbidity, and Death in Patients with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 2007;152:540-545.

[34] Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanism of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:1022-1228.

[35] Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis* 2004;3:209-222.

[36] Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2006;2:27-31.

[37] Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Resp Crit Care Medicine* 2000;162:891-895.

[38] Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *The Journal of Pediatrics* 2003;142:97-99.