

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA
BRUNA LEITE MARQUES
CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômico-recessiva, cujas manifestações clínicas resultam da disfunção de uma proteína denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A síndrome clínica é multissistêmica e tem uma ampla gama de manifestações, variando desde casos “atípicos” paucissintomáticos ou monossintomáticos, até formas “clássicas”, que são mais frequentes e usualmente associadas com insuficiência pancreática exócrina, doença sino-pulmonar crônica e elevação da concentração de cloretos no suor. Os conhecimentos em relação à FC têm evoluído e contribuído para progressos no diagnóstico, acompanhamento e tratamento desta doença. Nesta revisão da literatura científica, abordam-se atualizações a respeito da fisiopatologia da FC e de sua correlação com as manifestações clínicas.

PALAVRAS-CHAVES: : *Fibrose cística; Fibrose cística/fisiopatologia; Sinais e sintomas.*

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de transmissão autossômico-recessiva, cujas manifestações clínicas resultam da disfunção de uma proteína denominada proteína reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística ou *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta proteína é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo, entre outros sítios. Nestes locais, a sua principal função é agir como canal de cloro, regulando o balanço entre íons e água através do epitélio. Embora o problema básico seja o mesmo, o impacto deste comprometimento é diferente de um órgão para outro^{1,2}.

A síndrome clínica consequente à diminuição ou à perda da função da CFTR é multissistêmica e tem uma ampla gama de manifestações. A forma clássica da FC, associada com a função

da CFTR essencialmente ausente, é caracterizada por insuficiência pancreática exócrina, doença sino-pulmonar crônica e progressiva e concentração elevada de cloretos no suor, sendo esta última usada na confirmação diagnóstica através do teste do suor. Em outro extremo, estão casos classificados como “fibrose cística atípica” nas quais as manifestações são mais sutis, muitas vezes únicas (pacientes monossintomáticos) e o teste do suor revela concentração de cloretos na faixa limítrofe ou na faixa da normalidade^{3,4}. Estes últimos são um grande desafio para a confirmação diagnóstica, que algumas vezes é feita só na vida adulta^{5,6}.

Quando a fibrose cística foi descoberta, em 1938, poucas crianças chegavam até um ano de idade⁷. A realidade hoje é bastante diferente, graças ao maior conhecimento sobre a fisiopatologia desta doença, que tem permitido inúmeros avanços em relação ao diagnóstico e ao tratamento, e modificado o prognóstico tanto em relação à expectativa, quanto à qualidade de vida⁸. Nos países desenvolvidos, a mediana de sobrevivência está por volta dos 38 anos de idade e no mundo todo cada vez aumenta mais a proporção de adultos com FC^{9,10} (Fig.1 e 2). Estudos apontam para expectativa de vida acima dos 50

anos para pacientes com FC nascidos a partir do ano 2000¹¹. Ainda hoje, a morbi-mortalidade da FC é regida pelo comprometimento pulmonar, responsável por mais de 90% relacionados à esta doença¹².

HISTÓRICO

“Infeliz da criança que, quando beijada na frente, apresente sabor salgado. Ela está fadada a morrer precocemente”. Este dizer folclórico norte-europeu, contido no Almanaque de Canções e Jogos para Crianças, é uma das referências mais antigas à FC¹³.

Cientificamente, esta doença tornou-se conhecida em 1938 através de um estudo publicado por Dorothy H. Andersen, da Universidade de Colúmbia⁷. Após minucioso estudo clínico e em material de necrópsia, somando 49 casos de crianças e lactentes, Andersen fez a primeira descrição detalhada dos sintomas desta doença e das alterações produzidas nos órgãos. Relacionou as lesões pancreáticas às pulmonares e indicou o íleo meconial como manifestação mais precoce desta enfermidade. Destruição do pâncreas, mesmo em lactentes, e infecção e lesão das vias aéreas inferiores foram

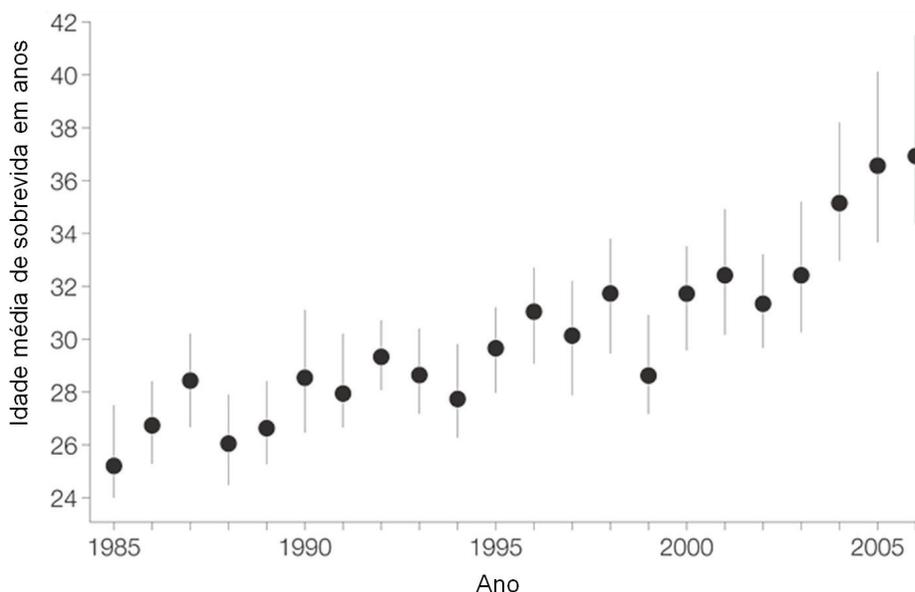


FIGURA 1: IDADE MÉDIA DE SOBREVIDA ESTIMADA PARA PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 1985 A 2006. A MÉDIA DE SOBREVIDA ESTIMADA EM 2006 FOI DE 36,9 ANOS, O QUE REPRESENTA A IDADE ESTIMADA EM QUE METADE DOS PACIENTES ATÉ ENTÃO REGISTRADOS NA *CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION* TERIAM MORRIDO. (FONTE: BOYLE, M. P. JAMA 2007; 298:1787-1793).

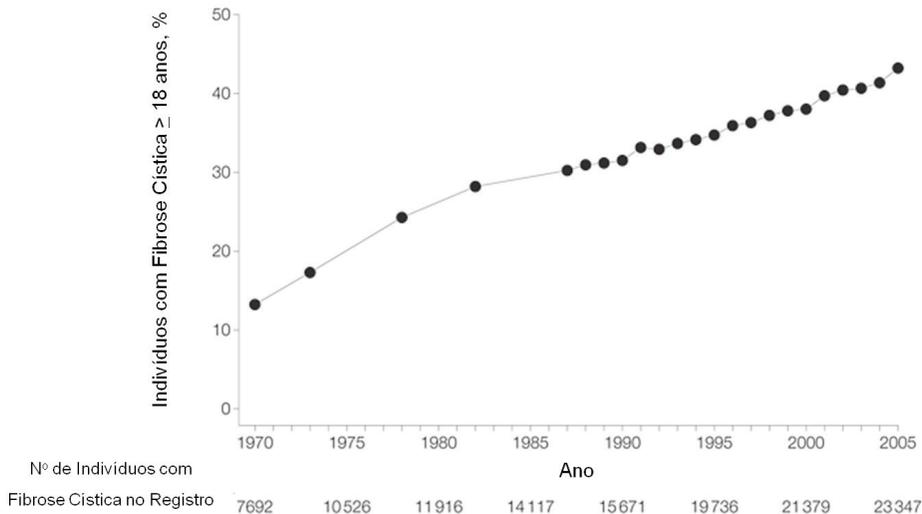


FIGURA 2: PERCENTUAL DE INDIVÍDUOS ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA. QUARENTA E TRÊS POR CENTO TINHAM 18 ANOS OU MAIS EM 2005. (FONTE: BOYLE, M. P. JAMA 2007; 298:1787-1793).

os achados patológicos mais frequentes. Com base nas alterações microscópicas observadas no tecido pancreático, esta doença foi denominada fibrose cística do pâncreas. Com este estudo, a FC foi consolidada como entidade clínica autônoma, multissistêmica, com incidência familiar lembrando transmissão de caráter genético mendeliano recessivo¹³.

Em seguida à consolidação conceitual de Andersen, Farber (1944) propôs a denominação mucoviscidose, enfatizando o caráter espesso e viscoso das secreções e o bloqueio dos ductos pancreáticos e da árvore brônquica por esta secreção anômala¹⁴.

Em 1953, Di'Santagnese e colaboradores documentaram o excesso de sódio e cloro no suor¹⁵, o que constituiu a chave para o desenvolvimento do teste do suor, que até hoje é o principal exame utilizado para o diagnóstico da FC. Até o momento, o método de Gibson & Cooke (1959)¹⁶, em que se emprega o estímulo cutâneo da face palmar do antebraço através da iontoforese com pilocarpina, é o mais usado em todo o mundo.

No decorrer dos anos seguintes, houve grande aperfeiçoamento dos recursos diagnósticos e terapêuticos. O progresso dos estudos bioquímicos foi mais lento do que o dos estudos clínicos, mas voltou a intensificar-se na década

de 1980.

Em 1983, Quinton revelou a impermeabilidade do epitélio dos pacientes com FC aos cloretos e concluiu que algum canal transportador deste íon deveria estar funcionando mal¹⁷. Na mesma época, outros cientistas estavam engajados em descobrir o possível gene responsável pela FC. Os esforços culminaram com a identificação do gene e de seu produto, a proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Conductance Regulator*).

Esta descoberta, além de permitir o conhecimento mais profundo da FC, foi a base para o desenvolvimento de novas terapias, enfocando a cura da mesma e não apenas o controle dos sintomas.

O GENE E SUAS MUTAÇÕES

A FC é uma doença monogênica, cujo gene se localiza no braço longo do cromossoma 7, *locus* q 31, éxon 10². Como é uma doença de herança autossômico-recessiva, o doente precisa ser homocigoto para mutações causadoras de FC, tendo recebido uma mutação do pai e outra da mãe. Quando ambos os pais são portadores, ou seja, possuem uma única mutação para FC, eles não têm a doença e apresentam 25% de chance de gerar uma criança com FC em cada gestação. Se a criança não nascer com FC, há

50% de chance de ela ser carreadora e 25% de ser homozigota normal.

O gene responsável pela FC codifica a proteína CFTR, composta de 1480 aminoácidos². Quando foram descobertos, tanto a proteína quanto o gene receberam a denominação de *Cystic Fibrosis Conductance Regulator* devido à sua suposta função¹⁸. A CFTR atua, principalmente, como um canal de cloro regulado pela adenosina cíclica monofosfato (AMPC), mas parece ser capaz de regular outros canais iônicos, envolvendo-se intimamente na composição do fluido da superfície epitelial².

Desde a descoberta do gene da FC, em 1989, já foram identificadas mais de 1800 mutações que comprometem a biossíntese da proteína CFTR por diferentes mecanismos moleculares e que têm como consequência comum o seu déficit, quer seja de origem quantitativa ou qualitativa^{2,19-20}. (Fig.3)

Apesar do grande número de mutações, muitas são raras. A mais frequente e mais estudada é a F508del, previamente chamada ΔF508, que corresponde à ausência de 3 nucleotídeos sequenciais (uma citosina e duas timinas), levando à deleção (del) de um resíduo de fenilalanina (F) na posição 508 da proteína¹⁹. A F508del interfere na fase do processamento da proteína CFTR. Durante sua formação, a CFTR é retida

no retículo endoplasmático, onde é degradada, não sendo transportada para a membrana celular. O déficit costuma ser bem importante e, por isto, esta mutação é classificada como “grave”²¹.

Estima-se que a prevalência da F508del nos cromossomos de portadores de FC em todo o mundo seja de aproximadamente 70%¹⁹. No Brasil, esta mutação foi encontrada em 47 a 48,4% dos pacientes com FC em diferentes estudos^{23,24}. As outras mutações para FC são menos frequentes e de prevalência variada entre populações de diferentes origens étnicas e de diferentes localizações geográficas. Menos de 20 mutações têm frequência mundial maior que 0,1% cada¹⁹.

CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

A descoberta do gene da FC estimulou os estudos da relação potencial entre o genótipo e o fenótipo desta doença. Tem-se tentado classificar as mutações de acordo com o mecanismo pelo qual elas comprometem a biossíntese da proteína CFTR e correlacioná-las com diferentes expressões fenotípicas da FC. A correlação entre o grau de comprometimento da CFTR e as manifestações varia entre os diferentes componentes clínicos e é mais clara para o

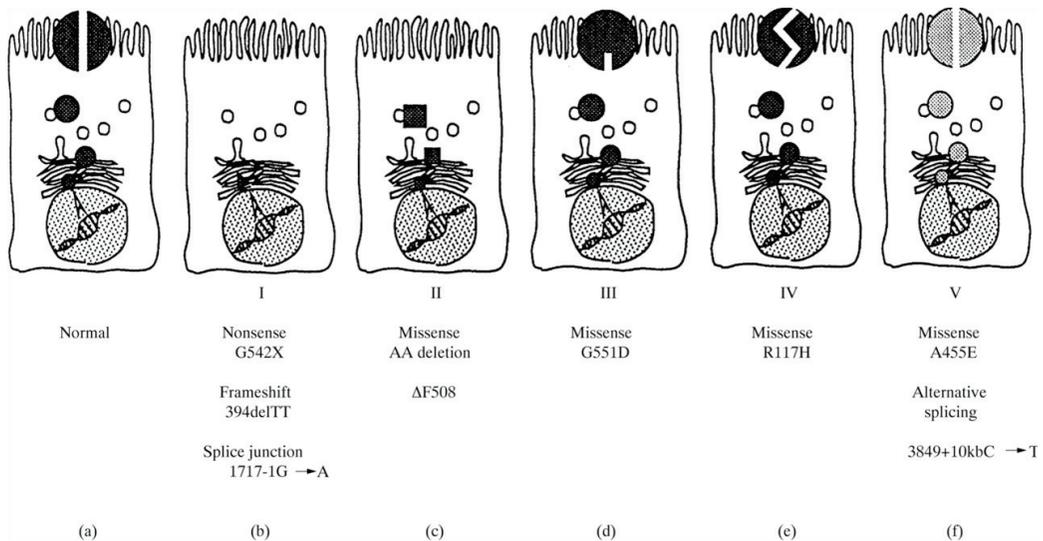


FIGURA 3: MECANISMOS DE COMPROMETIMENTO SÍNTESE DA CFTR DE ACORDO COM OS TIPOS DE MUTAÇÕES, COMPARADOS AO SEU FUNCIONAMENTO NA CÉLULA NORMAL (A). (FONTE: TAYLOR C J Gut 1999;44:8-9²⁰).

estado da função pancreática exócrina e menos diretamente associada com as manifestações pulmonares^{1,25,26}. (Fig.4)

A insuficiência pancreática é tida como fenótipo grave da FC e está relacionada a algumas mutações específicas como F508del, G542X, G1551D, N1303K e W1282X21. Estas mutações também levam a maiores concentrações de cloretos no suor. Estudos com homozigotos para F508del demonstram que eles apresentam quadro clínico mais graves. Comparativamente aos pacientes que não carregam esta mutação, estes têm o início da doença mais precoce, maiores concentrações de cloreto no suor e maior frequência de insuficiência pancreática²⁷. Outras mutações têm sido associadas a fenótipos “atípicos” da doença, geralmente mais leves, frequentemente sem insuficiência pancreática e com concentrações de cloreto no suor limítrofes ou normais. São exemplos de mutações mais “brandas”: R117H, 3849+10kbC>T, A455E, entre outras²¹.

Embora se tente estabelecer uma correlação linear entre a mutação e o fenótipo apresentado, a determinação da influência de um único gene é dificultada pela existência de centenas de mutações e pela influência de outros fatores

genéticos e ambientais na expressão da doença. Até entre indivíduos que possuem um mesmo genótipo CFTR, como irmãos dos mesmos pais, há considerável heterogeneidade na gravidade da doença, principalmente com relação ao quadro pulmonar²¹.

PATOGENIA E CORRELAÇÃO CLÍNICA

A disfunção da proteína CFTR diminui a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, trazendo dificuldades ao transporte e à secreção deste íon. Consequentemente, a concentração de cloretos na membrana apical das células epiteliais se eleva. Cada órgão que depende da proteína CFTR – pulmões, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes – expressa esta disfunção de maneira diferente, de acordo com a sensibilidade de cada um deles ao déficit funcional. Os tecidos dos canais deferentes são os que mais exigem o funcionamento adequado da CFTR, seguidos das glândulas sudoríparas e do pâncreas^{1,26}. (Fig.4)

Os tecidos dos canais deferentes requerem pelo menos 10% de proteína CFTR normal para

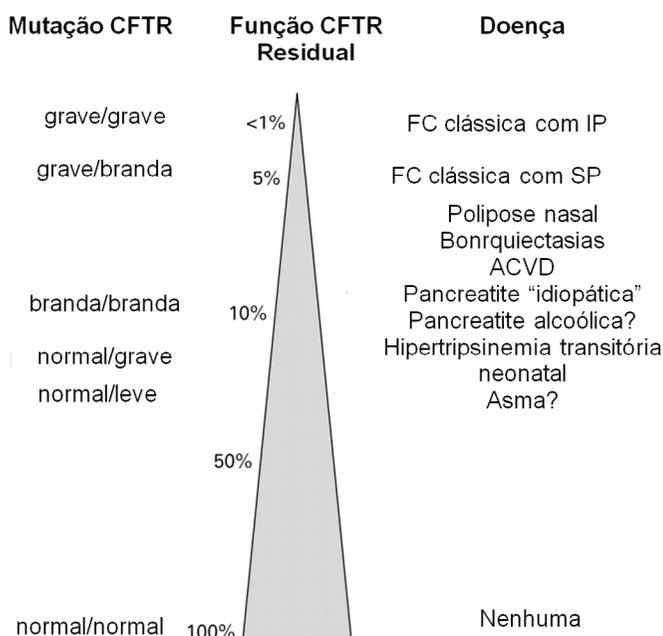


FIGURA 4: MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA DE ACORDO COM A FUNÇÃO RESIDUAL DA CFTR COMO UM RESULTADO DA COMBINAÇÃO DE MUTAÇÕES GRAVES OU BRANDAS NO GENÓTIPO. IP: INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA, SP: SUFICIÊNCIA PANCREÁTICA; ACVD: AGENESIA CONGÊNITA DE VASOS DEFERENTES. (FONTE: OCKENGA J ET AL. Gut 2001; 49:312-326).

o seu desenvolvimento. A agenesia bilateral dos canais deferentes ocorre quase universalmente em homens com FC e a esterilidade pode ser a única apresentação de formas atípicas desta doença¹.

O próximo tecido mais sensível ao déficit da CFTR é o dos ductos das glândulas sudoríparas, que requer cerca de 5% de proteína CFTR normal para reabsorver os cloretos adequadamente. Sua disfunção resulta no acúmulo deste íon no suor, assim como do sódio, cuja reabsorção também fica prejudicada^{1,26}. A perda aumentada de líquidos e eletrólitos pode provocar diferentes manifestações clínicas. É comum a queixa de suor salgado, algumas vezes com depósitos de cristais de sal na pele. Em momentos de calor, a sudorese excessiva, com ou sem diarreia, pode levar a perdas maciças de sódio provocando desidratação grave, com risco de evoluir para choque ou coma, ameaçando a vida do paciente.

Algumas mutações da FC causam disfunção de mais de 99% da CFTR, acarretando no comprometimento funcional do pâncreas exócrino^{1,26}. A CFTR é necessária para a passagem de ânions e, conseqüentemente, água para o lúmen dos ductos pancreáticos. No lúmen, os

cloretos são trocados por bicarbonato. O comprometimento da CFTR resulta na redução do conteúdo hídrico da secreção pancreática e em maior acidez da mesma. Estas alterações contribuem para obstrução dos ductos pancreáticos e autólise e fibrose do pâncreas. A intensidade deste processo determina a progressão da doença pancreática. A lesão pancreática pode começar intrauterinamente e continuar após o nascimento, na infância ou mais tarde, até que todo o tecido pancreático acinar seja destruído²⁸.

Estima-se que 85-90% dos pacientes com FC têm insuficiência pancreática, sendo a síndrome disabsortiva a apresentação clássica²⁹. A manifestação mais sugestiva de disabsorção é a esteatorreia, que se caracteriza por fezes volumosas, oleosas e de odor forte. Esta apresentação tem alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, mas nem sempre está presente. Às vezes, os sinais clínicos de esteatorreia não são evidentes e a única manifestação de disabsorção é a dificuldade de ganho ponderal. O comprometimento nutricional é uma das manifestações iniciais mais comuns da FC, mas poucas vezes este diagnóstico é considerado quando o paciente

<p>1. Recém-Nascido e Lactente jovem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Íleo meconial, peritonite meconial, atresia ileal, retardo na eliminação de mecônio - Desidratação hiponatrêmica, pseudo -síndrome de Barter (hiponatremia sem natriúria) - Distúrbios de coagulação por fatores K-dependentes - Ictericia prolongada - Atelectasia e hiperinsuflação <p>2. Lactente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome do lactente chiador - Pneumonias de repetição - Tosse crônica - Atelectasia ou hiperinsuflação pulmonar - Esteatorreia, prolapso renal - Desnutrição / ganho ponderal insuficiente <p>3. Pré-Escolares e Escolares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia de repetição - Tosse crônica - Sinusopatia crônica - Atelectasia ou hiperinsuflação pulmonar - Bronquiectasias hemoptise - Baquetamento digital - Obstrução intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Esteatorreia, prolapso renal - Desnutrição / ganho ponderal insuficiente - Hipertensão portal, cirrose hepática - Hipertensão pulmonar, <i>cor pulmonale</i> - Hipovitaminose A, D ou E <p>4. Adolescente e Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonias de repetição - Tosse crônica - Sinusopatia crônica - Polipose nasal - Atelectasia e hiperinsuflação pulmonar - Bronquiectasia, hemoptise - Baquetamento digital - Síndrome de obstrução intestinal distal - Esteatorreia, prolapso renal - Desnutrição / ganho ponderal insuficiente / retardo do desenvolvimento puberal - Hipertensão portal, cirrose hepática - Hipertensão pulmonar, <i>cor pulmonale</i> - Hipovitaminose A, D ou E - Diabetes mellitus - Infertilidade - Osteoartropia hipertrófica
--	---

QUADRO 1: MANIFESTAÇÕES DA FIBROSE CÍSTICA CONFORME A FAIXA ETÁRIA. (FONTE: DE BRITTO MCA, BEZERRA PGM, REGO JC. FIBROSE CÍSTICA. REV PEDIATR 2001; 2:5-8³⁸).

apresenta apenas esta manifestação. Embora o déficit nutricional isolado seja mais frequente por outras causas, como ingesta calórica inadequada, alergia alimentar ou refluxo gastroesofágico, ressalta-se a importância de se pensar na possibilidade de FC no diagnóstico diferencial, em especial quando este déficit ocorrer apesar de ingesta calórica adequada. Supõe-se que o ganho inadequado de peso na FC seja causado por balanço energético negativo, resultante não só da má absorção de nutrientes causada pela insuficiência pancreática exócrina, mas também da doença respiratória crônica e do aumento da taxa de metabolismo basal. A insuficiência pancreática exócrina também pode se manifestar por sinais e sintomas relacionados à perda proteica e à deficiência de vitaminas lipossolúveis. Em lactentes, principalmente nos menores de 6 meses, a primeira manifestação de FC pode ser uma síndrome de edema e hipoproteinemia, algumas vezes associada à anemia hemolítica e esteatose hepática.

Um percentual menor de pacientes com FC, geralmente com mutações mais brandas, mantém função pancreática residual o suficiente para digestão e absorção de lipídios normais²¹. Quanto mais se detecta formas atípicas de FC, mais aumenta o percentual de casos de FC sem insuficiência pancreática²⁹. A condição de suficiente pancreático nem sempre se mantém por toda a vida. Há possibilidade de declínio da função pancreática no decorrer dos anos. Todo paciente sem insuficiência pancreática que tenha pelo menos uma mutação grave ou desconhecida deve ser longitudinalmente avaliado pela possibilidade desta perda funcional^{28,30}. Alguns pacientes com insuficiência pancreática exócrina também desenvolvem disfunção do pâncreas endócrino evolutivamente, manifestando o diabetes relacionado à FC (DRFC). O mecanismo do DRFC é único e compartilha características tanto do diabetes insulino-dependente como do diabetes por resistência periférica à insulina³¹. O DRFC se desenvolve com maior frequência em pessoas com insuficiência pancreática exócrina, homocigotas para F508del e do sexo feminino³².

Pancreatite aguda recorrente e pancreatite crônica são manifestações que ocorrem em 15 a 20% dos portadores de FC que não têm insuficiência pancreática³⁰. Essas apresentações não são comuns nos pacientes com insuficiência pancreática porque dependem da presença de tecido acinar viável para a inflamação ocorrer e a pancreatite se manifestar^{29,30}.

No fígado, a CFTR se localiza na superfície das células dos pequenos ductos biliares. Neste sítio, a secreção de cloretos, seguida passivamente de água, mantém a solubilidade dos sais e das proteínas biliares, facilitando sua movimentação em direção aos ductos biliares e à vesícula. Diante do déficit funcional da CFTR, os ductos biliares tornam-se obstruídos pela secreção espessa, podendo resultar em cirrose hepática³⁴. No período neonatal, a obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos por bile espessa leva à estase intra-hepática, que pode se manifestar como icterícia prolongada. Este quadro, conhecido como “síndrome da bile espessa”, pode se assemelhar, clínica e laboratorialmente, ao de atresia de vias biliares. Na biópsia, costuma haver fibrose focal moderada a grave, inflamação portal e algum grau de proliferação ductular. O prognóstico é variável; em alguns casos, pode ocorrer cirrose precoce ou falência hepática após alguns meses de vida. Crianças que tenham apresentado íleo meconial apresentam maior risco. Pode ocorrer ainda hepatomegalia com esteatose secundária à desnutrição proteico-calórica, à deficiência de ácidos graxos essenciais, carnitina ou colina ou a resistência insulínica. Cálculos biliares são mais prevalentes em pacientes com FC do que em indivíduos normais. O acometimento do fígado na FC^{33,34} também pode ser secundário às complicações da doença. A desnutrição pode levar à esteatose hepática, enquanto a falência cardíaca direita, causada pela hipóxia crônica, pode resultar em congestão deste órgão.

No intestino, a CFTR é único canal de cloro da membrana celular apical da maioria das regiões. Sua disfunção compromete a secreção de cloretos para o lúmen intestinal, o

que, em indivíduos normais, se acompanha da movimentação de água para a mesma região. Em consequência, o material fecal fica espesso, contribuindo para a ocorrência de síndromes obstrutivas intestinais relacionadas à FC: íleo meconial, obstrução intestinal distal e constipação^{35,36}. O íleo meconial é uma forma de apresentação clínica precoce (Fig.5) da FC que incide em 15 a 20% dos pacientes e é mais comum naqueles com insuficiência pancreática^{37,38}. Quando ocorre, o recém-nascido não elimina mecônio, apresenta distensão abdominal e vômitos biliosos. A radiografia abdominal revela distensão de alças intestinais, com níveis hidroaéreos, podendo haver imagem “em vidro fosco” no hipogástrio. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com megacólon agangliônico (doença de Hirschsprung), hipotireoidismo, sepse, entre outras causas.

A síndrome de obstrução intestinal distal, também conhecida como equivalente de íleo meconial, corresponde à obstrução colônica

distal transitória, provocada pela passagem do material fecal espesso. Este quadro é mais comum em pacientes mais velhos, embora também possa ocorrer no período neonatal, e raramente ocorre em pacientes sem insuficiência pancreática. A síndrome de obstrução intestinal distal é definida como obstrução fecal aguda, completa ou incompleta, na região íleo-cecal, enquanto a constipação é definida como impactação fecal gradual em todo o cólon³⁶.

O acometimento pulmonar difere do de outros órgãos em inúmeros aspectos, a começar pela falta de linearidade observada entre o grau de disfunção da CFTR e a gravidade da doença pulmonar. No entanto, a doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC³⁹. Embora já tenham sido evidenciadas algumas alterações pulmonares pré-natais, os pulmões são considerados praticamente normais ao nascimento^{8,40,41}. Após o nascimento, um ciclo de obstrução, infecção e inflamação se estabelece e acarreta danos progressivos. Trabalhos

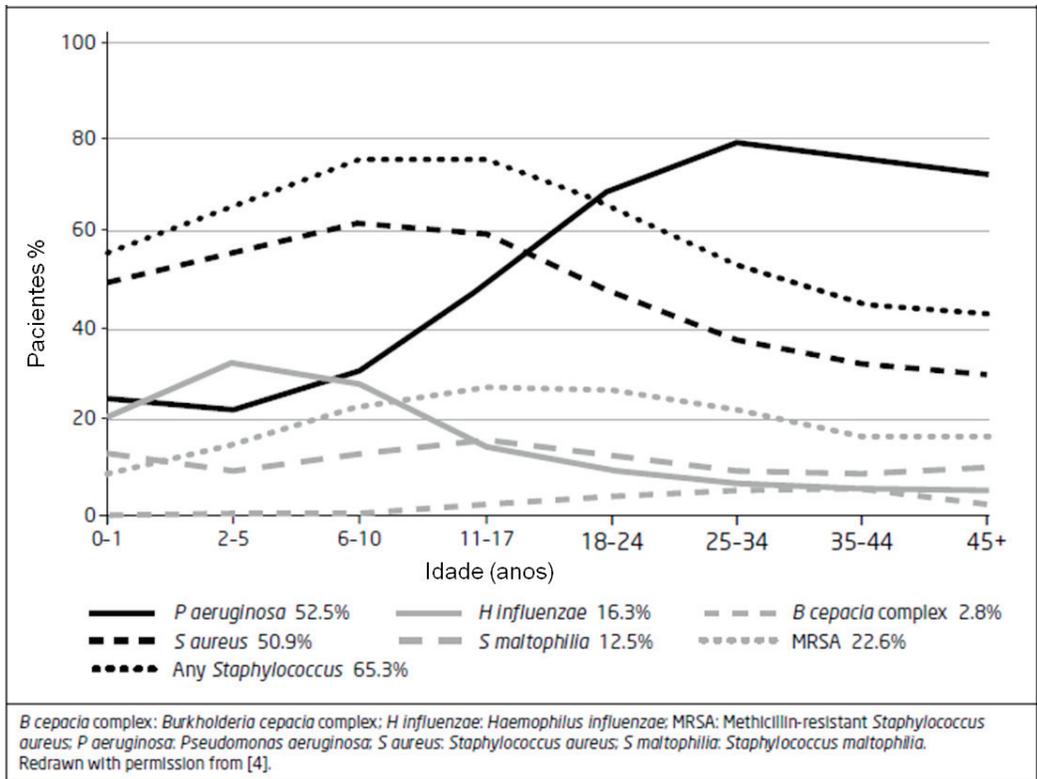


FIGURA 5: PATÓGENOS INFECTANTES DAS VIAS AÉREAS NA FIBROSE CÍSTICA E MUDANÇAS NA PREVALÊNCIA DE ACORDO COM A IDADE. (FONTE: SIMMONDS NJ. *CYSTIC FIBROSIS IN THE 21ST CENTURY. RESPIRATORY MEDICINE* 2010; 24:85-96²).

evidenciam que a inflamação e remodelamento brônquico podem começar a ocorrer tão cedo, quanto em poucos dias de vida⁴¹.

Em condições não patológicas, ocorre nos pulmões um fluxo contínuo de sódio da superfície luminal através do canal apical de sódio para o meio intracelular e, posteriormente, para o interstício, por ação de uma bomba dependente de adenosina trifosfato (ATP). Simultaneamente, há entrada de sódio, cloro e potássio na porção basal da célula. O cloro acumula-se acima do gradiente eletroquímico intracelular e sai para o lúmen, através do canal de cloro (CFTR) da membrana apical. O fluxo de água transepitelial é produto do balanço do transporte desses íons. Na FC, devido à disfunção da CFTR, a membrana apical torna-se impermeável ao cloro, dificultando a sua saída. Como esta se acompanha normalmente de movimentação de água, a hidratação da superfície celular fica comprometida. Para manter a neutralidade elétrica, ocorre um influxo compensatório de sódio para as células, seguido de água, o que acentua ainda mais a desidratação da superfície celular. O resultado deste processo é o muco espesso, característica marcante desta doença que, por este motivo, já foi denominada mucoviscidose¹⁴. O espessamento da secreção leva à obstrução das vias aéreas e compromete os mecanismos locais de defesa, facilitando a ocorrência de infecções.

As infecções do trato respiratório costumam ocorrer logo após o nascimento e são acompanhadas de intensa resposta inflamatória. Inicialmente, predominam infecções virais, comuns em qualquer criança nos primeiros anos de vida, e bacterianas. Os vírus parecem predispor à colonização bacteriana do trato respiratório. Os patógenos virais na FC são os mesmos encontrados em pessoas sem FC, havendo predomínio do vírus sincicial respiratório e do vírus parainfluenza. Crianças com FC não têm mais quadros virais do que as outras crianças, porém tendem a apresentar evolução clínica pior⁴².

Embora uma variedade de micro-organismos possa infectar os pacientes com FC, alguns agentes bacterianos são mais característicos:

Staphylococcus aureus, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. Estes tendem a seguir certa cronologia de aparecimento, mas a bactéria de maior prevalência na FC é a *Pseudomonas aeruginosa*² (Fig.5). Ocorre infecção inicialmente, que pode ser transitória, mas estas bactérias acabam se tornando colonizadoras permanentes do trato respiratório destes pacientes. A adaptação destes agentes microbianos ao trato respiratório do paciente com FC ocorre devido às mudanças em sua estrutura e fisiologia. Através destes processos, alguns agentes contribuem para o aceleração da deterioração funcional pulmonar e para piora clínica, enquanto outros parecem exercer pouco efeito neste sentido^{43,44}.

Através do uso de métodos de cultura sofisticados, quase invariavelmente se isola o agente infeccioso do trato respiratório em paciente com FC. Nas crianças menores, os agentes bacterianos predominantes são *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. A prevalência de *P. aeruginosa* tende a ser maior quanto mais velhos são os pacientes. Na infecção crônica, uma forma particular de *P. aeruginosa* denominada mucoide pode ser identificada. Esta forma é quase patognomônica de FC, uma vez que raramente é encontrada em outras condições. A *P. aeruginosa* mucoide caracteriza-se por apresentar um invólucro polissacarídeo que a torna mais resistente à fagocitose e restringe a penetração de antibióticos. A *Burkholderia cepacia* é outro patógeno que pode colonizar os pacientes com FC. É um agente virulento que, geralmente, causa deterioração pulmonar rápida e progressiva e se associa a agudizações cada vez mais frequentes com necessidade de maior número de internações. Este micro-organismo costuma ser resistente a inúmeros antibióticos. Outros patógenos como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans* podem estar presentes, mas o impacto que causam no prognóstico ainda precisa ser mais bem estudado^{43,44}.

Infecções fúngicas também podem ocorrer, com destaque para o *Aspergillus fumigatus* e

outras espécies de *Aspergillus spp*^{43,44}. Pacientes com FC e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) apresentam obstruções por rolhas de secreção com mais facilidade, obstrução mais grave e mais bronquiectasias⁴⁵.

A tosse é o principal sintoma inicial da FC. Inicialmente é intermitente, aparecendo em decorrência de infecções respiratórias agudas. Costuma ser pior à noite e pela manhã. É comum a ocorrência de pansinusite, com sintomas de vias aéreas altas associados: obstrução nasal, peso na face, cefaleia. Algumas vezes, a tosse também pode ocorrer acompanhada de sibilância e dispneia, na forma de uma síndrome de bronquiolite, apresentação particularmente comum em lactentes. Os episódios de tosse tendem a durar mais do que o esperado pela doença aguda e, com o passar do tempo, tornam-se cada vez mais frequentes. A tosse, aos poucos, passa a ser produtiva e persistente, caracterizando a doença pulmonar crônica e supurativa. O escarro espesso, aos poucos, assume aspecto purulento, amarelado ou esverdeado. Esta síndrome bronquítica pode persistir por anos até a doença ser diagnosticada. Eventualmente, ocorrem exacerbações com piora da tosse e aumento da produção de escarro, acompanhados de dispneia, redução do apetite e perda de peso. Nem sempre o paciente volta à condição plena de saúde no intervalo intercrítico. A tolerância aos esforços diminui com a progressão da doença. As exacerbações costumam melhorar com tratamento intensivo específico, mas tendem a ser cada vez mais frequentes e mais graves no decorrer dos anos. Os achados ao exame físico dependem do estágio em que a FC se encontra. O exame respiratório pode variar desde sem alterações perceptíveis até com francos sinais de doença respiratória crônica. A presença de pólipos nasais é comum. Enfatiza-se que “nunca deve se dizer que o paciente está muito bem para ter fibrose cística”.

Quanto mais cedo for o diagnóstico e o início do tratamento da FC em centros de referência, maior a chance de se promover qualidade de vida. A tendência natural da doença

pulmonar na FC é de evoluir com piora gradual, mas progressiva. As infecções crônicas e recorrentes causam intensa resposta inflamatória. Os produtos da inflamação, além de agir contra os agentes infecciosos, causam lesões no tecido do pulmão do hospedeiro. No decorrer dos anos, este processo supurativo crônico resulta em lesões pulmonares permanentes e no comprometimento da troca de gases, levando ao óbito pela doença pulmonar crônica.

O comprometimento funcional pulmonar começa com obstrução das vias aéreas e aprisionamento de ar⁸, resultando em aumento na relação do volume residual com a capacidade pulmonar total⁴⁶. Em estágios mais avançados da doença, pode ocorrer fibrose intersticial, somando-se um componente restritivo à doença pulmonar que leva à diminuição da capacidade pulmonar total. Anormalidades na troca gasosa se devem a distúrbios de ventilação-perfusão. As áreas do pulmão obstruídas por rolhas de secreção são perfundidas, mas não são ventiladas, levando a um aumento do espaço morto funcional. Inicialmente, os pacientes apresentam hipoxemia apenas durante a realização de exercícios ou durante o sono. A gravidade da hipoxemia reflete o estado funcional pulmonar^{46,47}.

As manifestações radiológicas da FC também espelham a fisiopatologia desta doença. Diferentes técnicas de imagem radiológica podem ser utilizadas para o estadiamento e a avaliação do prognóstico da lesão pulmonar na FC, incluindo radiografia de tórax convencional, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética^{48,49}.

CONCLUSÕES

A evolução do conhecimento nas últimas décadas vem causando uma explosão de informações novas a respeito da proteína CFTR, do seu papel na fisiopatologia da FC e da correlação entre sua disfunção e o fenótipo desta doença. Hoje, compreende-se melhor a consequência desta disfunção em alguns órgãos acometidos na FC e está clara a falta desta linearidade quando o foco é a doença pulmonar, a qual, ainda hoje, é

o maior desafio. Há influência multifatorial em suas manifestações e em sua evolução natural e a doença pulmonar ainda é a principal responsável pela morbi-mortalidade da FC. No entanto, a evolução do conhecimento tem permitido progressos no diagnóstico e no tratamento dos pacientes, especialmente com relação às terapias gênicas em estudo, com consequente impacto no prognóstico desta doença.

REFERÊNCIAS

- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:475-82.
- Simmonds NJ. Cystic fibrosis in the 21st century. *Respiratory Medicine* 2010; 24:85-96.
- Farrel PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4-S14.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. On behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61:627-35.
- Gilljam M, Ellis L, Corey M, et al. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004; 126:1215-24.
- Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:513-8.
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344-99.
- Ratjen F. Update in Cystic Fibrosis 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 445-8.
- Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7:537-42.
- Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA* 2007; 298:1787-93.
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK:1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29:522-6.
- Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007; 28:279-88
- Welsh MJ, Smith AE. The genetic defects underlying this lethal disease have now been shown to eliminate or hobble a critical channel through which a constituent of salt enters and leaves cells. *SciAm* 1995; 273:52-9.
- Farber, S. Pancreatic function and disease in early life: pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Path* 1944; 37:231-50.
- Di Sant'Agnes PA, Darling RC, Perera GA, et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12:549-63.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 545-9.
- Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301:421-2.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
- Cystic Fibrosis Consortium. Cystic Fibrosis Mutations Database. Disponível em <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Acessado em 21 de maio de 2011.
- Taylor CJ. Chronic pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *Gut* 1999; 44:8-9.
- Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7:179-96.
- Li C, Naren AP. Macromolecular complexes of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its interacting partners. *Pharmacol Ther* 2005, 108:208-23.
- Raskin S, Phillips III JA, Krishnamani MR et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet* 1993; 46:665-9.
- Bernardino AL, Ferri A, Passos-Bueno MR et al. Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. *Genet Test* 2000; 4:69-74.
- Kulczycki LL, Kostuch M, Bellanti JA. A Clinical Perspective of Cystic Fibrosis and New Genetic Findings: Relationship of CFTR Mutations to Genotype-Phenotype Manifestations. *Am J Med Genet* 2003; 116: 262.
- Ockenga J. Evaluation of the role of CFTR in alcohol related pancreatic disease. *Gut* 2001; 49:312-3.
- Farrel PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous and heterozygous for $\Delta F508$ cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97:524-8.

28. Augarten A, Tov AB, Madgar I, et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:164-8.
29. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynsk M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:157-60
30. Oii CY, Dorfaman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR Mutation Determines Risk of Pancreatitis in Patients With Cystic Fibrosis. *Gastroenterology* 2011; 140:153-61.
31. Alves CAD, Aguiar RA, Alves ACS, et al. Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2007; 33:213-21.
32. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr* 2005; 146:681.
33. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25:272-8.
34. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24:585-92.
35. Van der Doef HP, Kokke FT, Van der Ent CK, et al. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011; 13:265-70.
36. Houwen RH, Van der Doef HP, Sermet I, et al. ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:38-42.
37. Britto MCA, Bezerra PGM, Rego JC. Fibrose Cística. *Rev Pediatr* 2001; 2:5-8.
38. Reis FJC, Damasceno N. Fibrose Cística. *J Pediatr (Rio J)* 1998; 74 (7): 76
39. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J Cyst Fibros* 2011; 10:71-85.
40. Smyth RL. Diagnosis and management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2005; 90:ep1-ep6.
41. Regamey N, Jeffery PK, Alton EFWF, et al. Airway remodelling and its relationship to inflammation in cystic fibrosis. *Thorax* 2010. doi:10.1136/thx.2009.134106.
42. Wang EEL, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1984; 311:1653-8.
43. LiPuma JJ. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2):299-323.
44. Gibson RL, Burns JK, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-51.
45. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:685-92.
46. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros.* 2010; 9:1-16.
47. Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, et al. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children, *J Pediatr* 2002; 141:804-10.
48. Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23:93-7.
49. Montella S, Santamaria F, Salvatore M, et al. Assessment of Chest High-Field Magnetic Resonance Imaging in Children and Young Adults With Noncystic Fibrosis Chronic Lung Disease: Comparison to High-Resolution Computed Tomography and Correlation With Pulmonary Function. *Investigative Radiology* 2009; 44:532-8.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a recessive genetic disease, which clinical manifestations result of the dysfunction of the protein cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The clinical syndrome is multisystem with a high possibility of different manifestation, varying since pauci-symptomatic or monosymptomatic "atypical" cases until "classic" forms, which are more frequent and usually associated with exocrine pancreatic insufficiency, chronic sino-pulmonary disease and elevation of the chloride concentration in the sweat. The kno-

wledge regarding the FC has been developed and contributed to improve the diagnosis, follow-up and disease treatment. This article provides a scientific literature review related to CF pathophysiology and the correlation with clinical manifestation.

KEY WORDS: *Cystic fibrosis; Cystic fibrosis/physiopathology; Signs and Symptoms.*

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

AGNALDO JOSÉ LOPES

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenador do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

Professora Assistente da disciplina de Pneumologia e Fisiologia da FCM/UERJ;

Médica do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense (UFF);

Médico do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FIBROSE CÍSTICA.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 2: PERFIL MICROBIOLÓGICO NA FIBROSE CÍSTICA.

ELIZABETH DE ANDRADE MARQUES

Professora Associada da Disciplina de Microbiologia da FCM/UERJ;

Chefe do Laboratório de Bacteriologia do HUPE/UERJ.

ARTIGO 3: Avanços da Genética na Fibrose Cística.

GISELDA MARIA KALIL DE CABELLO

Doutora em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz;

Pós-Doutorada em Nanociência e Nanotecnologia pelo Centro de Nanociência e Nanotecnologia/ Universidade de Brasília.

ARTIGO 4: Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

BRUNA LEITE MARQUES

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenadora da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 5: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA – VISÃO CRÍTICA.

TÂNIA WROBEL FOLESCU

Médica assistente do Departamento de Pneumologia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ);
Mestre em Ciências Médicas pela FCM/UERJ.

RENATA WROBEL FOLESCU COHEN

Residente de Pediatria do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ).

ARTIGO 6: A Radiologia do Tórax na Fibrose Cística.

DOMENICO CAPONE

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

RAQUEL E. B. SALLES

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

MAURÍCIO R. FREITAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

LEONARDO AZEVEDO

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

RODRIGO LUCAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

OSWALDO MONTESSI

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

CARLA JUNQUEIRA

Médica Residente do Serviço de Radiologia e

Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

ARTIGO 7: TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR EM ADULTOS FIBROCÍSTICOS.

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ANAMELIA COSTA FARIA

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

THIAGO THOMAZ MAFORT

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

RENATO DE LIMA AZAMBUJA

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 8: O TRATAMENTO NA FIBROSE CÍSTICA E SUAS COMPLICAÇÕES

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 9: TRANSPLANTE NA FIBROSE CÍSTICA.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 10: O PAPEL DA FISIOTERAPIA NA FIBROSE CÍSTICA

SUELI TOMAZINE DO PRADO

Fisioterapeuta do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 11: CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO E NA LIMPEZA DE NEBULIZADORES E COMPRESSORES PARA A REDUÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

SAMÁRIA A. CADER

Doutora em Fisioterapia.

ADALGISA I. M. BROMERSCHENCKEL

Fisioterapeuta especialista em Pneumofuncional; Coordenadora da Divisão de Fisioterapia da UERJ; Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ.

SUELI TOMAZINE DO PRADO

(Vide Artigo 10)

ARTIGO 12: FIBROSE CÍSTICA E SUPORTE NUTRICIONAL NO ADULTO

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

MARIANA JORGE FAVACHO DOS SANTOS

Nutricionista do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 13: GESTAÇÃO NA PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 14: AS REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DA FIBROSE CÍSTICA EM PACIENTES ADULTOS

LUCINÉRI FIGUEIREDO DA MOTTA SANTOS

Assistente Social do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 15: O TRABALHO DA ASSOCIAÇÃO CARIOCA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

ROBERTA CRISTINA GUARINO

Assistente Social e especialista em Responsabilidade Social.

Coordenadora da ACAM/RJ.

TATIANE ANDRADE

Fisioterapeuta da ACAM/RJ;

Mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências do Cuidado da Saúde – EEAAC/UFF.

SOLANGE CUNHA

Assistente Social da ACAM/RJ e especialista em gestão de pessoas;

Coordenadora da ACAM/RJ.

ANA CAROLINA VICTAL

Psicóloga da ACAM/RJ.

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

JOANA CARVALHO

Acadêmica de Serviço Social e estagiária da ACAM/RJ.

ELOÁ LOPES

Acadêmica de Fisioterapia e estagiária da ACAM/RJ.