PERFIL CLÍNICO, NUTRICIONAL, FUNCIONAL E SONO DE INDIVÍDUOS COM FIBROSE CÍSTICA NÃO ELEGÍVEIS À TERAPIA MODULADORA DA PROTEÍNA CFTR: UM ESTUDO LONGITUDINAL

Julya Charara Aires da Silva; Thaise Helena Cadorin, Juliana Cardoso, Gabriela Castilhos Ducati, Camila Isabel Santos Schivinski.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), com manifestações multissistêmicas (Rafeeq; Murad, 2017). A heterogeneidade das mutações do CFTR resulta em diferentes manifestações e trajetórias clínicas, tornando-se necessário o acompanhamento multiprofissional contínuo, incluindo cuidados respiratórios e nutricionais, fisioterapia, exercício físico e, quando indicado, o uso de moduladores da proteína CFTR (CFTR-m), que atuam diretamente sobre a proteína disfuncional e representam um importante avanço terapêutico. Entretanto, a indicação de CFTR-m depende da presença de mutações responsivas, fazendo com que parte dos indivíduos permaneça inelegível a essa terapia (Smyth et al., 2014; Goss, 2019; Fajac; Sermet, 2021).

Embora estudos prévios demonstrem benefícios dos CFTR-m no estado nutricional, função pulmonar (FP) e capacidade funcional em indivíduos elegíveis ao medicamento (Hevilla et al., 2024; Philipsen et al., 2024), ainda existem lacunas relacionadas à caracterização e ao acompanhamento daqueles que não podem utilizar essa terapia. Nesse sentido, compreender a evolução clínica ao longo do tempo nessa população é fundamental para identificar necessidades e contribuir para um acompanhamento especializado. Assim, o objetivo do presente trabalho foi analisar a evolução longitudinal do estado nutricional, propensão a distúrbios do sono (DS), capacidade funcional e FP em indivíduos com FC não elegíveis para CFTR-m, ao longo de um ano de seguimento.

DESENVOLVIMENTO

Estudo longitudinal e retrospectivo, incluiu indivíduos de 2 meses a 14 anos com FC, diagnosticados conforme as diretrizes brasileiras (Athanazio; Silva; Vergara, 2017), não elegíveis para terapia CFTR-m em razão do genótipo da doença. O acompanhamento foi realizado em um centro de referência para FC, e compreendeu duas avaliações (M1 e M2), com intervalo de 3 a 12 meses entre elas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, sob parecer nº 80800217.4.0000.5361.

Após a obtenção dos termos éticos, realizou-se consulta em prontuário multiprofissional para coleta de informações referentes ao genótipo e à presença de patógenos. A estabilidade clínica foi avaliada pelos escores CFCS e CFFS, considerando-se estáveis os indivíduos com pontuações ≤25 e ≤4, respectivamente (Kanga et al., 1999; Ramsey et al., 1994). Realizou-se avaliação antropométrica para obtenção do índice de massa corporal (IMC), utilizado na determinação do estado nutricional, calculado e classificado pelo programa Telessaúde Brasil (BRASIL, 2011), e registrou-se idade e sexo para caracterização da amostra.

A propensão para DS foi avaliada por meio de questionários específicos para a faixa etária. Para crianças menores de 3 anos, utilizou-se o *Brief Infant Sleep Questionnaire* (BISQ), considerando-se a presença de DS quando identificado pelo menos um dos seguintes critérios: mais de três despertares noturnos, período de vigília noturna superior a uma hora ou tempo total de sono inferior a nove horas (DEL-PONTE et al., 2020). Para crianças com idade superior a 5 anos, foi aplicada a *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC), composta por 26 questões, com escore variando de 26 a 130 pontos, sendo considerada propensão para DS ≥39 pontos (Ferreira, 2009).

A capacidade funcional foi avaliada por meio do teste do degrau de 3 minutos (TD3') cadenciado externamente com metrônomo de 30 passos/minuto. Inicialmente, os indivíduos receberam uma demonstração para execução do procedimento e, posteriormente, realizaram duas tentativas do teste, com intervalo de no mínimo cinco minutos e até o retorno dos parâmetros basais. Para análise, calculou-se o percentual de execução total do melhor TD3`, considerando-se a proporção do tempo efetivamente realizado em relação à duração total do teste.

A FP foi avaliada pelo exame de espirometria (espirômetro portátil EasyOne Frontline®) naqueles com idade ≥6 anos, capazes de executar manobras aceitáveis e reprodutíveis, conforme recomendações da American Thoracic Society (ATS, 2019). Foram obtidos os valores absolutos e os percentuais do predito para a manobra de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), conforme proposto por Knudson et al. (1976) e Polgar et al. (1971), em litros (L) e porcentagem predita (%). Os dados foram analisados no software IBM SPSS Statistics (versão 20.0), utilizando-se estatística descritiva e de frequências. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre M1 e M2 foi realizada pelo teste t para amostras pareadas ou teste de Wilcoxon e de McNemar. Adotou-se nível de significância de 5% ($p<0,05$) em todas as análises.

RESULTADOS

Participaram 21 indivíduos (52% meninas), com média de idade de 6,76±4,31 anos e IMC médio de 16,30±2,29 kg/m², 80% eutróficos em M1. A média de idade em M2 foi de 7,46±4,35 anos, IMC médio de16,54±1,77 kg/m², sendo 85,7% eutróficos. Em M1, um indivíduo foi classificado com baixo peso e passou para a classificação eutrófico em M2. A presença de patógenos foi identificada em 71% dos indivíduos em M1 e em 66% em M2. Constatou-se estabilidade em 95,2% da amostra em ambos os momentos.

A propensão a DS foi observada em 28,6% dos indivíduos em M1 e 23,8% em M2, sem diferença significativa entre os momentos (p=1,00). Também não houve diferença significativa no percentual de execução do TD3'entre M1 e M2 (p=0,50), demonstrando a mesma capacidade funcional nos dois momentos. Quanto à FP, foram avaliados 13 indivíduos, sendo observadas diferenças significativas entre os momentos apenas para os parâmetros de VEF_1/CVF em L e %, e para o FEF25-75% em % (Tabela 1). Esse declínio da relação VEF_1/CVF sugere maior comprometimento do fluxo aéreo, uma vez que esse parâmetro é utilizado na identificação de obstrução das vias aéreas (König et al., 2018). Por sua vez, a redução do FEF25-75% pode indicar alteração adicional do fluxo expiratório. Embora esses parâmetros não configurem uma deterioração global da FP, eles podem indicar mudanças sutis que merecem atenção, considerando que a evolução natural da FC está associada à deterioração progressiva da FP (König et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se manutenção das características clínicas, nutricionais e da propensão a DS, bem como piora da VEF_1/CVF, em L e %, e no FEF25-75% em % na amostra avaliada. Esses achados reforçam a importância do acompanhamento longitudinal de indivíduos com FC não elegíveis aos CFTR-m, uma vez que estes permanecem sujeitos a progressão fisiopatológica da doença e ao desenvolvimento de complicações e comorbidades.

Palavras-chave: Pediatria; Fibrose Cística; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística.

ANEXOS

Tabela 1 - Variáveis espirométricas em valores absolutos e percentuais do predito.

Variável	M1	M2	p
VEF_1, L	1,64 ± 0,60	1,61 ± 0,67	>0,05
CVF, L	2,04 ± 0,69	2,08 ± 0,78	>0,05
VEF_1/CVF	0,86 ± 0,17	0,77 ± 0,11	**0,004**
FEF25-75%, L/s	1,62 ± 0,92	1,49 ± 0,79	>0,05
VEF_1, %	77,54 ± 20,13	73,31 ± 23,35	>0,05
CVF, %	88,49 ± 19,16	87,38 ± 19,92	>0,05
VEF_1/CVF, %	87,23 ± 10,95	82,85 ± 12,54	**0,01**
FEF25-75%, %	63,23 ± 33,55	57,08 ± 29,99	**0,03**

Legenda: dados apresentados em média ± desvio-padrão; %: percentual do predito. M1: momento 1; M2: momento 2; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF25-75%: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF; L: litros; p: significância estatistica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Standardization of spirometry 2019 update. **European Respiratory Journal,** v. 200, n. 8, p. 70–88, set. 2019.

ATHANAZIO, R. A.; SILVA, L. V. R. F.; VERGARA, A. A.; et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 43, p. 219–245, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.546, de 27 de outubro de 2011. Redefine e amplia o Programa Telessaúde Brasil, que passa a ser denominado Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes. **Diário Oficial da União,** Brasília, DF, 28 out. 2011.

DEL-PONTE, Bianca; XAVIER, Mariana O.; BASSANI, Diego G.; et al. Validity of the Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ) in Brazilian children. **Sleep Medicine,** v. 69, p. 65–70, 2020.

FAJAC, Isabelle; SERMET, Isabelle. Therapeutic approaches for patients with cystic fibrosis not eligible for current CFTR modulators. **Cells,** v. 10, n. 10, p. 2793, 2021.

FERREIRA, Vanessa Ruotolo. **Escala de distúrbios do sono em crianças: tradução, adaptação cultural e validação. 2009. 109 p. Dissertação (Mestrado)** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.

GOSS, C. H. Acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 6, p. 792–803, 2019.

HEVILLA, Francisco; PORRAS, Nuria; GIRÓN, María Victoria; et al. Impact of Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor therapy on body composition, dietary intake, biomarkers, and quality of life in people with cystic fibrosis: a prospective observational study. **Nutrients**, v. 16, n. 19, p. 3293, 2024.

KANGA, J.; KUHN, R.; CRAIGMYLE, L.; et al. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. **Clinical Therapeutics**, v. 21, n. 8, p. 1343–1356, 1999.

KNUDSON, Ronald J.; SLATIN, Ronald C.; LEBOWITZ, Michael D.; BURROWS, Benjamin. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effects of age. **American Review of Respiratory Disease,** v. 113, n. 5, p. 587–600, 1976.

KÖNIG, Peter; NER, Zarah; ACTON, James D.; GE, Bin; HEWETT, John. Is an FEV_1 of 80% predicted a normal spirometry in cystic fibrosis children and adults? **Clinical Respiratory Journal**, v. 12, n. 8, p. 2397–2403, 2018.

PHILIPSEN, Lue Katrine Drasbæk; et al. Changes in exercise capacity in people with cystic fibrosis after one year of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment – A Danish prospective cohort. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 23, n. 6, p. 1080–1086, 2024.

POLGAR, G.; PROMADHAT, V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: **Saunders,** 1971. 273 p.

RAFEEQ, M. M.; MURAD, H. A. S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–9, 2017.

RAMSEY, B. W.; BOAT, T. F. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis: summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. **Journal of Pediatrics**, 1994.

SMYTH, Alan R.; BELL, Scott C.; BOJCIN, Snezana; et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. **Journal of Cystic Fibrosis:** Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society, v. 13, supl. 1, p. S23–S42, 2014.