

Artigo de Revisão

COMPLICAÇÕES PULMONARES DA FIBROSE QUÍSTICA

Marta Mesquita e Santos¹

¹aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: martamesquita@hotmail.com

Coimbra, Portugal

Orientadora: Dra. Sara Freitas

Co-orientadora: Dra. Fernanda Gamboa

Hospitais da Universidade de Coimbra

Fevereiro de 2012

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e à minha irmã pelo apoio incondicional que, mais uma vez, demonstraram.

À Dra. Sara pela ajuda na realização deste trabalho.

À Dra. Fernanda pela ajuda na escolha do tema e pela enorme paciência e dedicação que demonstrou ao corrigi-lo.

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
INTRODUÇÃO	5
DESENVOLVIMENTO	8
A. INFECÇÃO BRÔNQUICA CRÓNICA	8
1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
2. <i>Burkholderia cepacia</i>	18
3. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> e <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	19
4. Fungos	19
5. Micobactérias	20
6. <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistente (SAMR)	20
7. Controlo de Infecções/ Prevenção	20
B. PNEUMOTÓRAX	22
Epidemiologia	22
Fisiopatologia	25
Clínica/Diagnóstico	27
Tratamento	28
Prevenção	32
C. HEMOPTISES	34
Epidemiologia	34
Fisiopatologia	36
Factores de Risco	37
Diagnóstico	39
Tratamento	40
D. ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA	46
<i>Aspergillus fumigatus</i>	46
Epidemiologia	47
Fisiopatologia	48
Imunopatogénese	49
Clínica	51
Diagnóstico	52
Triagem da ABPA em doentes com Fibrose Quística	56

Tratamento	56
<i>Guidelines</i> para o tratamento da ABPA	60
E. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA	61
Fisiopatologia.....	61
Clínica/Diagnóstico.....	63
Tratamento	64
Transplantação Pulmonar.....	68
CONCLUSÕES.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

RESUMO

A Fibrose Quística é uma doença genética autossômica recessiva resultante de mutações num gene localizado no cromossoma 7 responsável pela codificação da proteína CFTR. Apesar de multissistêmica, o envolvimento pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade.

Os progressos ao nível do diagnóstico precoce, do tratamento das exacerbações e as terapêuticas de longa duração aumentaram a sobrevida destes doentes. Apesar disso, a evolução natural da doença pulmonar na Fibrose Quística consiste no agravamento da obstrução das vias aéreas com bronquiectasias e fibrose, culminando em insuficiência respiratória.

A progressão da doença leva ao desenvolvimento de complicações pulmonares características como a infecção crónica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia* e *S. aureus* ou a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica. Outras complicações tais como o pneumotórax, as hemoptises maciças e a insuficiência respiratória podem pôr em risco a vida destes doentes.

Assim, neste trabalho foram revistas e abordadas globalmente as complicações pulmonares mais importantes da Fibrose Quística, tendo-se dissertado acerca da sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. O presente trabalho abordou ainda o papel das terapêuticas nos doentes em fase terminal da doença e do possível benefício da transplantação pulmonar na qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave Fibrose Quística. Complicações pulmonares. *P. aeruginosa*. Pneumotórax. Hemoptises maciças. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica. Insuficiência respiratória. Transplante pulmonar.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is a recessive genetic disease characterized by mutations in a gene on chromosome seven which is responsible for encoding the CFTR protein. Despite being a multisystemic disease, pulmonary involvement is the leading cause of morbidity and mortality.

Advances in early diagnosis, treatment of acute exacerbations and chronic therapies have all improved the lifespan of these patients. Nevertheless, the natural history of Cystic Fibrosis lung disease consists on the worsening obstructive airways with bronchiectasis and fibrosis, culminating in respiratory failure.

Disease progression leads to the development of pulmonary complications such as chronic infection by *P. aeruginosa*, *B. cepacia* and *S. aureus* or allergic bronchopulmonary aspergillosis. Some complications can still be life threatening such as pneumothorax, massive hemoptysis and respiratory failure.

Thus, this paper reviewed the most important pulmonary complications of Cystic Fibrosis, addressing them globally, lecturing about its epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, discussing about the role of therapy in patients with end stage disease and the possible benefit of lung transplantation in their quality of life.

Keywords

Cystic Fibrosis. Pulmonary complications. *P. aeruginosa*. Pneumothorax. Massive hemoptysis. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Respiratory failure. Lung transplantation

LISTA DE ABREVIATURAS

FQ- Fibrose Quística

CFTR- *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator*

PFV- Provas de função ventilatória

ABPA- Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

FEF 25-75- Débito expiratório máximo 25-75

FEV₁- Volume expiratório máximo no primeiro segundo

RT- Radiografia do Tórax

CFF- *Cystic Fibrosis Foundation*

SA- *Staphylococcus aureus*

PA- *Pseudomonas. aeruginosa*

BC- *Burkholderia cepacia*

HM- *Haemophilus influenzae*

SM- *Stenotrophomonas maltophilia*

AX- *Achromobacter xylooxidans*

LPS- Lipossacarídeo

IMC- Índice de Massa Corporal

BCC- Complexo *Burkholderia cepacia*

SAMR- *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

PE- Pneumotórax espontâneo

VR- Volume Residual

FVC- Capacidade vital forçada

PEG- Pneumotórax espontâneo de grande tamanho

PEP- Pneumotórax espontâneo de pequeno tamanho

HM- Hemoptises maciças

AINE- Anti-inflamatórios não esteróides

EAB- Embolização da artéria brônquica

TP- Transplante Pulmonar

AF- *Aspergillus fumigatus*

Ig- Imunoglobulina

HLA-DR- Receptor antigénios leucocitários humanos

IL4- Interleucina 4

IL4R α - Receptor α da IL4

BALT- Tecido Linfóide Broncoalveolar

TCR- Receptor células T

IBP- Inibidor da bomba de protões

IR- Insuficiência Respiratória

pCO₂- Pressão parcial de dióxido de carbono

pO₂- Pressão parcial de oxigénio

HP- Hipertensão Pulmonar

VPPNI- Ventilação não invasiva por pressão positiva

BiPAP- Ventilação *bilevel* por pressão positiva

VNI- Ventilação não invasiva

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

UCI- Unidade de cuidados intensivos

INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é a doença hereditária autossómica recessiva mais frequente na raça caucasiana^{1,2}, assim designada por Andersen³ em 1938.¹

A doença caracteriza-se por mutações no gene do braço longo do cromossoma sete que codifica a proteína *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)¹ das quais a mutação $\Delta F508$ é a mais prevalente, tendo sido a primeira identificada.^{1,4,5}

A proteína CFTR controla o canal iónico de cloreto e de sódio localizado na membrana apical das células epiteliais de alguns órgãos. Têm-lhe sido descritas outras funções como a exocitose e a formação de complexos moleculares na membrana plasmática. Desta forma, o papel da CFTR nas células epiteliais ultrapassa a função de permeabilidade ao cloro.¹

A vasta localização destes canais e a alteração da viscosidade das secreções resultante da alteração da sua função são responsáveis pelo carácter sistémico que caracteriza a doença.¹ No entanto, é o envolvimento pulmonar a principal causa de morbilidade e mortalidade na FQ.^{6,7}

A doença pulmonar da FQ é o resultado da reduzida secreção de cloro e do aumento da absorção de sódio ao nível das células epiteliais das vias respiratórias. Esta alteração no transporte iónico resulta na diminuição do volume de líquido periciliar e na alteração da *clearance* mucociliar, favorecendo o desenvolvimento de infecção bacteriana crónica, inflamação das vias aéreas e lesão do tecido pulmonar⁸, numa cascata fisiopatológica que conduz a doença pulmonar progressiva.⁵

As manifestações clínicas da doença pulmonar da FQ são altamente variáveis em idade de início e intensidade⁵ sendo as mais características a tosse produtiva, a pieira e o hipocratismo digital.

As alterações no exame físico vão depender da gravidade da doença. À auscultação pulmonar, mais frequentemente são perceptíveis crepitações bifásicas.¹

Existe habitualmente doença brônquica com colonização/infecção persistente por *Staphylococcus aureus* (SA), *Pseudomonas Aeruginosa* (PA), *Burkholderia cepacia* (BC) ou *Haemophilus influenzae* (HI), alterações radiológicas torácicas e evidência de padrão obstrutivo nas provas de função ventilatória (PFV).^{5,6}

Muitos avanços têm sido conseguidos para combater a malnutrição, a produção de muco e a inflamação e infecção crónicas das vias aéreas. As opções terapêuticas aceites, além da cinesiterapia respiratória, incluem a administração de mucolíticos, fármacos que reduzam a viscoelasticidade das secreções (e.g., dornase α) e antibióticos consoante o teste de sensibilidade das culturas microbiológicas. Como as opções terapêuticas actuais são sintomáticas ou apenas dirigidas a complicações da doença mas não aos mecanismos subjacentes, ajudarão apenas no controlo e não na cura da Fibrose Quística.⁴

Com o progresso ao nível do diagnóstico precoce, do tratamento das exacerbações e das terapêuticas de longa duração, a sobrevida dos doentes com FQ aumentou^{10,11}, de forma que em 2009 a *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) contava com 26477 doentes, sendo que 47,2% tinha 18 ou mais anos e uma sobrevida média de aproximadamente 36 anos.²

Durante o curso da doença, muitos doentes irão desenvolver complicações pulmonares. Dentre estas, umas surgem mais precocemente com pico de incidência na adolescência, como a infecção brônquica crónica com bactérias como a *Pseudomonas*

*aeruginosa*⁵, ou como a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA).⁹ No entanto, o aumento da sobrevida dos doentes condiciona um agravamento clínico e da função pulmonar, e o desenvolvimento de complicações pulmonares mais tardias que podem pôr em risco a vida como o pneumotórax, as hemoptises maciças e a insuficiência respiratória progressiva.^{10,11} A hipoxémia associada frequentemente a retenção de dióxido de carbono, o aumento no número de exacerbações e na intensidade de terapias respiratórias têm um impacto fortemente negativo na qualidade de vida.⁵ A insuficiência respiratória é, em cerca de 80% dos casos, a causa de morte.^{5,11,14}

Neste sentido, interessa compreender a história natural da doença pulmonar da FQ, com conhecimento aprofundado acerca das complicações que vão surgindo no decurso da doença e as implicações que estas podem ter na progressão da doença pulmonar e na qualidade de vida dos doentes. Interessa igualmente conhecer quais as opções disponíveis para o seu tratamento, os efeitos que podem ter nos doentes e qual o papel da transplantação pulmonar no tratamento da Fibrose Quística.

DESENVOLVIMENTO

As possíveis complicações respiratórias da Fibrose Quística encontram-se discriminadas na Tabela 1. Este trabalho abordará apenas as complicações pulmonares.

Tabela 1: Complicações Respiratórias da Fibrose Quística. Adaptado de Flume PA (2009)¹⁰

Sinusite
Obstrução das vias aéreas
Bronquiectasias
Infecção brônquica crónica
Pneumotórax
Hemoptises
ABPA
Insuficiência Respiratória

A. INFECÇÃO BRÔNQUICA CRÓNICA

Apesar da evolução no cuidado dos doentes com FQ, a infecção brônquica bacteriana crónica permanece como a principal causa de morbilidade e mortalidade^{16,17} e constitui provavelmente o evento com maior significado prognóstico.¹⁸

Estes doentes apresentam altíssimas concentrações de microrganismos nas vias aéreas, podendo desenvolver infecções brônquicas, inflamação intersticial e fibrose, mas raramente desenvolvem uma pneumonia alveolar organizada.¹⁸ Este é o paradoxo da infecção no doente com FQ: os doentes são extraordinariamente resistentes à infecção e a colonização-infecção crónica produz reacções inflamatórias de tal natureza que a função pulmonar acaba por reduzir-se a limites críticos¹⁷, com declínio do volume

expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁) previsto em aproximadamente 2% por ano¹⁶.

Microbiologia da Doença Pulmonar na FQ

A FQ é caracterizada pela colonização pulmonar por um conjunto de bactérias que são frequentemente adquiridas numa sequência dependente da idade.^{1,5} (Fig.1)

O SA e o HI colonizam o trato respiratório de doentes mais jovens, enquanto a PA infecta maioritariamente doentes mais velhos¹⁷ e é nestes o principal agente bacteriano.^{17,19}

Dos organismos que provocam infecção na FQ, apenas o SA pode ser patogénico em indivíduos imunocompetentes. A PA, BC, *Stenotrophomonas maltophilia* (SM) e *Achromobacter xylosoxidans* (AX) são oportunistas. Outros organismos encontrados incluem o fungo *Aspergillus* e micobactérias não-tuberculosas.⁵

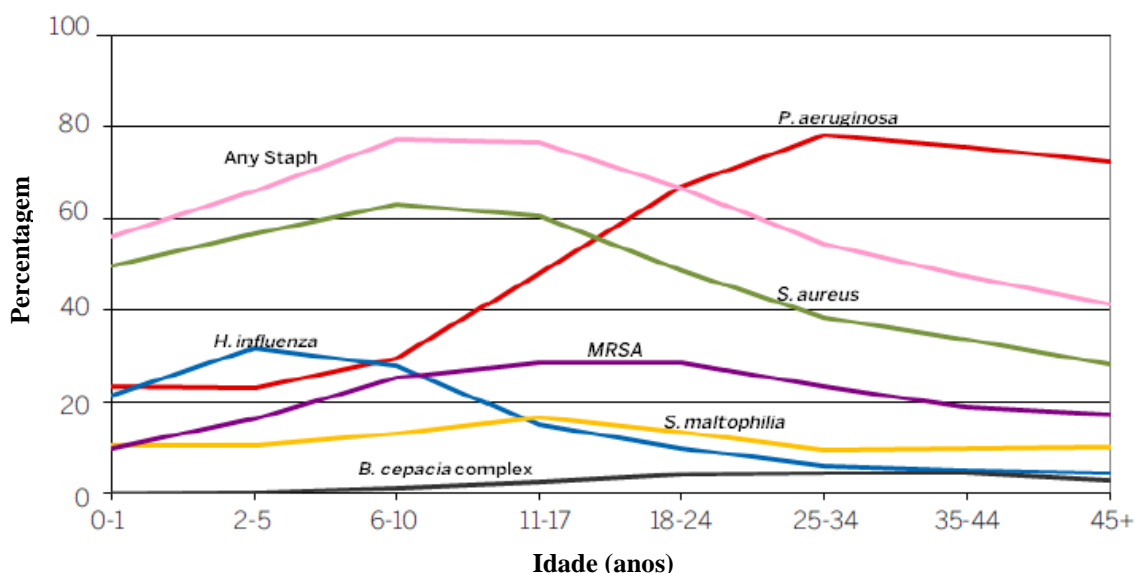


Figura 1: Prevalência específica por idade dos organismos respiratórios infectantes da Fibrose Quística. Adaptado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2009²

Dada a maior sobrevida destes doentes, o uso repetido de ciclos de antibióticos e o recurso a meios de cultura selectivos, têm sido descritos microrganismos multirresistentes como a PA, BC, AX e SM.¹

1. *Pseudomonas aeruginosa*

Acima de 30% dos doentes com idade inferior a dois anos podem ter culturas positivas para PA¹⁹ e, segundo um estudo baseado na resposta imune de crianças jovens, a idade média para detecção da resposta de anticorpos específicos é aproximadamente de 15 meses.⁵ Os factores de risco para a infecção inicial por PA incluem o sexo feminino, genótipo $\Delta F508$ homozigótico e isolamento de *S.aureus*.⁵

Por outro lado, a *P. aeruginosa* é considerada como o patogénio major dos estadios tardios da doença²⁰ e desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença pulmonar na FQ.²¹ Acima de 80% dos doentes com FQ entre os 25-35 anos estão colonizados com este organismo e a sua aquisição está associada a deterioração clínica^{5,16} com atraso de crescimento e diminuição da esperança de vida; sendo que mais de 90% dos doentes infectados morrerão da doença pulmonar.¹⁶

A característica mais importante da *P. aeruginosa* é, provavelmente, a sua capacidade para permanecer no pulmão com FQ, resultado da sua enorme flexibilidade genética.²¹

Da colonização à infecção

A colonização por PA tem claramente um efeito negativo na função pulmonar.^{1,16,19} Inicialmente, a colonização está associada a uma ligeira redução da função pulmonar mas, à medida que esta se agrava, a densidade e o padrão de crescimento bacteriano mudam e a sua capacidade de sobrevivência aumenta. A PA tem

uma tendência para formar complexos multicelulares agregados à mucosa (biofilme) e produzir uma grande quantidade de alginato (fenótipo mucóide).¹⁹

A conversão das microcolónias de fenótipo não-mucóide em mucóide marca a transição para infecção persistente, caracterizada pela resistência antibiótica e pelo declínio acelerado da função pulmonar.²¹

A interacção entre a PA e o doente com FQ é descrita como colonização-infecção indicando a ambivalência patogénica deste organismo. A colonização normalmente refere-se ao desenvolvimento bacteriano numa superfície, sem efeito prejudicial, ao passo que o termo infecção indica um efeito patogénico resultante da presença deste organismo em elevada densidade ($> 10^{10}$ células/g em adulto). Contudo, a forte colonização pode desencadear um efeito patogénico passivo e facilitar o aparecimento de variantes bacterianas, algumas das quais desenvolvem resistência antibiótica ou hiper-expressam factores virulentos (patogénese activa).¹⁹

1.1. Características da *P. aeruginosa* que contribuem para a infecção crónica

Alterações fenotípicas

As PA isoladas a partir de pulmões de doentes com FQ são distintas daquelas que causam infecções agudas noutros contextos. Um dos aspectos mais típicos é a produção de uma cápsula de polissacarídeo, o alginato (estirpes mucóides), capaz de englobar as bactérias formando uma muralha de protecção contra a acção de cílios, anticorpos, factores de complemento e antibióticos.¹ Outras alterações do fenótipo incluem alterações na estrutura do LPS, perda da mobilidade dependente dos flagelos e aumento da auxotrofia.⁵ Estas características não estão presentes na colonização inicial mas parecem ser seleccionadas dentro das vias aéreas e aumentam com a duração da infecção pulmonar.

Vantagens Genéticas

A elevada frequência de hipermutabilidade tem sido identificada em PA isoladas de doentes com FQ, o que se deve provavelmente ao ambiente das vias respiratórias, com grande número de organismos infectantes, e à compartimentalização da infecção em combinação com defesas do hospedeiro ineficazes e constante pressão selectiva antibiótica.⁵ Esta propriedade acelera a adaptação deste organismo ao ambiente pulmonar, o que favorece a cronicidade do processo.¹⁹

Devido à flexibilidade genética e metabólica, a PA adapta-se e permanece nas vias respiratórias destes doentes¹ e responde ao ambiente pulmonar da FQ desligando os genes associados aos flagelos, que são imunoestimulantes, o que lhe permite evitar o reconhecimento imune e a sua eliminação por fagocitose. Assim, os organismos rapidamente alteram para um crescimento mais indolente, iniciando o seu modo de biofilme, cuja adaptação desempenha um papel importante durante a infecção crónica por PA.¹⁹

1.2. Susceptibilidade do Hospedeiro

Impacto do CFTR mutado na infecção por *P. aeruginosa*

A razão da elevada prevalência de infecções em estadios precoces da FQ é desconhecida. No entanto, existem algumas hipóteses relacionadas com a forma como as mutações do gene CFTR podem aumentar a susceptibilidade a infecções bacterianas. Isso pode ser simplificado em três áreas problemáticas distintas: diminuição da *clearance* bacteriana, hiperinflamação intrínseca e diminuição da morte de bactérias.²⁰

A hiper-absorção de sódio e a ausente secreção de cloro consequentes ao CFTR mutado resultam num volume de líquido periciliar reduzido⁵ e no espessamento e

desidratação do muco.²⁰ Por isso, desenvolve-se uma *clearance* mucociliar deficiente que resulta num microambiente único favorável à adaptação da PA e à infecção persistente.⁵

De encontro à segunda hipótese, foram realizados diversos estudos em culturas de células de ratos com CFTR mutado que revelaram que o epitélio das vias respiratórias inferiores apresenta uma diminuição das citocinas anti-inflamatórias, aumento das citocinas pro-inflamatórias e aumento da lesão inflamatória das vias aéreas em resposta à infecção. No entanto, existe pouca evidência deste estado hiper-inflamatório *in vivo*.²⁰

O CFTR normal pode servir como receptor para a ligação da PA ao epitélio das vias aéreas para conseqüente fagocitose e eliminação pela descamação.⁵ A reduzida ligação da PA ao CFTR mutado impede a entrada das bactérias através do epitélio, a sua eliminação e morte.¹⁸ Adicionalmente, as alterações na composição do líquido periciliar e na actividade de factores de imunidade inata como o óxido nítrico e as defensinas também contribui para tal.²⁰ O óxido nítrico é produzido por neutrófilos, macrófagos e células epiteliais após estimulação pelas bactérias, LPS e citocinas. Em estudos *in vitro* a expressão da óxido nítrico sintetase está diminuída nas linhas de células epiteliais com CFTR mutado quando comparadas com as células normais, contribuindo para a colonização e infecção bacterianas.²¹

Por outro lado, pensa-se que o LPS da membrana celular seja o ligando da PA ao CFTR e que a adaptação da PA nas vias respiratórias esteja associada a modificações na estrutura do LPS. No entanto, não há consenso quanto à importância da interacção LPS-CFTR na patogénese da doença pulmonar na FQ.⁵

Apesar de ser uma área controversa, estas hipóteses não são mutuamente exclusivas e é provável que o CFTR tenha uma influência multifactorial na defesa do hospedeiro.²⁰

Imunidade inata e infecções bacterianas persistentes

A resposta da imunidade inata proporciona a primeira linha de defesa para as infecções das vias aéreas em conjunto com a *clearance* mucociliar, contribuindo para a eliminação de um largo espectro de bactérias ou para modular a resposta inflamatória do hospedeiro.⁵

Contudo, a importância relativa das células epiteliais fagocíticas na defesa inata contra a PA é incerta comparativamente com a *clearance* mucociliar e com os peptídeos anti-microbianos.⁵

Imunidade Adquirida

Na FQ não existe evidência de uma imunodeficiência sistémica de forma a explicar a infecção brônquica crónica uma vez que não há aumento da frequência ou gravidade de infecções fora do tracto respiratório onde se verificam respostas imunes normais a imunizações *standard*.⁵ Estes doentes desenvolvem uma resposta humoral significativa a antígenos de PA. Apesar desta resposta imune sustentada, o hospedeiro geralmente não é capaz de eliminar a *P. aeruginosa* das vias aéreas⁵ existindo múltiplos factores que contribuem para uma resposta imune adquirida pouco eficaz como a destruição local de tecido e a *clearance* mucociliar reduzida.⁵

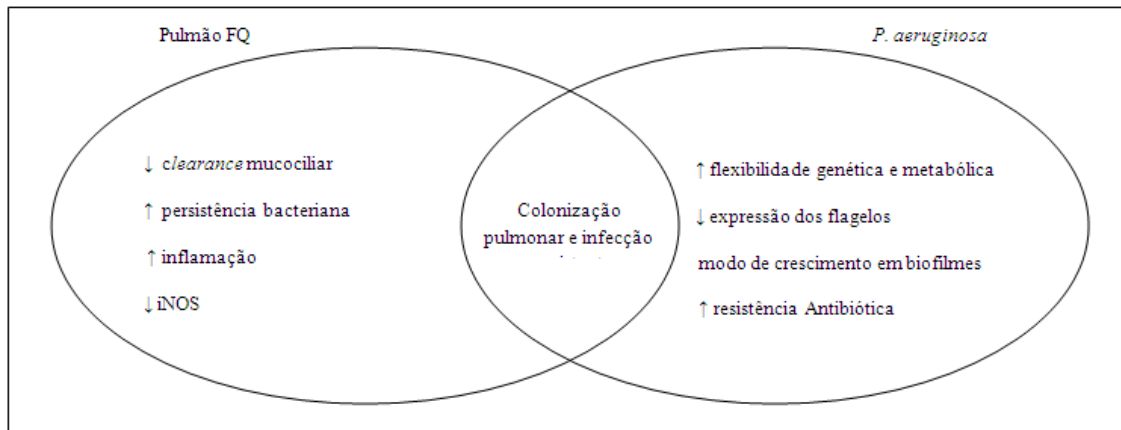


Figura 2: Interações *P.aeruginosa*-Hospedeiro. Factores predisponentes para a doença pulmonar da Fibrose Quística e características específicas da *P. aeruginosa* que permitem a infecção brônquica crónica. Adaptado de Gómez MI (2007)²¹

Infecção Brônquica Crónica

Independentemente dos mecanismos de iniciação da infecção respiratória, uma vez colonizadas pela PA, as vias aéreas entram num ciclo vicioso de infecção e inflamação. Assim, vários processos relacionados incluindo a infecção bacteriana, a resposta exuberante do hospedeiro e a lesão das vias respiratórias perpetuam o ciclo vicioso de persistência bacteriana e de doença pulmonar obstrutiva progressiva.²⁰

A infecção broncopulmonar crónica é caracterizada pela apresentação de sinais clínicos de infecção ou pelo aumento dos títulos de anticorpos durante a colonização crónica: a detecção de anticorpos em sucessivas amostras sanguíneas pode ser usada como critério diagnóstico para doentes sem culturas microbiológicas.¹⁹

O fenótipo mucóide da PA é geralmente usado como marcador do início da infecção crónica.²¹

Tratamento

Apesar da infecção por *P. aeruginosa* estar claramente associada ao aumento da mortalidade e morbidade, é habitualmente questionado o tratamento imediato. Contudo, é cada vez mais reconhecido que pode haver uma janela de oportunidade para

erradicar a PA ainda num estado não-mucóide e sensível a antibiótico.²⁰ Assim, o objectivo da terapêutica de erradicação é a eliminação de bactérias logo na primeira detecção, de forma a quebrar o ciclo vicioso antes que se torne irreversível.²⁰

Em doentes estáveis pode aplicar-se um tratamento de manutenção de forma a evitar exacerbações respiratórias e adiar a progressão da doença pulmonar.^{5,19} Devem ser usados preferencialmente fármacos bactericidas para reduzir a massa celular bacteriana e, se possível, de rápida acção para evitar a selecção de mutantes resistentes e prevenir a tolerância fenotípica.¹⁹ As opções terapêuticas encontram-se na Tabela 2.

O tratamento com tobramicina inalada em ciclos de 28 dias ou, em alternativa, a colistina, é aconselhável.¹⁹ Actualmente, as recomendações europeias aconselham a utilização de tobramicina nebulizada em doentes com infecção por PA e doença pulmonar moderada a grave, e doentes assintomáticos ou com doença ligeira e culturas positivas persistentes para PA.¹⁶ A duração do tratamento não está definida e, por isso, deve manter-se enquanto a taxa de risco/benefício for favorável.¹⁹

Em casos de doença pulmonar moderada, o tratamento pode ser completado com administração oral de ciprofloxacina por três a 4 semanas em cada três a 4 meses. Em doentes com doença pulmonar grave, com resistência à ciprofloxacina ou com colonização pulmonar crónica por PA deve realizar-se um programa intravenoso a cada três a 4 meses.¹⁹

Apesar de não ter sido descrito nenhum efeito bacteriostático ou bactericida dos macrólidos face à PA, o seu efeito anti-inflamatório é responsável pela melhoria de doentes com FQ e, por isso, a combinação de macrólidos com antibióticos anti-*pseudomonas* pode ter efeito sinérgico.^{15,19}

A realização de cultura mensal ou pelo menos trimestral é aconselhável para doentes sem evidência de colonização por PA de forma a detectar a colonização inicial e instituir uma terapêutica precoce.¹⁹

Tabela 2: Tratamento antibiótico para Infecção crónica por *P. aeruginosa*. Adaptado de Cantón *et al.* (2005)¹⁹

Situação clínica	Tratamento preferencial	Tratamento alternativo
Infecção crónica por PA (situação clínica estável)	Tobramicina inalada, 300 mg bid (ciclos alternados 28 dias on/off)	Colistina inalada, 150 mg bid ± Ciprofloxacina oral, 500-750 mg bid

PA= *P. aeruginosa*; bid= 2 vezes/dia

Uma vez infectados cronicamente com PA, os indivíduos com FQ têm sintomas respiratórios diariamente. No entanto, a intensidade dos sintomas varia e estes doentes podem sofrer periodicamente exacerbações pulmonares. No geral, o tratamento dos doentes com exacerbações graves é aferido com base nas culturas microbiológicas recentes e inclui a administração endovenosa de dois antibióticos por um período de 14 a 21 dias, designadamente um β -lactâmico e um aminoglicosídeo.⁵ As opções terapêuticas encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Tratamento antibiótico para exacerbações pulmonares. Adaptado de Gibson *et al.* (2003)⁵

Situação Clínica	Opção Terapêutica
Exacerbações Pulmonares Infeciosas por PA	β-lactâmico (escolher um): Ceftazidima 2g iv 8/8h Ticarcilina 3g iv 6/6h Piperacilina 3g iv 6/6h Imipenem 500mg – 1g iv 6/6h Meropenem 2g iv 8/8h

	Aztreonam 2g iv 8/8
	+
	Aminoglicosídeo (escolher um):
	Tobramicina 3mg/Kg iv 8/8h Amicacina 5 – 7,5mg/Kg 8/8h

Outros organismos identificados tardiamente no decurso da doença das vias respiratórias incluem bactérias como *B. cepacia*, *S. maltophilia* e *A. xylosoxidans*, fungos como o *Aspergillus* e micobactérias não-tuberculosas. Destas, a BC é a mais grave, sendo que a maioria dos doentes desenvolve uma infecção prolongada com declínio da função respiratória e mortalidade elevada.⁵

2. *Burkholderia cepacia*

A BC não é uma espécie única mas um grupo de espécies relacionadas, denominadas “*genomovars*” falando-se, por isso, em complexo *B. cepacia* (BCC). São organismos altamente virulentos que afectam principalmente doentes com FQ.²² A grande maioria das infecções das vias aéreas é causada pelos *genomovars* II, III e V. No entanto, a maioria das infecções graves e envolvidas em epidemias são do *genomovar* III (F1), a *B. cenocepacia*.¹

Apesar de taxas de infecção inferiores às da PA (10% para idades entre 25-34 anos), a infecção por BCC é problemática uma vez que desencadeia desnutrição e grande redução da função pulmonar¹⁶, estando claramente associada a mau prognóstico.¹⁷

A colonização por BCC produz vários tipos de evolução: alguns doentes não sofrem nenhum agravamento da função pulmonar, outros têm agravamento progressivo

com múltiplas agudizações e outros ainda apresentam uma deterioração rapidamente progressiva, com evolução fulminante (*Síndrome cepacia*).¹

As bactérias do BCC têm resistência antibiótica intrínseca a aminoglicosídeos^{17,19}, alguns a β -lactâmicos e a quinolonas¹⁷, elevada taxa de transmissão e risco de desenvolvimento de *síndrome cepacia*¹⁶ que provoca febres altas, bacteriemia, rápida progressão para pneumonia necrotizante grave e morte.⁵ A taxa de mortalidade associada é 62-100%.²² As opções terapêuticas encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Tratamento antibiótico para Infecção crónica por BCC. Adaptado de Gibson *et al.* (2003)⁵

Situação clínica	Tratamento preferencial
Infecção crónica com BCC	Escolher um dos seguintes: Trimetoprim+Sulfametoxazole 160 mg bid Doxiciclina 200 mg inicial/ 100mg bid depois Minociclina 200 mg inicial/ 100mg bid depois

BCC= complexo *B. cepacia*; bid= 2 vezes/dia

3. *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans*

São encontrados mais comumente que a *BC* em doentes com FQ;, no entanto, são menos virulentos.⁵ A incidência da *S. maltophilia* (SM) ronda os 5 a 10% e frequentemente está associada a co-infecção por PA.¹

4. Fungos

A colonização e infecção por fungos são tardias e não são surpreendentes tendo em conta a exposição destes doentes a antibioticoterapia de largo espectro. A *Candida spp* e o *Aspergillus spp.* são os mais frequentes.¹

5. Micobactérias

As micobactérias não-tuberculosas têm sido cada vez mais identificadas em secreções respiratórias de doentes com FQ. Num estudo prospectivo de prevalência em 21 centros de FQ nos EUA, 13% dos doentes tinham culturas de expectoração positivas para micobactérias não-tuberculosas, mais frequentemente *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*. A cultura positiva para micobactérias era mais frequente em doentes mais velhos ou doentes com elevada frequência de infecção por SA e baixa frequência de PA do que nos grupos controlo.⁵

6. *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR)

Baquero *et al.*¹⁸ descrevem a infecção por SAMR e sugerem que é possível que a sua aquisição ocorra mais frequentemente em doentes com tratamento antibiótico pouco selectivo, hospitalizações frequentes em UCI e com contacto com doentes portadores.¹⁸ Provavelmente, a peculiaridade da colonização-infecção por SAMR em doentes com FQ é a maior dificuldade para a redução da sua capacidade patogénica mediante o uso de antibióticos tão frequentemente administrados em doentes com FQ.¹⁸

7. Controlo de Infecções/ Prevenção

A infecção brônquica crónica é um factor de morbilidade aumentada em doentes com FQ e, por isso, o objectivo do controlo da infecção é prevenir que bactérias como a PA e o BCC se estabeleçam. A abordagem usada passa pela implementação de antibioterapia para prevenção e adiamento da infecção crónica, reduzindo a deterioração pulmonar e aumentando a sobrevivência.¹⁶

Assim, as *European Consensus Guidelines* recomendam terapêutica precoce para as exacerbações pulmonares, segregação de doentes infectados e optimização da duração da antibioterapia.¹⁶

B. PNEUMOTÓRAX

Por definição, pneumotórax corresponde à presença de ar no espaço pleural.¹ É uma complicação bem conhecida da FQ, tendo sido descrita pela primeira vez em 1966.²⁴

O pneumotórax espontâneo (PE) pode ser classificado como primeiro episódio ou recorrente, sendo que a recorrência é definida como aquela que ocorre no mesmo lado até sete dias após a resolução do pneumotórax inicial.¹⁰ O pneumotórax persistente é aquele com uma duração superior a cinco dias.²⁵

O PE é comumente relatado em doentes com FQ e é de longe mais frequente do que na população em geral. Aproximadamente 3,4% dos doentes irão sofrer pelo menos uma vez esta complicação durante as suas vidas.²⁶

Esta é uma complicação temida na FQ e reflecte um presumível enfraquecimento da superfície pleural por acção da inflamação subjacente, associada ao aumento do *stress* mecânico na pleura resultante da doença pulmonar obstrutiva.²⁷

Epidemiologia

Na Fibrose Quística o PE tem incidência anual de 0,64 % ou um em 167 doentes por ano.^{26,29}

Ocorre mais frequentemente em doentes mais velhos e com doença mais avançada¹¹, sendo que a idade média para o primeiro episódio é 21 anos e 72,4% dos doentes com PE tem idade superior a 18 anos.¹⁰ A ocorrência do primeiro episódio de PE numa idade mais tardia resulta do aumento da sobrevida média dos doentes, provável resultado da aplicação de tratamentos mais agressivos que adiam a progressão da doença pulmonar.²⁶

O principal factor de risco é a lesão obstrutiva grave das vias aéreas¹⁰. Apesar de poder ocorrer em doentes com diferentes valores de função pulmonar (incluindo com função pulmonar normal), aproximadamente 75% dos episódios ocorrem em doentes com FEV₁ inferior a 40% do previsto.²⁶ Flume³⁰ relatou um grande aumento da incidência de pneumotórax quando o FEV₁ desce abaixo de 50% do previsto (Fig. 3), sendo o valor médio de FEV₁ de cerca de 34% do previsto aquando do primeiro episódio de PE.³⁰ Assim, a maior parte dos doentes apresentam doença pulmonar moderada a severa quando sofrem o primeiro PE³⁰, permanecendo o declínio do valor previsto de FEV₁ um importante factor de risco para o desenvolvimento de pneumotórax, mesmo quando ajustado à idade.²⁶

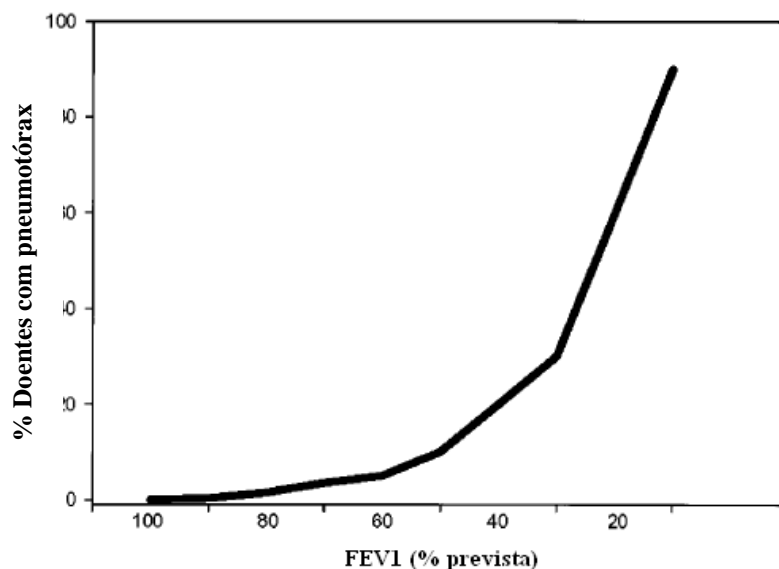


Figura 3: Distribuição cumulativa de doentes com pneumotórax baseada na gravidade da lesão pulmonar no primeiro episódio de pneumotórax. Apesar da complicação ter ocorrido em doentes com doença ligeira, a maioria dos episódios aconteceu com função pulmonar <50% do previsto. Adaptado de Flume PA *et al.* (2005)²⁶

Os doentes infectados com PA, BCC e *Aspergillus* têm risco aumentado para PE enquanto a infecção por SA está associada a um risco inferior.²⁶ Outros factores de risco incluem a ABPA, hemoptises maciças²⁶ e a utilização rotineira de terapêuticas inalatórias^{26,27} como a dornase alfa²⁷ e a tobramicina.²⁶ (Tabela 5) As terapêuticas inalatórias têm sido associadas a um risco aumentado de pneumotórax mas se são um

factor de risco independente ou simplesmente reflectem a gravidade da doença pulmonar subjacente é desconhecido.²⁷

Apesar do tabaco ser um factor de risco associado, não há casos relatados de pneumotórax em doentes com FQ fumadores.^{1,11,26} No entanto, como existe uma prevalência de 8 a 21% de fumadores em doentes com FQ, segundo Flume *et al.*²⁶ há um risco potencial para esta associação.²⁶

Tabela 5: Factores de Risco para Pneumotórax. Adaptado de Flume *et al.* (2005)²⁶

Organismos infectantes
<i>P. aeruginosa</i>
<i>B. cepacia</i>
<i>Aspergillus</i>
Gravidade da doença
FEV ₁ < 30% previsto
Alimentação por sonda
Complicações da doença
Insuficiência pancreática
ABPA
Hemoptises maciças
Terapias
Dornase Alfa
Tobramicina inalada
Suporte ventilatório mecânico ³⁰

Cerca de 50 a 90% dos doentes com PE podem sofrer pneumotórax recorrente¹¹. Há também uma elevada taxa de doentes (46%) que desenvolve pneumotórax subsequente contra-lateral.²⁶ No entanto, é impossível saber se o episódio subsequente é

mais comumente ipsi ou contralateral, apesar de estarem ambos relatados na literatura.

26

Não há diferenças na incidência entre sexos, nem na propensão em favorecer o pulmão esquerdo ou direito.^{12,26}

Nos doentes com FQ, o PE está associado a uma elevada morbidade com dor, agravamento da função pulmonar, e elevados custos de saúde, com mais hospitalizações e dias de internamento.¹¹ Está também associado a uma elevada mortalidade e é um indicador de mau prognóstico^{26,30}, com uma sobrevida média de 30 meses após o episódio.^{28,30} A mortalidade atribuível é estimada entre 6,3% e 14,3%¹² e a taxa de mortalidade a dois anos é de 48,6%.²⁶ Os doentes que morrem no mesmo ano do episódio de pneumotórax têm pior função pulmonar.²⁶

Fisiopatologia

Os doentes com FQ têm tipicamente doença obstrutiva grave com bloqueio das vias aéreas distais por secreções espessas, que podem resultar no encarceramento de ar dentro dos alvéolos. Quando a pressão alveolar excede a pressão intersticial, o ar desloca-se para o interstício e pode mover-se para o mediastino hilar (pneumomediastino). Quando a pressão mediastínica aumenta ocorre ruptura da pleura parietal mediastínica, causando pneumotórax.^{11,30}

Flume³⁰ sugere outra possível causa para o desenvolvimento de PE, referindo que a inflamação progressiva característica da FQ provoca uma destruição da arquitectura do parênquima e formação de bolhas apicais subpleurais. Adicionalmente, há uma hiperinsuflação dos alvéolos provocada pela obstrução à passagem do ar e pelo encarceramento aéreo. O pneumotórax será pois o resultado da ruptura das bolhas subpleurais e/ou da ruptura dos alvéolos hiperinsuflados para o espaço pleural.³⁰

Em ambos os mecanismos está subjacente o papel do encarceramento aéreo na patogénese do PE, o que vai de encontro aos achados da TAC torácica de alta resolução em doentes com PE, mas sem Fibrose Quística, com diminuição da densidade parenquimatosa²⁶ compatível com o encarceramento aéreo no final da expiração¹¹ e também demonstrado pelo aumento do volume residual (VR)¹¹ em 345% do previsto nestes doentes.^{26,30}

Os factores de risco associados ao PE encontram-se referidos na Tabela 4. É conhecido que a PA provoca excessiva inflamação na FQ, o que pode desencadear um ciclo vicioso de obstrução das vias aéreas, infecção e excesso de inflamação, resultando na hiperinsuflação alveolar e destruição pulmonar, com aumento da diferença de pressão transpulmonar o que resulta na ruptura pulmonar para o espaço pleural.^{10,31}

A ABPA pode condicionar o encarceramento aéreo, uma possível razão para se relacionar com o pneumotórax.²⁶ Há autores que sugerem que, mesmo na ausência de ABPA, o *Aspergillus* pode promover uma inflamação subclínica das vias respiratórias; contudo, não há estudos que demonstrem que o tratamento da colonização por *Aspergillus* reduza a obstrução das vias aéreas ou o risco de pneumotórax.²⁷

Há também uma associação descrita mas questionável entre medicamentos inalados (dornase alfa e tobramicina) e pneumotórax. O risco pode estar relacionado com o facto de alguns doentes sofrerem uma diminuição aguda do FEV₁ após a inalação destes medicamentos, resultado do seu efeito broncoespástico.²⁵ No entanto, no estudo de Flume *et al.* não estão descritos casos de doentes com FQ que tenham desenvolvido episódios de pneumotórax após terapêutica nebulizada²⁶ e as recentes recomendações internacionais não sustentam a interrupção das terapias inaladas nos doentes com PE.²⁹

Uma vez que o pneumotórax está associado a encarceramento aéreo no contexto de obstrução severa, há receio de que a pressão positiva de ar nas vias aéreas através de

mecanismos de *clearance* respiratória (pressão expiratória positiva, por exemplo) ou de suporte ventilatório como o BiPAP possa aumentar o risco/agravar o pneumotórax^{11,30}. As recomendações actuais aconselham a interrupção destas terapêuticas enquanto o PE não estiver resolvido.²⁹

Clínica/Diagnóstico

Os doentes com PE referem habitualmente uma toracalgia de início agudo e dispneia.^{10,11} No entanto, podem estar assintomáticos.³⁰

Os sinais físicos podem ser subtis²⁶ mas, caracteristicamente, incluem diminuição dos movimentos da parede torácica^{27,32}, hiper-ressonância e diminuição do murmúrio vesicular no lado do pneumotórax.²⁸

O PE pode condicionar retenção

de secreções, dificuldade na realização adequada da cinesiterapia, exacerbação de uma infecção, insuficiência respiratória e morte.³¹

O diagnóstico é confirmado pela radiografia do tórax (RT)^{10,11,28}, através da visualização do deslocamento da linha pleural ou por vezes apenas pela presença de níveis hidroaéreos visíveis no ângulo costofrénico.²⁸

Em alguns casos pode haver aderências que previnam o colapso pulmonar e, por isso, o pneumotórax não será visível na radiografia do tórax, sendo necessária a



Figura 4: Radiografia do tórax com pneumotórax bilateral e infiltrado intersticial bilateral causado pela Fibrose Quística. Adaptado de Mohan K *et al* (2008)³²

realização de TAC torácica para o diagnóstico.^{10,11} Esta é considerada *gold standard* para a detecção de pequenos pneumotóracos e para estimar o volume do PE.²⁸

A gasometria arterial apresenta frequentemente alterações²⁷ com hipoxémia e hipercapnia.²⁸

Após o episódio de pneumotórax há redução da função pulmonar dos doentes com FQ, com diminuição significativa dos valores previstos para o FEV₁ comparativamente entre o ano anterior ao pneumotórax e o seguinte, sendo essa alteração maior do que a prevista.²⁶

Tratamento

Pode ser um desafio tratar doentes adultos com FQ que desenvolvem PE²⁶ e não existe consenso para um tratamento *standard*.³³

A opção terapêutica deve ser baseada no tamanho do pneumotórax e na gravidade dos sintomas apresentados³⁰. (Figura 5) O objectivo do tratamento passa pela resolução segura e efectiva, com prevenção da recorrência.³²

Normalmente, o pneumotórax de pequeno tamanho (PEP) (< 20 % do volume do hemitórax afectado), assintomático e em doentes clinicamente estáveis pode tratar-se de forma conservadora mantendo o doente em observação hospitalar, repouso e oxigenoterapia.^{11,29,32} Se passadas 24 horas a resolução for evidente e não houver aumento de tamanho, pode dar-se alta ao doente.³²

No entanto, em doentes com FQ opta-se muitas vezes pela colocação de um dreno torácico para evacuação do espaço pleural, sendo para alguns autores o tratamento inicial recomendado.^{10,11} Segundo MacDuff *et al.*²⁷, um estudo de revisão recente acerca do tratamento do primeiro episódio de PE em adultos com FQ na Grã-

Bretanha confirma a segurança da observação em doentes seleccionados e o uso de drenos intercostais de pequeno calibre.²⁷

Para a resolução do pneumotórax de grande tamanho (PEG) (> 20 %) e/ou sintomático, a expansão pulmonar pode conseguir-se mediante a colocação de um dreno torácico³⁴ de pequeno calibre.²⁷ Quando o fluxo de ar diminui pode propôr-se uma sucção suave, juntamente com oxigénio a 100% para favorecer a resolução do pneumotórax³⁴.

As recomendações para a colocação de um dreno torácico são para qualquer PEG ou PEP em doentes clinicamente instáveis.²⁹ Prados C *et al.*³⁴ consideram que o tempo para manter o dreno torácico antes de adoptar outras medidas mais agressivas não deve ultrapassar os 15 dias, com risco de complicações secundárias como empiema³⁴, retenção de secreções, exacerbação de infecção, deterioração da função pulmonar e uma maior morbidade e mortalidade³⁵. Por seu lado, Noyes BE *et al.*³⁶ referem que a colocação de dreno torácico por mais de sete dias tem um aumento da mortalidade em 50%.³³

Há uma elevada taxa de insucesso (estimada em 37%) apenas com a colocação do dreno torácico.³² Dada a elevada taxa de recorrência^{28,37} após tratamento conservador^{10,35}, estima-se que 70% dos doentes precisem de um tratamento mais definitivo¹⁰ e agressivo³⁵.

Se estivermos perante um *pneumotórax persistente* devem considerar-se outras manobras para obliterar a cavidade pleural. Em geral, a bibliografia recomenda que *pneumotóraces recorrentes e persistentes* devem ser tratados com terapêutica cirúrgica^{10,11,31,33,34,36}. As opções são as seguintes: pleurodese cirúrgica^{10,11,31,33,36} por toracotomia, pleurectomia e ressecção pulmonar, electrocauterização, ablação de bolha por laser ou bulectomia.^{33,34,36}

Com uma taxa de sucesso de 96,9% (Tabela 6) e com baixa redução da função pulmonar associada, a pleurectomia parcial é vista como tratamento de escolha em doentes com FQ que desenvolvem pneumotórax recorrente e que têm condições para realizar a cirurgia²⁸. Para os doentes com risco anestésico, insuficiência cardíaca ou insuficiência respiratória³⁰ e nos quais a expansão pulmonar pode demorar várias semanas com dreno torácico e sucção, a pleurodese médica oferece uma estratégia alternativa.²⁸

A pleurodese médica/química consiste na instilação de um agente químico esclerosante através de um dreno torácico ou cateter percutâneo.²⁹ Pode ser realizada usando quinicrina, nitrato de prata, talco ou derivados das tetraciclina. Não obstante o talco ser considerado o mais eficaz, é conhecida uma maior inflamação sistêmica resultante da sua utilização.³⁶

Tabela 6: Resultados dos vários métodos de tratamento do pneumotórax. Adaptado de Flume PA (2003)³⁰

Método de Tratamento	Taxa de Resolução (%)	Taxa de Recorrência (%)
Observação	64,9	50,6
Aspiração com agulha	45,2	78,6
Dreno torácico	62,4	54,3
Pleurodese química (talco)	100	0
Pleurectomia/ abração parietal	96,9	7,9

Flume *et al.*²⁹ recomendam a realização de pleurodese nos PEG recorrentes e nos doentes que têm que ser submetidos a pleurodese, sendo a pleurodese cirúrgica o método preferido.²⁹

Para os doentes que venham a ser referenciados para transplante pulmonar, a pleurodese prévia não é contra-indicação absoluta.^{10,28,30,37} A pleurodese química foi até há algum tempo considerada como tal devido ao risco de aderências e hemorragia. Mas, actualmente é apenas uma contra-indicação relativa e cada caso deve ser analisado individualmente. Sob este ponto de vista a pleurodese cirúrgica será talvez mais segura.¹ No entanto, um estudo de revisão recente sugere que estas preocupações são sobrestimadas tendo em conta as técnicas modernas de transplantação e que a unidade de transplantação aconselha que deve realizar-se pleurodese médica mas, se a abordagem cirúrgica for requerida, a abrasão pleural apical é preferida em vez da pleurectomia, tendo em conta um possível transplante posterior.²⁷

Apesar do pneumotórax contra-lateral ser comum, a pleurodese profilática no lado oposto não é considerada tratamento *standard*.¹⁰

A antibioticoterapia deve ser administrada aos doentes que apresentem infecção respiratória concomitante³⁴; no entanto, não há consenso suficiente para ser recomendado por *guidelines* recentes.²⁹

Os benefícios, efeitos secundários e desvantagens para o tratamento médico e cirúrgico do pneumotórax recorrente precisam ser clarificados³⁶. São também necessários estudos multicêntricos para avaliar o tratamento do PE, de forma a determinar o *timing* e o método mais indicado.³⁰

Algoritmo Terapêutico

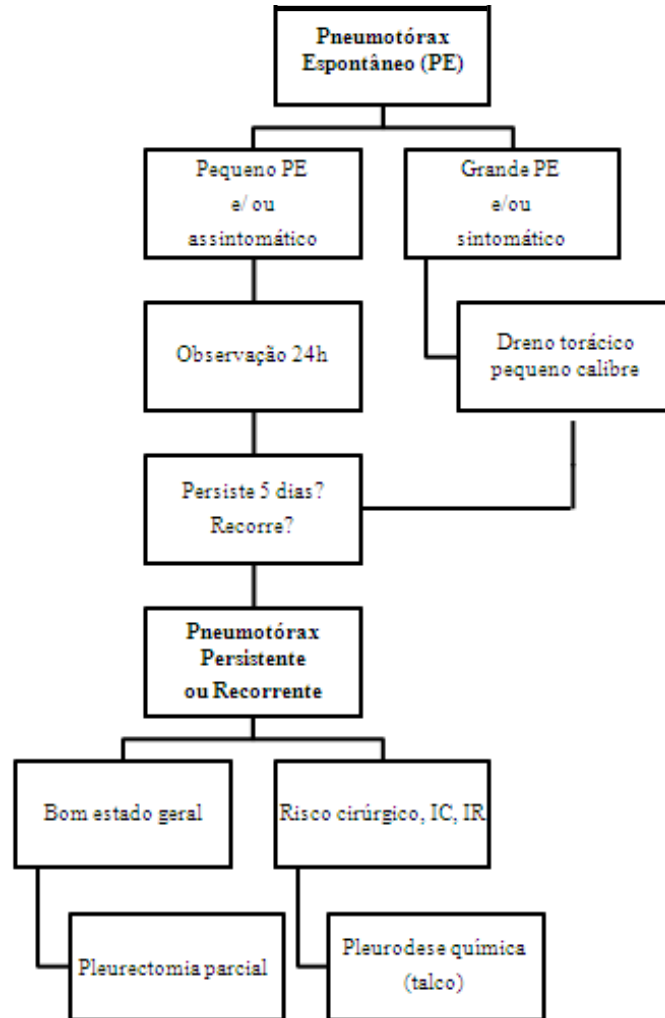


Figura 5: Algoritmo terapêutico do Pneumotórax em doentes com Fibrose Quística.

Prevenção

Os factores associados ao pneumotórax devem ser conhecidos por influenciarem a opção terapêutica. Desde que se conhece a associação conhecida entre ABPA e pneumotórax que todos os doentes devem ser avaliados para este diagnóstico.²⁶ É também prudente avaliar os efeitos agudos de medicamentos inalados na reactividade das vias respiratórias em casos de doença pulmonar grave.¹⁰

Para prevenir uma recidiva, os doentes com Fibrose Quística devem evitar manobras que possam criar flutuações marcadas da pressão intrapleural, como

alterações de peso^{29,31}, viagens aéreas e espirometria, por um período mínimo de duas semanas.²⁹

C. HEMOPTISES

O acto de tossir sangue, ou hemoptises, é uma complicação comum em doentes com FQ principalmente no contexto de uma infecção respiratória¹ e quase todos os doentes irão sofrer algum grau de hemoptises durante a sua vida.¹¹ A hemorragia ocorre em regiões pulmonares mais gravemente afectadas, onde a infecção crónica fragiliza as paredes dos vasos e pode desencadear episódios de hemorragia para o lúmen brônquico e, conseqüentemente, hemoptises.³⁸

A hemorragia é mais frequentemente escassa a moderada mas a maciça e que ameaça a vida dos doentes também pode ocorrer.¹⁰ A classificação baseia-se na intensidade da hemorragia, dividindo-se em hemoptises minor ou major/maciça.³⁸ O *CFR Patient Registry* define hemoptise maciça (HM) como aquela que ocorre com um volume de hemorragia superior a 240 ml/dia ou que requer transfusão sanguínea³⁹ mas pode também ser considerada quando existem episódios recorrentes de hemoptise moderada (três ou mais emissões de sangue de 100ml/dia numa semana) ou ainda hemorragia recorrente que põe em perigo a vida do doente.¹

As HM podem condicionar obstrução das vias aéreas, asfixia^{39,40,41}, hipotensão³⁹ e colapso circulatório^{40,41}. Devido à sua gravidade, este trabalho incidirá sobretudo nas hemoptises maciças.

Epidemiologia

A incidência anual de HM é 0,87% ou um em cada 100 pacientes por ano. Será uma complicação para 4,1% do total da população com FQ durante a sua vida^{29,39}. Estes doentes têm também risco elevado para desenvolver episódios subsequentes, sendo que aproximadamente 26% dos doentes tem mais do que um episódio³⁹.

As HM ocorrem mais comumente em doentes mais velhos e com doença pulmonar mais avançada¹⁰, isto é, em 61.2% dos doentes com primeiro episódio de HM o FEV₁ é menor que 40% do previsto³⁹. Contudo, 22% dos pacientes terão função pulmonar normal ou apenas obstrução ligeira³⁹. (Fig. 6)

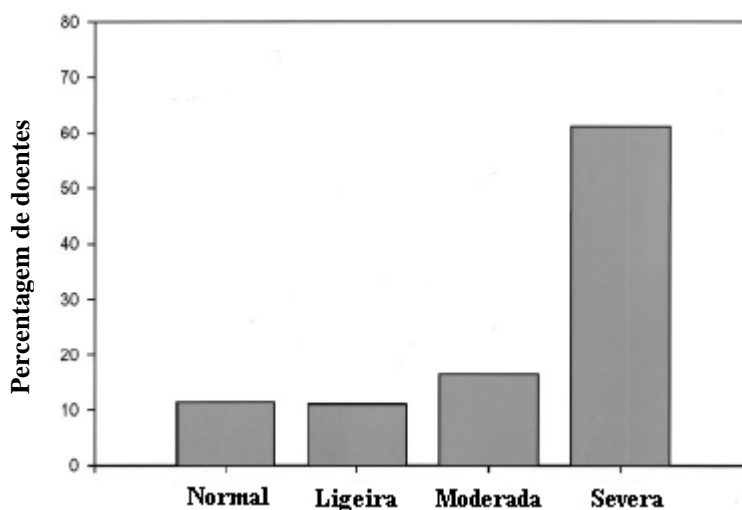


Figura 6: Função pulmonar no primeiro episódio de Hemoptises. Os doentes foram agrupados consoante FEV₁ previsto. Função pulmonar normal: FEV₁>80%; Obstrução ligeira: FEV₁ 60-80%; moderada 40-60%; grave: < 40%. Adaptado de Flume PA *et al.* (2005)

A prevalência é superior nos doentes adultos (75% em doentes com mais de 18 anos¹⁰) sendo que a idade média para o primeiro episódio de HM é de 23 anos³⁹ e não há diferença na prevalência de hemoptises maciças entre sexos.³⁹

O principal factor de risco parece ser o tempo de duração da inflamação crónica das vias aéreas³⁹. Outros factores importantes associados são a colonização por SA¹¹, insuficiência pancreática, diabetes¹⁰, idade avançada e agravamento da função pulmonar¹¹. Ao contrário do que acontece no pneumotórax, a presença de *P. aeruginosa*, *B. cepacia* e *Aspergillus* não foi associada a risco aumentado para HM.¹¹

No estudo realizado por Flume *et al* foi demonstrado o efeito negativo das HM na função pulmonar através da diminuição do valor previsto para o FEV₁ entre o ano anterior e o ano seguinte ao episódio de hemoptises maciças.³⁹

As HM têm elevada morbidade, estando associadas a elevados custos de saúde com aumento do número e dias de internamento.^{10,11,39} Esta elevada morbidade pode ser efeito directo do próprio episódio de hemoptises ou resultar indirectamente do agravamento da função pulmonar e da infecção.³⁹

As HM estão associadas a uma elevada taxa de mortalidade em doentes com FQ. Não obstante a maioria das mortes poder ser atribuída à gravidade da função pulmonar, há um risco de morte atribuível às HM em todos os graus de afecção pulmonar.³⁹ A mortalidade a 2 anos tem sido estimada entre 5.8 a 16.1% e estes doentes devem ser considerados candidatos a transplante pulmonar precocemente.³⁹

Fisiopatologia

As hemoptises originam-se frequentemente a partir do suprimento vascular sistémico do pulmão.⁴⁰ O mecanismo baseia-se na ruptura da artéria brônquica com passagem de sangue para as vias aéreas.¹¹

Pensa-se que as HM sejam resultado da infecção e inflamação persistentes das vias aéreas. Alguns autores sugerem que haja estimulação da angiogénese com proliferação dos vasos brônquicos e hipertrofia da artéria brônquica¹¹, resultando no alargamento e aumento da tortuosidade das artérias brônquicas⁹ que estão sujeitas à pressão arterial sistémica e estão intimamente adjacentes aos brônquios.³⁹ A hipervascularização associada à lesão extensa do parênquima pulmonar resulta numa predisposição para hemorragia, principalmente durante uma exacerbação por infecção pulmonar.⁴⁰

Neste contexto, foram realizados estudos animais em ratos que evidenciaram alterações da angiogénese e do *remodelling* microvascular logo após o início da infecção e que estas parecem ser geneticamente controladas.^{11,39} Adicionalmente, foi

também descoberto que o factor de crescimento vascular endotelial está elevado durante uma exacerbação pulmonar infecciosa da FQ e que pode ser este o responsável por estas alterações vasculares.¹⁰

Outra hipótese sugerida para a patogénese da HM é que a inflamação pulmonar aguda ou crónica enfraquece as paredes dos vasos e pode levar a hemorragias episódicas ou persistentes no lúmen brônquico, com hemoptises subsequentes. Segundo esta hipótese, seria de esperar que as HM ocorressem apenas em casos de doença severa; no entanto, esta complicação tem sido conhecida também com doença pulmonar mais ligeira.³⁹

Outras causas alternativas incluem aneurismas da artéria brônquica e hemorragia relacionada com tecido de endometriose nas vias aéreas, mas são raras.¹⁰

Factores de Risco

Apesar da infecção por PA e BC provocar inflamação e declínio da função pulmonar como anteriormente referido, há uma reduzida associação destes organismos com as HM.³⁹ Por outro lado, o SA está associado a risco elevado de HM.¹⁰ Pensa-se que os seus factores de virulência (leucocidina) levem a alterações inflamatórias no epitélio respiratório e no endotélio vascular³⁹ de forma a estimular a proliferação da artéria brônquica, resultando assim num sistema de dilatação e desenvolvimento de vasos colaterais tortuosos e anastomoses broncopulmonares.^{10,11} Contudo, estudos realizados em doentes com FQ avaliaram o efeito de antibióticos anti-estafilocócicos (*cefalexina*) e não encontraram redução do risco para HM nestes doentes.³⁹

Apesar do *Aspergillus fumigatus* ter sido associado ao desenvolvimento de hemoptises maciças em doentes sem FQ (com micetomas),¹⁰ a presença de *Aspergillus*

em culturas de expectoração de doentes com FQ não tem sido considerada factor de risco para HM.³⁹

Segundo o estudo de *Flume et al.*,³⁹ há uma reduzida associação entre HM e cirrose (*odds ratio* de 0,412 com intervalo de confiança de 95%) e também com Síndrome Hepato-pulmonar. Seria esperado um risco aumentado com a cirrose, na medida em que o conseqüente distúrbio no sistema de coagulação permitiria agravamento de hemoptises minor, mas tal não se verificou.³⁹

Relativamente ao risco de certas terapêuticas no desenvolvimento de HM, em 1993 a CFF recomendou a descontinuação de aspirina, antibióticos do tipo penicilina, AINE, n-acetilcisteína e antibióticos em aerossol por estarem relacionadas com seu aparecimento e com a exacerbação da sua gravidade.⁴³

No que diz respeito à administração prolongada de medicamentos por via inalatória, como a dornase alfa ou a tobramicina, pensa-se que estes podem reduzir a inflamação ao permitirem a eliminação de secreções contendo bactérias e mediadores inflamatórios ou ao reduzirem a densidade bacteriana^{7,15,39,44}, e por isso reduzirem o risco para HM.³⁹ Todavia, as terapêuticas inalatórias podem irritar as vias aéreas e potenciar as hemoptises^{39,44} embora em diferentes estudos tenha sido descrito um baixo risco, favorecendo o seu papel na redução da inflamação.^{7,15,39}

No que diz respeito aos anti-inflamatórios, é possível que doentes tratados com corticosteróides tenham um risco inferior para hemoptises³⁹ mas não foi detectado efeito semelhante com doses elevadas de AINE como o ibuprofeno.^{7,39} Há um potencial risco dos AINE no agravamento da hemorragia devido aos seus efeitos temporários sobre as plaquetas, o que pode reverter qualquer efeito benéfico das suas propriedades anti-inflamatórias.³⁹ Assim, *Flume et al.*²⁹ recomendam suspender a administração de AINE a doentes com FQ que desenvolvem hemoptises.²⁹

Diagnóstico

O diagnóstico de hemoptises raramente é colocado em causa; no entanto, deve excluir-se o diagnóstico de *pseudo-hemoptises*, no qual a hemorragia tem outro local de origem como seios perinasais, rinofaringe ou tracto gastrointestinal.¹¹

A radiografia do tórax pode ajudar a detectar alguma alteração pulmonar aguda¹¹ e a localizar a hemorragia, apesar de nem sempre tal ser possível¹⁰. Quando uma área de infiltrado focal ou de doença pulmonar mais severa é visível na RT, a sua presença sugere que esse é o local da hemorragia.⁴⁰

A TAC torácica é realizada numa minoria de doentes e deve ser apenas considerada nos casos em que a clínica e a radiografia não sejam úteis.⁴⁰

O *gold-standard* para a localização do vaso sangrante é a angiografia que permite no mesmo tempo tratar as HM através da embolização da artéria brônquica (EAB)

A realização da broncofibroscopia pode por vezes ser útil porque auxilia na identificação da fonte da hemorragia ou pelo menos do segmento afectado. Porém, geralmente não está indicada uma vez que não oferece nenhuma modalidade terapêutica curativa, apenas hemostática.¹¹ A literatura mais recente tem dado menos importância a esta opção⁴⁰ porque há pouca evidência de que a broncofibroscopia possa efectivamente localizar a hemorragia³⁹, pelo que a recomendação é de que este procedimento não seja realizado antes da (EAB).³⁹

A investigação de hemoptises deverá incluir exames laboratoriais com estudos da coagulação porque os doentes com FQ podem ter défice de vitamina K decorrente da má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis e/ou do uso de antibióticos.¹¹ É também importante lembrar que estes doentes podem desenvolver doença hepática

importante e que esta pode ser grave o suficiente para causar varizes esofágicas, que podem ser a fonte da hemorragia (pseudo-hemoptises), mas também a causa primária do defeito da coagulação e da trombocitopenia. Por isso, deve considerar-se também o estudo da função hepática.¹¹

Tratamento

1.1 Tratamento Conservador

Apesar de assustadores, a maioria dos episódios de hemoptises resolve espontaneamente e nenhuma intervenção será necessária para cessar a hemorragia, pelo que grande parte dos doentes será tratada como se de uma exacerbação pulmonar se tratasse.¹⁰

A abordagem inicial inclui repouso, antibióticos intravenosos, terapia com vitamina K para reversão da eventual coagulopatia, agentes hemostáticos, transfusões sanguíneas se necessário, *clearance* das vias aéreas e descontinuação da fisioterapia^{10,41}, o que por vezes é suficiente para controlo dos sintomas.⁴⁵

Como as hemoptises podem ser consideradas como consequência de infecção ou manifestação de uma exacerbação pulmonar, os antibióticos devem fazer parte do tratamento³⁹ e a escolha é baseada na experiência prévia e no resultado da cultura de expectoração.¹⁰ Dada a associação do SA com as HM, considera-se prudente incluir antibióticos que sejam eficazes contra este agente enquanto se aguarda pelos resultados das culturas.¹¹

A utilização das terapêuticas de *clearance* das vias aéreas em doentes com hemoptises é controversa. Se, por um lado a hemorragia é relacionada com a inflamação e infecção subjacentes, e a eliminação de secreções purulentas é necessária, por outro

pode resultar na deslocação de um coágulo, agravando a hemorragia.¹⁰ Deste modo, as recomendações recentes sugerem que doentes com HM devam suspender todas as terapêuticas de *clearance* das vias aéreas.³⁹

Os doentes com HM devem também suspender a solução salina hipertónica em aerossol uma vez que pode irritar as vias respiratórias e induzir broncospasma ou tosse.³⁹

Assim, o objectivo do tratamento inicial é assegurar a permeabilidade da via aérea e manter a estabilidade hemodinâmica. Se se suspeita qual o local da hemorragia, o doente deve permanecer em decúbito lateral sobre o lado afectado.

1.2 Embolização da Artéria Brônquica (EAB)

Em doentes em que a terapêutica conservadora falhou⁴⁰, a embolização da artéria brônquica por via percutânea pode ser necessária para parar a hemorragia³⁸ Esta é a intervenção terapêutica recomendada nas HM³⁸ e foi pela primeira vez referida por *Remy*⁴⁶ em 1974.

A EAB é eficaz (75% após única tentativa)⁴⁰ e segura no controlo imediato da hemorragia.³⁹ No entanto há relatos de uma taxa de recorrência em quatro meses superior a 50%.³⁹

É mais frequentemente utilizada em casos de doença pulmonar grave e com elevada incidência de infecção por bactérias multirresistentes.⁴⁰ Apesar da intervenção inicial selectiva com a embolização do vaso responsável pela hemorragia ser geralmente suficiente, muitos defendem que todas as artérias brônquicas alargadas e suspeitas angiograficamente devem ser embolizadas devido à elevada taxa de recorrência.^{11,29,40}

Os critérios para embolização de acordo com Hayes D²³ são: hemoptises maciças como anteriormente definidas, hemoptises ligeiras ou crónicas que interferem

com a qualidade de vida e hemoptises que interferem significativamente com manobras de *clearance* das vias aéreas. Flume *et al.* referem também que a EAB está indicada para o tratamento de HM em doentes clinicamente instáveis.²⁹

O local de hemorragia activa é definido durante a angiografia através de sinais indirectos como o tamanho do vaso, grau de hipervascularização, intensidade da coloração vascular e evidência de *shunts* vasculares.⁴⁰ Se a embolização inicial não for bem sucedida, repete-se o procedimento procurando outros vasos que possam contribuir para a hemorragia.⁴⁰ Se esta não cessar, deve considerar-se a reembolização até três vezes no mesmo episódio.¹

Em doentes com hemoptises recorrentes e EAB prévia ou hemorragias refractárias a repetidas embolizações deve realizar-se um estudo angiográfico

cuidadoso dos vasos sistémicos não brônquicos, uma vez que estes doentes podem ter doença pulmonar mais grave, com aumento de vasos não brônquicos a irrigar o pulmão, condicionantes de hemorragias recorrentes.⁴⁰

A EAB tem sido associada a graves complicações, principalmente quando há anastomose entre a artéria brônquica e a artéria espinhal.³⁸ Num estudo realizado por Cohen *et al.*⁴⁰, ocorreram complicações em 10 a 30% dos doentes, geralmente transitórias⁴⁰, como desenvolvimento de vasos colaterais, mielite transversa³⁸, obstrução

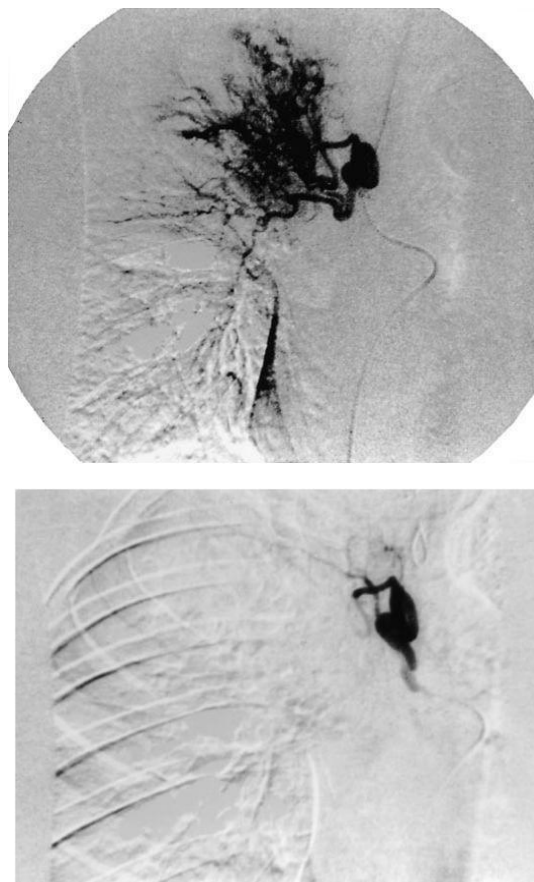


Figura 7: Angiograma de artéria brônquica hipertrofiada a irrigar o pulmão superior direito (acima). Angiograma da mesma artéria após embolização com partículas de álcool polivinil (em baixo) Adaptado de Brinson GM *et al* (1998)⁴⁰

da VCS, fístulas broncoesofágicas, toracalgia intensa, embolia sistémica e hemorragia recorrente. Outros eventos reportados na literatura incluem necrose brônquica,³⁸ paralisia,^{38,40,45} disfagia e isquémia intestinal.⁴⁵ De todas as complicações, a toracalgia e a disfagia são as mais frequentes;⁴⁰ porém, uma das mais temidas é a paralisia consequente à embolização da artéria espinhal.^{40,45} Outra possível complicação da EAB é a morte, sendo que Barben J *et al.*⁴⁵ referem três mortes durante a indução da anestesia na preparação da EAB.⁴⁵

Diferentes materiais têm sido usados para a embolização, nomeadamente partículas de álcool polivinil, gelatina ou ambos. O primeiro parece ter eficácia superior na oclusão vascular permanente mas a taxa de recorrência da hemorragia e a necessidade de repetir EAB são semelhante para ambos.⁴⁵

Devem ponderar-se os efeitos a longo prazo uma vez que a EAB está associada a um risco elevado de agravamento da função pulmonar (com necessidade de transplante) e morte.¹⁰

1.3 Ressecção Pulmonar

Em casos especiais, quando as manobras anteriores falharam, a origem da hemorragia é bem localizada e/ou o doente tem boas condições cirúrgicas, pode considerar-se a ressecção pulmonar local.¹ Tem, no entanto, um papel limitado em casos de doença pulmonar avançada e origem desconhecida da hemorragia.⁴¹

A ressecção pulmonar, que está associada a um risco de mortalidade de 20 a 40%,²⁹ é a última opção e todos os procedimentos devem ser realizados para preservar a função pulmonar.¹⁰ (Figura 8)

1.4 Outros

Lau *et al.*⁴¹ sugerem a utilização do *factor VII ativado recombinante* em doentes com FQ que desenvolvem HM recorrentes apesar da aplicação do tratamento convencional ou como forma de ganhar tempo enquanto a EAB não é exequível.⁴¹

O *factor VII ativado recombinante* foi originalmente desenvolvido para promover a hemostase em doentes com hemofilia. No entanto, tem aumentado a sua utilização como agente hemostático geral noutros contextos e também já foi pontual e eficazmente utilizado em hemorragias pulmonares. O seu efeito pró-coagulante é limitado ao local da lesão endotelial, como a artéria brônquica, ligando-se ao factor de crescimento exposto ou às plaquetas activadas (independentes do factor de crescimento) para iniciar o processo de coagulação, sem a activação sistémica da cascata de coagulação.⁴¹ Está, no entanto, associado a complicações tromboembólicas.⁴¹

O tratamento com vitamina K ou plasma fresco deve ser considerado em doentes com episódio de HM que apresentem alterações da coagulação.⁴⁵

Outras terapêuticas que podem promover a coagulação e que já têm vindo a ser usadas com sucesso para as HM incluem a administração endovenosa de premarina, desmopressina, vasopressina e ácido tranexâmico.¹¹

O **ácido tranexâmico** é um derivado sintético do aminoácido lisina que tem uma actividade anti-fibrinolítica. Liga-se reversivelmente ao plasminogénio, bloqueando a ligação do plasminogénio à fibrina e consequentemente activando a plasmina, o que resulta na inibição da fibrinólise com consequente estabilização do coágulo.³⁸ Este fármaco tem vindo a ser utilizado no tratamento de hemorragias em doentes sem FQ e foram relatadas duas utilizações de sucesso com ácido tranexâmico em doentes com FQ, uma delas por um período de 5 meses numa criança com HM. No entanto, apesar do sucesso terapêutico inicial, o doente veio posteriormente a necessitar de tratamento

cirúrgico por recorrência das HM.³⁸ O maior risco do ácido tranexâmico associa-se a complicações tromboembólicas.³⁸ Estudos clínicos adicionais são necessários para determinar se o ácido tranexâmico pode ser usado rotineiramente como adjuvante no tratamento de hemoptises na FQ ou se deve ser apenas reservado para doentes em que falharam as terapias convencionais.³⁸

Algoritmo Terapêutico

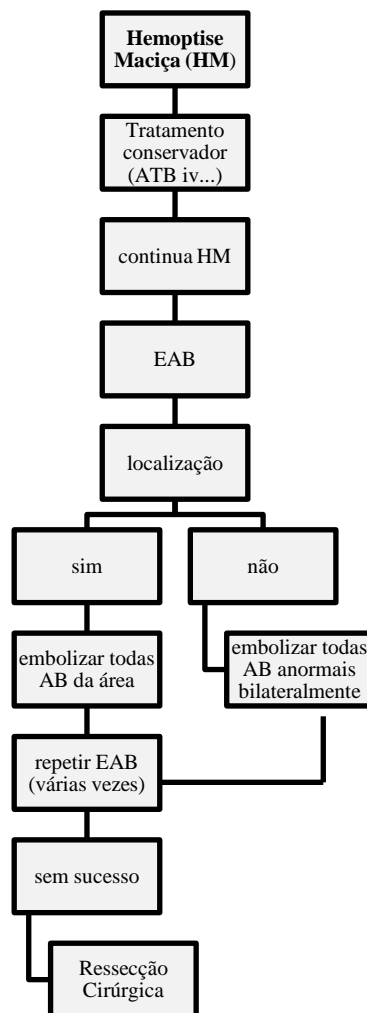


Figura 8: Algoritmo Terapêutico para Hemoptises em doentes com Fibrose Quística.

D. ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Aspergillus fumigatus

A colonização do tracto respiratório inferior por *A. fumigatus* (AF) é particularmente frequente em doentes com FQ, com uma incidência de aproximadamente 50%.⁴⁷

O *Aspergillus fumigatus* é um fungo ubíquo e resistente,⁴⁷ encontrado universalmente em solos, alimentos, pó e água. Enquanto em hospedeiros saudáveis o AF é eliminado após a exposição, em doentes com FQ geralmente persiste no trato respiratório.⁴⁸ Apesar de considerado um organismo benigno, a infecção persistente por AF está associada a maior número de exacerbações pulmonares e a menor função pulmonar.⁴⁹ A sua identificação em secreções brônquicas de doentes com FQ tem sido associada a idade aumentada, à administração de antibióticos e colonização por SM⁴⁸ e PA⁴⁹.

Apesar da fisiopatologia de várias manifestações pulmonares relacionadas com a infecção por *Aspergillus* permanecer complexa e pouco compreendida, a gravidade destas condições parece depender principalmente da quantidade e virulência do *Aspergillus* inalado e do estado de defesa do hospedeiro.⁴⁷ O espectro de entidades que provoca engloba Aspergilose Pulmonar Invasiva, Aspergiloma e diferentes formas de doenças de hipersensibilidade, como a Asma Alérgica, a Pneumonite de Hipersensibilidade e a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA).⁴⁷

A complicação mais comum da infecção por *Aspergillus* em doentes com FQ é a ABPA.⁴⁷ Não se trata de uma infecção fúngica invasiva⁵ mas antes uma doença de hipersensibilidade induzida por uma espécie de *Aspergillus* em doentes imunocompetentes.⁴⁷ O processo de sensibilização ocorre em indivíduos geneticamente

susceptíveis⁴⁹ após a inalação dos esporos destes fungos e requer um processamento dos alérgenos que desencadeia uma resposta inflamatória alérgica mediada pela IgE que culmina em obstrução brônquica.⁴⁷

A ABPA na Fibrose Quística

A ABPA é uma complicação pulmonar da FQ cuja prevalência é de aproximadamente 1 a 15%⁴⁷ e foi pela primeira vez descrita no Reino Unido em 1952.⁵¹ Pode ser difícil reconhecê-la em doentes com FQ devido às características clínicas, radiográficas, microbiológicas e imunológicas coincidentes.⁴⁷ Se não for diagnosticada ou devidamente tratada, a ABPA leva à destruição das vias respiratórias, bronquiectasias e/ou fibrose pulmonar, resultando em morbidade e mortalidade significativas.⁵⁰

Epidemiologia

Os estudos realizados pela *European Society of Cystic Fibrosis* indicam que a ABPA é mais frequente em doentes jovens (com pico na adolescência), com pior função pulmonar, atópicos e com elevada colonização microbiológica dos pulmões.⁹ Estes e outros factores de risco associados à ABPA encontram-se na Tabela 7.

A atopia é um importante factor de risco para o desenvolvimento da ABPA em doentes com FQ^{1,9,49,52}. No estudo de Moss,⁵² a ABPA estava presente em 22% de doentes com FQ atópicos e apenas em 2% dos doentes não atópicos.⁵²

Tabela 7: Factores de risco para o desenvolvimento de ABPA na Fibrose Quística

Atopia ^{1,9,49,52}
Gravidade da doença pulmonar ^{1,9}
Fenótipos com restrição HLA-DR ^{9,50,52} e protecção HLA-DQ ⁵⁰
Mutações no gene CFTR ^{49,50,52}
Polimorfismos proteína A2 do surfactante ^{50,52}
Polimorfismos no IL4R α ⁴⁹
Características físico-químicas das secreções respiratórias ^{50,52}
História de exposição ambiental ⁵²
Outras infecções pulmonares (<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i>) ^{1,49}
Administração de antibióticos ^{9,49} (tobramicina ⁹ e azitromicina ⁵³)
Complicações pulmonares (pneumotórax e hemoptises) ⁹

Fisiopatologia

Apesar da elevada prevalência da exposição antigénica, a população com FQ engloba doentes que desenvolvem sensibilização ao *Aspergillus* e doentes que são tolerantes ou anérgicos,^{8,50} daí a elevada importância do conhecimento da fisiopatologia da ABPA de forma a compreender esta dicotomia de respostas imunes.⁸

A primeira linha imunológica de defesa contra o *A. fumigatus* nos pulmões é constituída pelos macrófagos.^{9,50} Aquando da inalação do fungo, os macrófagos alveolares são os primeiros a destruir os esporos inalados, na tentativa de prevenir a germinação das hifas, que constitui a forma invasiva do fungo responsável pela disseminação extrapulmonar.⁸ Assim que tenha havido germinação, entra em acção a segunda linha de defesa, constituída por neutrófilos e monócitos^{9,50} que libertam oxidantes e componentes granulados de forma a destruir as hifas.⁸ As células dendríticas residentes também parecem ser células efectoras contra o AF, participando na endocitose de esporos e hifas.⁸

O fungo produz várias toxinas como proteases, fosfolipases, hemolisina e gliotoxina, entre outras.^{9,50} Estas toxinas têm um efeito directo no epitélio pulmonar e na inflamação:⁵⁰ quebram a barreira epitelial das vias aéreas comprometendo a *clearance* mucociliar e, como são imunogénicas, activam o sistema imune pulmonar com a consequente produção de citocinas pró-inflamatórias.⁵²

Acima de 80% dos doentes com FQ demonstram sensibilização em idade precoce para o Asp f1, o antígeno peptídeo imunodominante. Contudo, quais desses doentes irão desenvolver ABPA clínica é imprevisível.⁸ Na ABPA, as respostas imunológicas a antígenos recombinantes de AF resultam numa intensa resposta inflamatória alérgica,⁸ com activação de células imunes (linfócitos T CD4+), resposta humoral (IgE, IgG e IgA) e produção de eosinófilos,⁵⁴ o que não acontece na simples sensibilização.⁵⁰

Imunopatogénese

Os esporos do AF são inalados para a árvore brônquica, onde são aprisionados pelo muco luminal, germinam e formam micélias. Estas libertam alérgenos que são processados pelas células de apresentação antigénica, influenciando o HLA-DR2 ou DR5 e apresentando-os às células T dentro do tecido linfóide broncoalveolar (BALT).

A resposta das células T aos alérgenos de *Aspergillus* torna-se distorcida para uma resposta de células Th2 CD4+, com síntese e secreção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. (Fig.7) Contudo, é a IL-4 que desempenha um papel fundamental na resposta inflamatória alérgica na ABPA.

A contínua libertação de antígenos induz uma forte activação da resposta imunológica Th2, com grande produção de anticorpos IgE total e específico, e uma adicional resposta Th1 com formação de anticorpos IgG e IgA específicos.

Os aumentos quantitativos na resposta de células Th2 CD4+, tanto no BALT como no sistema imune sistémico, caracterizam a ABPA. Um elemento chave parece ser a exposição do BALT a níveis elevados de alérgenos de *Aspergillus*, muito provavelmente devido às propriedades anormais do muco resultantes das mutações do CFTR.⁹ Tem sido levantada a hipótese de que o muco anormal típico da FQ promova o aprisionamento dos esporos dentro da árvore brônquica, com crescimento de micélias, estimulação da resposta de células Th2 e consequentemente ABPA.⁵⁰

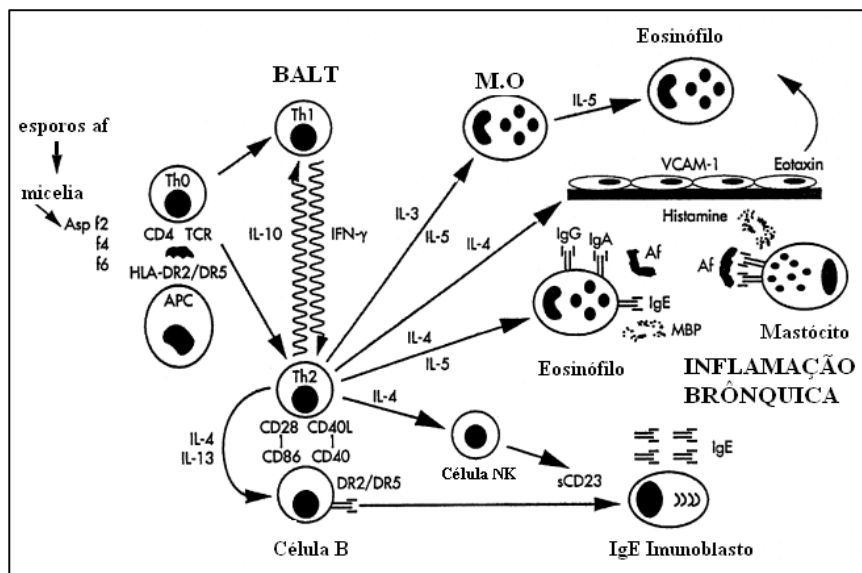


Figura 9: Modelo de patogénese da ABPA. Adaptado de Stevens DA *et al.* (2003)⁹

Em doentes com ABPA foi demonstrado que clones de células T específicas para o Asp f1 produzem IL-4 apenas em resposta a antígenos apresentados pelo HLA-DR2 ou HLA-DR5 e que a frequência alélica do HLA-DR2 é maior em doentes com ABPA. Isto sugere que há modificadores genéticos no local das células de apresentação antigénica que contribuem para o desenvolvimento da ABPA.⁸

Adicionalmente, há um aumento na sensibilidade das células T, células B, células NK e eosinófilos para a estimulação de IL-4 devido a mutações nos genes IL-4R α , contando para a resposta inflamatória alérgica ao *Aspergillus*.⁹

Tabela 8: Principais alterações imunológicas da ABPA. Adaptado de Stevens DA *et al.* (2003)⁹

Alterações Imunológicas
↑ resposta células Th2 CD4+ ao <i>A. fumigatus</i>
Resposta imune do BALT
↑ IL-4, IL-13, IL-5
↑ IgE total e anticorpos anti- <i>Aspergillus</i>
↑ IgG e IgA anti- <i>Aspergillus</i>
↑ eosinófilos (BALT e periféricos)
Restrição HLA-DR2 e DR5
Restrição TCR-Vβ
↑ Actividade IL-4
Degranulação de mastócitos
Mutação heterozigótica no gene CFTR
Alteração das propriedades do muco

Como resultado da acção das proteases e da intensa resposta inflamatória ocorre alteração das paredes brônquicas, o que leva à formação de bronquiectasias centrais, impactação de muco, atelectasias^{50,54} e infiltrados eosinofílicos⁵⁴, principalmente nos lobos superiores.⁵⁰

Clínica

A ABPA manifesta-se por hiperreactividade brônquica, infiltrados pulmonares e bronquiectasias que podem evoluir para fibrose.⁵²

Os doentes com FQ que desenvolvem ABPA apresentam uma exacerbação aguda com mal-estar geral,⁵² febre, dispneia,⁵⁴ toracalgia,⁴⁷ pieira e broncorreia crónica, com tosse produtiva que pode incluir rolhões de muco, podendo também ocorrer hemoptises⁵⁴.

A ABPA leva a deterioração da função pulmonar com diminuição do valor previsto para o FEV₁,⁵⁴ intolerância ao exercício e asma induzida pelo exercício.⁴⁷

Diagnóstico

A presença de *Aspergillus* na cultura de expectoração não é suficiente para fazer o diagnóstico de ABPA,¹⁰ sendo necessário recorrer a outros exames.

O **teste cutâneo** de sensibilidade ao AF (*prick test*) tem sido considerado um bom instrumento diagnóstico. Contudo, as reacções cutâneas imediatas (tipo I) ou tardias (tipo III) aos antígenos de AF têm sido encontradas em 31% de doentes com FQ sem ABPA. Adicionalmente, não há consenso quanto à definição de resultado positivo, sendo que uns consideram diâmetro ≥ 4 mm enquanto outros mácula ≥ 3 mm com eritema circundante.⁹

As **precipitinas** têm sido consideradas um marcador sensível, as mais elevadas são do tipo IgE e IgG. No entanto, não obstante ser uma característica diagnóstica chave da ABPA, também foi encontrada em doentes com FQ sem ABPA⁹. Por outro lado, o nível de anticorpos flutua com o tempo⁹ e os resultados dos testes utilizados diferem consoante os laboratórios.⁵⁵

Barton *et al.*⁵⁵ demonstraram que o doseamento de IgG específica anti-*Aspergillus* é útil para o diagnóstico de ABPA e que os níveis >90 mg/L são significativos para um exame de elevada especificidade e sensibilidade.⁵⁵

O **doseamento da IgE total sérica** tem sido considerado uma medida válida para o diagnóstico. Contudo, os valores variam com a idade e não há consenso quanto ao valor diagnóstico, sendo sugerido como critérios tanto IgE total >500 UI/ml como >1000 UI/ml.⁹ A presença de **IgE específica anti-*A.fumigatus*** é um indicador específico.⁹

A avaliação *in vitro* e *in vivo* de **alergénios recombinantes de AF** mostrou uma elevada especificidade na detecção da sensibilização por AF e no diagnóstico de ABPA.^{9,56} Um estudo francês recente confirmou a importância do alergénio recombinante rAsp f4 como marcador biológico da ABPA, com sensibilidade de 92,3% e especificidade de 93,7%. Mostrou ainda que a detecção de IgE específica para rAspf4 associada à detecção de precipitinas e IgG por ELISA aumentam a sensibilidade diagnóstica para 100%.⁵⁶

A **contagem de eosinófilos** é limitada no diagnóstico da ABPA na FQ, uma vez que pode estar elevada devido à infecção crónica por *P. aeruginosa*, tão característica da FQ.⁹

A presença de **obstrução das vias aéreas distais** é útil para o diagnóstico, todavia é um critério de baixa especificidade porque muitos doentes o apresentam devido à doença de base.⁹

A **cultura de expectoração** positiva para AF é um marcador sensível, porém é apenas um critério *minor* de diagnóstico para a ABPA.⁹

Nos **exames imagiológicos** podem visualizar-se infiltrados pulmonares e as bronquiectasias ocorrem tardiamente na progressão da doença para serem usados como marcadores diagnósticos, principalmente em doentes com FQ⁹. Laufer *et al.*⁵⁷ afirmou que 80% das **radiografias do tórax** de doentes com FQ do seu estudo revelaram

infiltrados e/ou bronquiectasias o que torna impossível a distinção entre doentes com FQ com e sem ABPA.

A **TAC torácica** tem sido importante para o diagnóstico da ABPA, apesar de não haver nenhum achado patognomónico. Além das bronquiectasias centrais, pode encontrar-se espessamento da parede brônquica, encarceramento aéreo, impactação de muco, atelectasias, fibrose ou cavitação. A **TAC de alta resolução** é mais sensível, particularmente na determinação da extensão e gravidade das bronquiectasias e da impactação de muco. Porém, raramente é usada para diagnóstico devido ao elevado custo, baixa especificidade e elevadas doses de radiação.⁵²

A avaliação da ABPA em doentes com FQ é limitada devido aos achados radiológicos semelhantes nas duas doenças (Tabela 9). Apesar da aparência da FQ ser raramente confundida com a ABPA, os achados que são usados para diagnosticar ABPA são comuns em todos os doentes com FQ.⁹

Tabela 9: Alterações Imagiológicas da Fibrose Quística e da ABPA. Adaptado de Cortese G *et al.* (2007)⁵⁴

Fibrose Quística	ABPA
Bronquiectasias (cilíndricas)	Bronquiectasias (varicosas centrais)
Opacidades nodulares difusas	Infiltrados pulmonares
Impactação de muco (isointenso)	Impactação de muco (isodenso/hiperdenso)
Espessamento da parede brônquica	Espessamento da parede brônquica
Consolidação parenquimatosa (peribrônquica)	Atelectasias
Aumento do volume pulmonar	
Lesões quísticas	
Espessamento intersticial	

Não obstante os achados de bronquiectasias centrais varicosas serem mais comuns na ABPA, estas são suficientemente comuns na FQ para limitar o seu valor diagnóstico. O único achado imagiológico encontrado na ABPA e não na FQ é a presença de hipersinal na impactação de muco na TAC torácica.⁹

1.1 Critérios de Diagnóstico da ABPA na FQ

A CFF *Consensus Conference* de 2003 recomenda os seguintes critérios de diagnóstico para a ABPA, em doentes com FQ:

Critérios clássicos

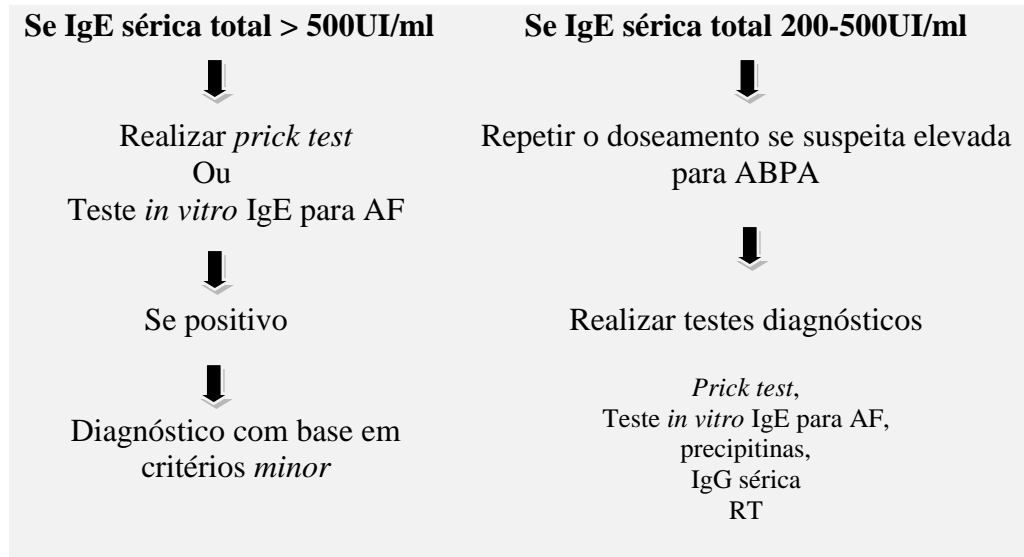
1. Agravamento clínico agudo ou subagudo, não atribuível a outras causas;
2. Valor de IgE total sérica >1000 UI/ml (2400 ng/ml);
3. *Prick test* >3 mm de diâmetro (quando doente não tratado com anti-histamínicos) ou IgE para AF *in vitro* positivo;
4. Precipitinas ou IgG sérica específica para AF positivo;
5. Novas alterações radiológicas que não resolveram com antibióticos e cinesiterapia.

Critérios minor

1. Agravamento clínico agudo ou subagudo, não atribuível a outras causas;
2. Valor de IgE total sérica >500 UI/ml (1200 ng/ml);
3. *Prick test* >3 mm de diâmetro ou IgE para AF *in vitro* positivo;
4. Um dos seguintes:
 - (a) Precipitinas ou IgG sérica específica para AF positivo
 - (b) Novas alterações radiológicas que não resolveram com antibióticos e cinesiterapia.⁹

Triagem da ABPA em doentes com Fibrose Quística⁹

1. Manter um elevado nível de suspeição em doentes com mais de seis anos de idade;
2. Determinar a concentração de IgE sérica total, anualmente;



Tratamento

O tratamento da ABPA consiste na profilaxia e tratamento de exacerbações, assim como na prevenção da doença pulmonar fibrótica característica dos estadios finais.^{9,50} Há então dois aspectos importantes no tratamento da ABPA: primeiro, a atenuação da actividade imunológica e inflamatória e para tal os corticosteróides são a terapia de suporte; segundo, a redução da carga antigénica resultante da colonização fúngica da árvore brônquica.⁹

1.1 Corticosteróides

Os corticosteróides devem ser usados em todos os doentes com FQ no tratamento das exacerbações da ABPA a menos que haja contra-indicação à sua utilização.^{9,15} Apesar de não exercerem efeito inibitório sobre o *Aspergillus*, têm efeito

indirecto através da diminuição das condições favoráveis ao seu crescimento e da diminuição da resposta imunológica aos alérgenos.⁹

O tratamento deve ser instituído mesmo em doentes assintomáticos, desde que os níveis de IgE sejam o dobro do valor de base mas, apesar dos valores de IgE serem usados como parâmetro clínico para decidir o início da corticoterapia, não devem ser usados isoladamente.⁹

A *CGF Consensus Conference* recomenda dose inicial de 0,5-2 mg/kg/dia, usualmente de prednisolona ou equivalente a um máximo de 60 mg para um período de uma a 2 semanas. Depois deve diminuir-se a dose com base nos valores de IgE, radiografia do tórax, PFV e dos sintomas pulmonares.⁹ O tratamento tem duração de dois a 3 meses.¹ Este tratamento resulta na diminuição da IgE total sérica (para 1/3 em cerca de seis semanas)⁵² e da eosinofilia, na resolução dos infiltrados pulmonares (após um a 2 meses)^{50,52} e do broncospasmo.^{8,9} Uma pequena percentagem de doentes necessita de corticoterapia crónica.⁹

O tratamento da ABPA é problemático em doentes com FQ na medida em que os efeitos secundários dos corticosteróides são preocupantes para estes doentes já propensos a desenvolver diabetes, osteopenia e infecções. Para além disso, pode ocorrer atraso no crescimento em doentes tratados antes da maturidade.⁹

1.2 Antifúngicos

Os antifúngicos mais estudados para o tratamento da ABPA em doentes com FQ são o itraconazole e o voriconazole.

O **itraconazole** é um agente antifúngico da classe dos triazóis, com largo espectro de actividade e com perfil farmacocinético favorável e seguro.⁴⁷

Inicialmente apenas dispunhamos de estudos não-randomizados que indicavam o itraconazole como adjuvante à corticoterapia. Contudo, recentemente dois estudos randomizados favorecem a sua utilização no tratamento da ABPA.⁵⁰

Um estudo randomizado duplamente cego testou a dose de 200 mg, duas vezes/dia o que resultou numa diminuição da IgE e num aumento da função pulmonar e tolerância ao exercício, enquanto outro mostrou que a administração de 400 mg/dia de itraconazole resultava numa significativa diminuição da contagem de eosinófilos, da concentração de IgE no soro e de IgG específico para AF. Foi também descrita a diminuição do número de exacerbações.⁵⁰

O itraconazole deve ser adicionado à terapêutica se houver uma resposta fraca aos corticosteróides, agravamento da ABPA, casos de ABPA corticodependente ou de toxicidade.⁹

Antes de iniciar esta terapêutica deve ser avaliada a função hepática, que deve ser monitorizada sempre que haja suspeita de disfunção hepática, uma vez que o itraconazole é metabolizado via CYP3A4 e apresenta inúmeras interações medicamentosas (Tabela 10). Por outro lado, e uma vez que o itraconazole só é absorvido em pH ácido, a terapêutica pode não ser efectiva em doentes que façam terapêuticas que condicionam diminuição do ácido gástrico (bloqueadores da histamina, IBP, antiácidos e medicamentos contendo ácido como a didanosina).⁹

Tabela 10: Fármacos que provocam interações com Itraconazole.

Interações medicamentosas
Midazolam
Ciclosporina e Tacrolimus
Varfarina
Agentes hipoglicemiantes

Estatinas
Fenitoína
Rifampicina e Isoniazida
Digoxina

O **voriconazole** é outro antifúngico activo contra o AF com a vantagem de não ser metabolizado via CYP3A4 e assim não ter tantas interacções medicamentosas. Oferece melhor biodisponibilidade que o itraconazole mas é muito mais caro, provoca maior número de efeitos secundários e ainda não foi testado em ensaios clínicos para o tratamento da ABPA.⁵²

1.3 Outras Terapêuticas

Os tratamentos com **corticosteróides** ou **brocodilatadores inalados** não têm evidência suficiente para serem recomendados como tratamento da ABPA.^{9,50}

Kanu A *et al.*⁵⁸ relatam a utilização do anticorpo monoclonal anti-IgE, **omalizumab**, na terceira exacerbação de ABPA num doente com FQ, com base na experiência da sua utilização na Asma Alérgica para baixar a concentração de IgE livre e regular os receptores de IgE, diminuindo as exacerbações. Com uma frequência de anafilaxia reportada de 0,2% e sem efeitos secundários registados, o omalizumab é referido como uma alternativa terapêutica em doentes que registem efeitos secundários ao tratamento com prednisolona.⁵⁸ No entanto, são necessários estudos controlados randomizados para determinar a sua eficácia.^{50,58}

A **Imunoterapia** não mostrou valor no tratamento da ABPA⁵² e é mesmo potencialmente perigosa.⁵⁰

A utilização de péptidos sintéticos de AF para estimular o desvio da resposta imune Th1, vacinas de ADN e a sequência de imunoestimulação têm vindo a ser explorados em modelos animais.⁵²

Guidelines para o tratamento da ABPA⁹

Tabela 11: Recomendação terapêutica para ABPA em doentes com Fibrose Quística.* Adaptado de Stevens DA *et al.* (2003)⁹

IgE sérica total (UI/ml)	Sintomas pulmonares e/ou agravamento dos PFV	Novos infiltrados (RT ou TAC)	Recomendações de tratamento
>1000	Sim	Sim	Tratar para ABPA
>1000	Não	Não	Não tratar; monitorizar IgE, RT e PFV
>1000	Não	Sim	Tratar para infecção da FQ; considerar tratar ABPA se não responde
>1000	Sim	Não	Considerar tratar para ABPA, infecção relacionada com FQ
>500 no passado; sem alteração de base	Sim	Sim	Tratar para infecção da FQ; considerar tratar ABPA se não responde
500-1000	Sim	Sim	Tratar para ABPA

PFV= Provas de função ventilatória; RT = radiografia do tórax;

*doentes com serologia positiva (IgG ou IgE anti-*Aspergillus* ou precipitinas para AF)

E. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

A história natural da doença pulmonar na Fibrose Quística consiste numa doença obstrutiva com agravamento progressivo que culmina em falência respiratória,^{10,11} responsável pela morte de 80% destes doentes.¹¹ Com a progressão da doença, desenvolve-se hipercápnia que conjuntamente com a hipoxia crónica típica destes doentes leva ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar ou mesmo *cor pulmonale*.¹

Este é o momento para considerar o transplante pulmonar como opção terapêutica.^{10,11}

Fisiopatologia

A insuficiência respiratória (IR) é uma síndrome resultante da incapacidade dos pulmões efectuarem uma ou ambas as funções de trocas gasosas: entrada de oxigénio e a remoção de CO₂.⁵⁹

Na Fibrose Quística, a IR é multifactorial.^{10,11} As possíveis causas incluem obstrução das vias aéreas que resulta na alteração da relação ventilação-perfusão, aumento do espaço morto de ventilação e lesões agudas de infecção e inflamação que permitem a exsudação de fluídos para o espaço aéreo provocando um *shunt* fisiológico.^{10,11} Entre os vários factores que podem precipitar a IR nestes doentes incluem-se a exacerbação pulmonar infecciosa, procedimentos cirúrgicos abdominais e a progressão da doença pulmonar crónica com fibrose e destruição pulmonar.⁶⁰

Os efeitos secundários da obstrução na ventilação e na oxigenação podem ser agravados pelo aumento das necessidades ventilatórias, *air trapping* e fadiga dos músculos respiratórios. Estes mecanismos levam ao desenvolvimento de IR hipoxémica e IR hipercápnic.⁶¹

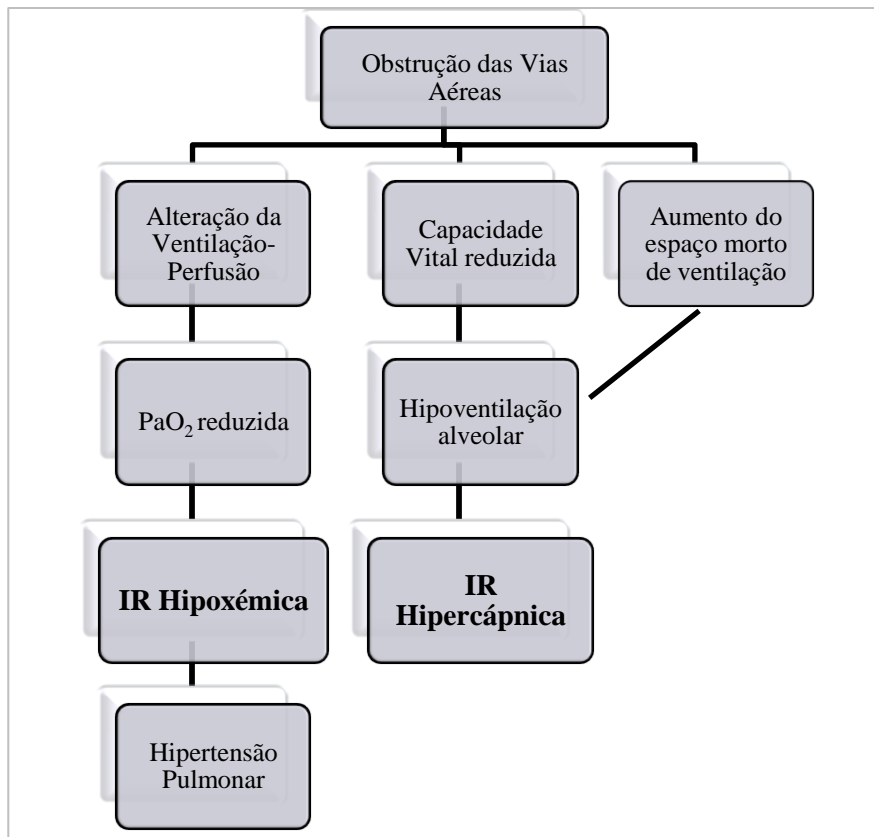


Figura 10: Causas da Insuficiência Respiratória na Fibrose Quística. Adaptado de Yankaskas JR *et al.*⁶¹

Como já referido, a hipoxémia em doentes com FQ é causada por vários mecanismos decorrentes da inflamação crónica das vias aéreas,⁶¹ sendo a causa primária a alteração da relação ventilação-perfusão.⁶⁰ Esta modifica a resistência e a *compliance* do sistema respiratório, com aumento do trabalho respiratório e fadiga dos músculos respiratórios. Desenvolve-se então hipoventilação, com aumento da $p\text{CO}_2$ e diminuição da $p\text{O}_2$, insuficiência respiratória inicial hipoxémica e posteriormente hipercápnia, especialmente em doentes com reserva respiratória limitada.⁶⁰

A IR hipercápnica é resultado da hipoventilação alveolar causada pela obstrução severa das vias aéreas.⁶¹ Por outro lado, e em doentes com exacerbações da FQ e ventilação alveolar limitada, a alcalose metabólica resultante das perdas de sal através do suor¹¹ e da hipoalbuminémia consequente à malnutrição,⁶³ também contribui para IR hipercápnica aguda.^{10,11,63} Esta é consistentemente associada com a depleção de sal,

indicando uma possível associação com o transporte epitelial anormal de cloro, o que provoca um aumento da reabsorção de bicarbonato no túbulo renal distal.⁶³

No estudo realizado por Holland *et al.* com doentes com FQ em estadio terminal, a mistura da acidose respiratória com alcalose metabólica era evidente em 71% dos doentes.⁶³

Com a progressão da doença pulmonar, uma grande percentagem de doentes desenvolve hipertensão pulmonar (HP),²⁹ pois o desenvolvimento de hipóxia alveolar (em regiões hipoventiladas) conduz a vasoconstrição pulmonar hipóxica e, quando o estado hipóxico é prolongado, a circulação pulmonar sofre alterações estruturais com hipertrofia e hiperplasia da túnica média arterial e de fibras musculares nos vasos periféricos, levando a HP.⁶⁴ Um estudo de Tonelli *et al.*⁶⁴ acerca da prevalência da HP na FQ indica que metade dos casos de doença pulmonar avançada tinha HP e que essa condição não pareceu contribuir posteriormente para os resultados do transplante pulmonar.⁶⁴

Clínica/Diagnóstico

Tipicamente, os doentes com IR hipoxémica apresentam dispneia.^{10,59} Outros possíveis sintomas associados são confusão, ansiedade e delírio. Não obstante os doentes com IR hipercápnica também podem encontrar-se dispneicos, o único sintoma pode ser a diminuição do nível de consciência.⁵⁹

Para o diagnóstico e orientação terapêutica, o médico deve realizar avaliações gasométricas e requerer análises laboratoriais, incluindo os valores dos electrólitos no plasma e da albumina no soro.⁶³

Tratamento

Os objectivos do tratamento visam corrigir a hipoxémia e conseguir uma ventilação adequada de forma a permitir a normalização do pH arterial através de mecanismos respiratórios e metabólicos.⁶¹

As terapêuticas específicas das exacerbações pulmonares infecciosas e de outras possíveis complicações precipitantes como o pneumotórax e as hemoptises devem também ser consideradas e podem incluir oxigénio suplementar, broncodilatadores, antibióticos e *clearance* das vias aéreas,¹¹ e devem ser suficientes para melhorar a sintomatologia.¹¹

O tratamento eficaz da IR hipoxémica retardará o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* e melhorará a qualidade de vida. A administração de oxigénio suplementar para corrigir a hipoxémia é a terapia *standard* e está indicada em casos de pO₂ inferior a 60, saturação de O₂ (SatO₂) inferior a 88% em ar ambiente, HP, *cor pulmonale*, SatO₂ nocturna inferior a 88% e SatO₂ durante o exercício inferior a 90%.⁶¹

A IR hipercápnica responde ao tratamento da doença pulmonar obstrutiva de base ou ao tratamento de complicações concomitantes. A retenção renal de bicarbonato compensa parcialmente a acidose respiratória associada à retenção de CO₂.⁶¹

Em casos raros, a broncofibroscopia pode ser executada com objectivo terapêutico¹⁰ de forma a remover secreções que estejam a obstruir as vias aéreas centrais; no entanto, é um procedimento de risco dada a gravidade da doença pulmonar e não está indicado para a impactação de muco nas pequenas vias aéreas.¹¹

Quando, apesar do tratamento convencional, a condição clínica do doente é considerada de alto risco para a sua sobrevivência, poderá ser instituída ventiloterapia.⁶⁵ Para aqueles doentes que estão taquipneicos e cansados, o suporte ventilatório pode

estar indicado para melhorar o volume corrente e repousar os músculos respiratórios^{10,11}, melhorando também a eliminação de secreções das vias aéreas.¹¹

O suporte respiratório é direccionado para aumentar a capacidade residual funcional, diminuir atelectasias, aumentar a *compliance* pulmonar, diminuir a resistência da via aérea e melhorar a relação ventilação-perfusão.⁶⁰

1.1 Suporte ventilatório mecânico

Até recentemente era necessária a colocação de um tubo endotraqueal para garantir tanto a pressão positiva contínua das vias aéreas como a pressão positiva no final da expiração, juntamente com o suporte da função respiratória inspiratória.⁶⁰ Contudo, a entubação e a ventilação mecânica têm sido desencorajadas para doentes com FQ^{10,11} que desenvolvem IR no âmbito da obstrução grave das vias aéreas¹⁰, porque apesar do método ser bem sucedido podem ocorrer complicações relacionadas com a entubação endotraqueal como lesão laríngea, edema/estenose subglótica e risco de infecções.⁶⁰

No entanto, em casos de doença pulmonar ligeira, com boa função pulmonar, que desenvolvem IR aguda devido a uma causa reversível, o prognóstico é mais favorável e a entubação não deve ser evitada.¹⁰ Aqueles doentes que desenvolvem IR como resultado da progressão da doença pulmonar grave continuam a ter mau prognóstico.¹¹

Assim, deve evitar-se a ventilação mecânica de forma a limitar as suas complicações, diminuir a incidência de pneumonia nosocomial, eliminar efeitos cardiovasculares prejudiciais da ventilação de pressão positiva, evitar o desconforto associado com a entubação e permitir a comunicação do doente.⁶⁰

1.2 Suporte ventilatório não invasivo

O suporte ventilatório não invasivo tem sido amplamente utilizado para o tratamento da IR em doentes com FQ^{10,11}, tanto em casos de IR crónica como aguda.⁶⁵ É muito útil no tratamento de episódios agudos de IR em doentes que tenham sido aceites ou estejam a ser avaliados para transplante pulmonar.⁶⁵

Foi demonstrado que melhora a qualidade de vida através da redução da dispneia de esforço e da dor torácica, e aumenta a tolerância ao exercício.¹⁰

A **ventilação não invasiva por pressão positiva (VPPNI)** é uma técnica que envolve ventilação intermitente a partir de um ventilador convencional ou de um dispositivo de ventilação positiva binível (BiPAP) e é administrada por uma máscara nasal ou facial.⁶⁰

O BiPAP oferece suporte ventilatório durante as fases inspiratória e expiratória do ciclo respiratório. A pressão positiva expiratória previne o colapso alveolar durante a expiração, evitando assim atelectasias e mantendo a capacidade residual funcional, e por outro lado aumenta a oxigenação. O suporte inspiratório aumenta o volume corrente e melhora as trocas gasosas, revertendo ou prevenindo a IR relacionada com a fadiga muscular.⁶⁰

Sprague K *et al.*⁶⁰ relatam a experiência da utilização do BiPAP em doentes com FQ e IR relacionada com uma exacerbação pulmonar ou cirurgia abdominal. Referem ainda a fácil remoção do equipamento por períodos progressivamente mais longos à medida que a disfunção respiratória é resolvida. Assim, funciona como um meio alternativo de desmame em relação ao suporte ventilatório, ao contrário do que acontece no método convencional com diminuição da pressão e extubação traqueal directa.⁶⁰ Neste estudo, o BiPAP foi utilizado continuamente nas primeiras 72 horas e depois

convertido a utilização noturna. Os resultados mostraram uma diminuição do período de internamento por IR, diminuição das frequências respiratória e cardíaca, diminuição da $p\text{CO}_2$ e aumento da saturação de O_2 . Adicionalmente, os doentes com FQ melhoraram o seu bem-estar (diminuindo a dispneia e melhorando o sono), enquanto aguardavam o transplante pulmonar.⁶⁰

Tabela 12: Principais indicações da Ventilação Não Invasiva. Adaptado de Sprague *et al.* (2000)⁶⁰

Tipo de Ventilação	Indicações
Ventilação Não Invasiva VPPNI (tipo BiPAP)	Hipoxémia Hipercápnia Fadiga dos músculos respiratórios Estádios terminais da FQ Ponte para transplante

Entre as vantagens apontadas à ventilação não invasiva (VNI), Madden *et al.*⁶⁵ referem a capacidade dos doentes poderem comunicar, comer, participar na cinesiterapia respiratória e otimizar a sua condição clínica mais fácil e rapidamente do que com o suporte ventilatório mecânico. Por outro lado, os doentes são capazes de ajustar o suporte dado pela máquina, variando os tempos inspiratório e expiratório e sentindo que controlam de alguma forma a sua situação. Adicionalmente, tem a vantagem de reduzir o risco de infecção e isquémia das vias aéreas após o transplante. Os doentes não precisam de estar internados numa UCI e evitam os riscos que isso acarreta.⁶⁵ Contudo, tem as desvantagens das vias aéreas ficarem mais desprotegidas e não fornecer acesso para aspiração traqueal.⁶⁵

Piper *et al.*⁶⁶ relatam a utilização de outro tipo de VPPNI, a **ventilação nasal intermitente nocturna**, em doentes com FQ que desenvolveram IR hipercápnica. Baseia-se no facto de nestes doentes e durante o sono REM haver uma diminuição da SatO₂ e retenção de CO₂ que podem contribuir para a progressão da IR. Os resultados demonstraram que melhora a força dos músculos respiratórios, a qualidade de vida e a capacidade funcional destes doentes. A qualidade do sono e da função durante o dia foi observada após 18 meses do início da terapêutica.⁶⁶

O pneumotórax não drenado é uma contra-indicação à ventilação e deve ser excluído através da RT antes de realizar o procedimento.⁶⁵

Todos os doentes com doença pulmonar grave devem ter um plano sobre como tratar a IR e, se os doentes fizerem parte da lista para transplante, o centro de transplantes deve ser envolvido na tomada de decisão acerca da entubação.^{10,11}

Transplantação Pulmonar

A transplantação pulmonar é uma opção de tratamento efectivo para doentes com FQ seleccionados.^{37,65} É a única opção terapêutica que pode restaurar a função pulmonar de doentes com Fibrose Quística avançada,⁶⁵ aumentar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida.³⁷

No entanto, ainda é objecto de discussão quer pelos critérios de selecção de candidatos quer pela escassez de dadores. A lista de espera nos EUA é de cerca de dois anos o que condiciona a sobrevida dos doentes, verificando-se que cerca de 15 a 40% morre antes do transplante.¹ Os factores que predizem a sobrevida dos doentes enquanto aguardam TP encontram-se na Tabela 13.

Tabela 13: Factores condicionantes da sobrevivência dos doentes em lista de espera. Adaptado de Rosenblant (2009)³⁷

Condicionantes de sobrevivência
Tipo de doença pulmonar
Capacidade vital forçada
Pressão sistólica da artéria pulmonar
Necessidade de oxigénio
Necessidade de ventilação
PCO ₂
Idade
Status funcional do doente
Capacidade de exercício (6 min de marcha)
IMC

Em 2006, a FQ contou com 16% dos transplantes pulmonares reportados no registo internacional e foi associada com melhor sobrevida pós-transplante que outras patologias^{37,67} como a DPOC e a Fibrose Pulmonar.³⁷

As taxas de sobrevivência *standard* de todos os doentes de Janeiro de 1994 a Junho de 2006 foram de aproximadamente 78% a um ano, 63% a três anos e de 51% a cinco anos.³⁷ Dados de 2010 relativos à taxa de sobrevivência a três anos pós-transplante de grupos de Standford, Newcastle e Copenhaga eram de 78%, 80% e 70%, respectivamente.⁶⁷

Os critérios de inclusão no programa de transplante baseiam-se em vários estudos que definiram o ponto a partir do qual a probabilidade do doente morrer aumenta, tendo em conta as suas características clínicas (idade, peso, número de hospitalizações/ano, FEV₁ e microbiologia)¹. A *International Society for Heart and Lung Transplantation* publicou as seguintes *guidelines* para referenciação de doentes com FQ para transplantação pulmonar:⁶⁸

- FEV₁ <30% ou rápido declínio do FEV₁ previsto, principalmente em mulheres jovens;
- Exacerbação da doença pulmonar requerendo UCI;
- Aumento da frequência de exacerbações;
- Pneumotórax recorrente/persistente;
- Hemoptises recorrentes não controladas por embolização;
- Insuficiência respiratória com necessidade de O₂ suplementar;
- Hipercápnia;
- Hipertensão pulmonar;

Actualmente, e após algumas controvérsias, o procedimento de escolha para doentes com FQ é a transplantação bilateral sequencial com dador cadáver.⁶⁷

As contra-indicações à realização do TP encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14: Contra-Indicações à realização de Transplante Pulmonar. Adaptado de Damas C *et al* (2008)¹

Contra-Indicações Absolutas	Contra-Indicações Relativas
Diabetes <i>Mellitus</i> (órgão alvo)	Aderências pleurais
Falência multiorgânica	Transplante ou toracotomias prévias
Insuficiência hepática	Corticodependência (pred >10 mg/dia)
Infecção por:	Infecção por:
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
HIV	<i>B. cepacia</i> (Genomovar tipo III ^{64,66,67})
Hepatite B	<i>A. fumigatus</i>
Neoplasia maligna (últimos cinco anos)	Micobactérias atípicas
Osteoporose grave	
Problemas socioeconómicos graves*	

HIV= vírus da imunodeficiência humana

*malnutrição grave, dependência de álcool ou drogas, má adesão aos tratamentos anteriores, por exemplo.

A *United Network of Sharing* considera que, com o desenvolvimento da experiência e das técnicas de transplantação, se podem transplantar doentes que precisam de suporte ventilatório mecânico constante ou doentes que tenham sido anteriormente submetidos a procedimentos pleurais o que, ao contrário do descrito pela *Interational Society for Heart and Lung Transplantation*, não contra-indica a realização de TP mas apenas uma oferece uma preocupação adicional. Assim, o factor limitante é o número de órgãos viáveis.³⁷

As complicações do TP podem ser consideradas como imediatas ou tardias. No pós-transplante imediato a infecção, rejeição, bronquiolite obliterante e a deiscência da sutura são as principais complicações. No grupo das complicações tardias incluem-se a rejeição de órgão e as que resultam da utilização de imunossupressores como doenças mieloproliferativas, alterações hepáticas ou crises convulsivas.¹

Em estudos de Saint Louis, as taxas de complicações respiratórias em adultos era de 9,3% e de 2% no grupo de Newcastle. Os factores de risco associados ao seu aparecimento eram infecção pré-operatória com *B. cepacia*, doente utilizador de ventilação e incompatibilidade de tamanho do pulmão entre dador e receptor.⁶⁷

A sobrevivência pós-transplante é aceitável, a qualidade de vida é boa, contudo a sobrevivência global ainda se mantém baixa relativamente ao transplante de outros órgãos sólidos.³⁷

CONCLUSÕES

A Fibrose Quística é uma doença multissistémica incurável. O envolvimento pulmonar com doença obstrutiva progressiva e fibrose é a causa de maior morbidade e mortalidade e está associado a pior prognóstico destes doentes.

A doença pulmonar caracteriza-se pela presença de infecção brônquica crónica por agentes patogénicos conhecidos e adquiridos numa sequência dependente da idade. Entre estes a *P. aeruginosa* é a mais prevalente, com maiores repercussões na função pulmonar e no agravamento da doença pulmonar subjacente sendo que acima de 90% dos doentes infectados por PA acabarão por morrer da doença pulmonar.

Uma das grandes batalhas no tratamento desta doença é travada contra os agentes multirresistentes e contra as infecções crónicas. Há inicialmente uma janela de oportunidade para a erradicação da PA e como tal o controlo de infecção deve ser realizado precocemente para evitar a instalação da infecção persistente, dado que a partir desse momento a erradicação é praticamente impossível e as suas consequências a nível pulmonar são devastadoras. O tratamento de escolha para a infecção crónica por *P. aeruginosa* é a tobramicina inalada mas a administração deste fármaco parece ser factor de risco para outras complicações nomeadamente o pneumotórax.

O pneumotórax espontâneo está associado à severidade da obstrução das vias aéreas e a opção terapêutica é escolhida consoante as suas repercussões clínicas e o estado do doente. Existe uma elevada taxa de recorrência e por isso o tratamento do PE é controverso e permanece um desafio. Serão, por isso, necessários estudos multicêntricos que comparem as opções disponíveis e que orientem o tratamento do PE em doentes com FQ.

As hemoptises maciças são uma grave complicação pulmonar associada a doença pulmonar avançada e geralmente surgem num contexto de infecção. Apesar de

terem sido associadas à administração crónica de medicamentos inalados utilizados na FQ como a tobramicina e a dornase alfa, estudos recentes contrariam essa associação. A prioridade na abordagem desta complicação é simultaneamente a permeabilidade das vias aéreas e a estabilidade hemodinâmica. A embolização da artéria brônquica é a intervenção terapêutica recomendada e deve tomar-se especial atenção a possíveis complicações graves como a paralisia.

A ABPA é uma doença de hipersensibilidade em que o doente desenvolve uma reacção *asma-like* de difícil diagnóstico por sobreposição semiológica e radiológica com a FQ. Os doentes com FQ sensibilizados para o AF devem ser monitorizados de perto com intuito de um diagnóstico precoce e controlo terapêutico da ABPA para evitar a destruição das vias respiratórias, bronquiectasias e/ou fibrose pulmonar que dela advém. O diagnóstico da ABPA tem sido recentemente melhorado com ajuda dos antigénios recombinantes (rAsf4) sendo que o doseamento da IgE específica em resposta a estes juntamente com precipitinas e IgG por ELISA tem uma sensibilidade de 100%, ultrapassando a difícil barreira diagnóstica.

Com a progressão da doença pulmonar crónica com fibrose e destruição pulmonar, os doentes vêm a desenvolver insuficiência respiratória, responsável pela morte em 80% dos casos. Tipicamente os doentes desenvolvem IR hipoxémica crónica resultante da obstrução das vias aéreas ou da fadiga dos músculos respiratórios mas também podem desenvolver IR hipercápnica consequente à alcalose metabólica resultante das alterações iónicas e da hipoalbuminémia. Os doentes precisam então de suporte ventilatório e a melhor opção é a ventilação não invasiva por BiPAP que ajuda a reverter a IR, com alguma melhoria da qualidade de vida e pode ser a ponte para o transplante pulmonar.

Após tantas controvérsias relativamente à transplantação pulmonar, actualmente o principal factor limitante parece ser a presença de dador compatível. Apesar da elevada incidência de diabetes, malnutrição e colonização por organismos multirresistentes, os doentes com FQ claramente beneficiam da transplantação pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Damas C, Amorim A, Gomes I (2008) *Fibrose Quística: revisão*. Rev Port Pneumologia XIV (1): 89-112
2. Cystic Fibrosis Foundation (2011) *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2009 Annual Data Report*. Bethesda, Maryland
3. Andersen DH (1938) *Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study*. Am J Dis Child 56: 344-99
4. Grasemann H, Ratjen F (2010) *Emerging therapies for cystic fibrosis lung disease*. Expert Opin Emerging Drugs 15(4): 653-659
5. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW (2003) *Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 168:918-951
6. Dalcin PTR, SFAA (2008) *Fibrose Cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos*. J Bras Pneumol 34(2):107-117
7. Jeffrey S, Wagener, Headley AA (2002) *Cystic Fibrosis: Current Trends in respiratory Care*. Respir Care 48 (3): 234-245
8. Rekha R, Rapaka, Kolls JK (2009) *Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: current understanding and future directions*. Medical Mycology 47 (1):S331-S337
9. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP *et al* (2003) *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis – State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference*. Clinical Infection Diseases 37(3):S225-64
10. Flume PA (2009) *Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis*. Respir Care 54 (5):618-625
11. Stenbit A, Flume PA (2008) *Pulmonary Complications in Adult Patients with Cystic Fibrosis*. Am J Med Sci 335 (1):55-59
12. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ *et al* (2010) *Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis 9 (2010) 250–256
13. Jong PA, Achterberg JA, Kessels OAM *et al* (2011) *Modified Chrispin-Norman chest radiography score for cystic fibrosis: observer agreement and correlation with lung function*. Eur Radiol 21:722-729

14. Eichinger M, Heussel C, Kauczor H *et al* (2010) *Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Cystic Fibrosis Lung Disease*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 32:1370-1378
15. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA *et al* (2007) *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health*. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 957-969
16. Elborn JS, Hodson M, Bertram C (2009) *Implementation of European standards of care for cystic fibrosis – control and treatment of infection*. *Journal of Cystic Fibrosis* 8:211-217
17. LiPuma JJ (2000) *Expanding microbiology on pulmonary infection in Cystic Fibrosis*. *Pediatr Infect Dis J* 19:471-474
18. Baquero F, Campo R (2009) *Colonización-infección por Staphylococcus aureus in cystic fibrosis patients*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27(2):67-69
19. Cantón R, Cobos N, Gracia J *et al* (2005) *Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients*. *Clin Microbiol Infect* 11:690-703
20. Starner TD, McCray PB (2005) *Pathogenesis of Early Lung Disease in Cystic Fibrosis: A window of Opportunity to Eradicate Bacteria*. *Ann Intern Med* 143:816-822
21. Gómez MI, Prince A (2007) *Opportunistic infections in lung disease: Pseudomonas infections in cystic fibrosis*. *Current Opinion in Pharmacology* 7:244-251
22. Kuti JL, Moss KM, Nicolau DP *et al* (2004) *Empiric treatment of multidrug-resistant Burkholderia cepacia lung exacerbation in a patient with Cystic Fibrosis: Application of Pharmacodynamic Concepts to Meropenem Therapy*. *Pharmacotherapy* 24(11):1641-1645
23. Hayes D (2005) *Mycobacterium abscessus and Other Nontuberculous Mycobacteria: Evolving Respiratory Pathogens in Cystic Fibrosis: A case report and review*. *Southern Medical Journal* 98 (6):657-661
24. Paxton DG, Scott EP (1966) *Pneumothorax: an unusual complication in fibrocystic disease*. *Am J Dis Child* 111 (3):311-312

25. Scildlow D, Taussing L, Knowles M (1993) *Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonology* 15 (3):187-98
26. Flume PA, Strange C, Ye S *et al* (2005) *Pneumothorax in Cystic Fibrosis*. *CHEST* 128:720-728
27. MacDuff A, Tweedie J, McIntosh L *et al* (2010) *Pneumothorax in cystic fibrosis: Prevalence and outcomes en Scotland*. *Journal of Cystic Fibrosis* 9:246-249
28. MacDuff A, Arnold A, Harvey J (2010) *Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. *Thorax* 2010 65(2):ii18-ii31
29. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA *et al* (2010) *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Pulmonary Complications:Hemoptysis and Pneumothorax*. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 298-306
30. Fume PA (2003) *Pneumothorax in Cystic Fibrosis*. *CHEST* 123:217-221
31. Hafen GM, Ukoumunne OC, Robinson PJ (2006) *Pneumothorax in cystic fibrosis: a retrospective case series*. *Arch Dis Child* 91:924-925
32. Mohan K, Ledson MJ, Walshaw MJ *et al* (2009) *Pneumotórax espontâneo simultâneo bilateral em um paciente com fibrose cística*. *J Bras Pneumol* 35(2):194-196
33. Noyes BE, Orenstein DM (1992) *Treatment of pneumothorax in cystic fibrosis in the era of lung transplantation*. *CHEST* 101:1187-1188
34. Pradros C, Máiz L, Antelo C *et al* (2000) *Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar*. *Arch Bronconeumol* 36:411-6
35. Penketh ARL, Knight RK, Hodson M *et al* (1982) *Management of pneumothorax in adults with cystic fibrosis*. *Thorax* 37: 850-853
36. Amin R, Noone PG, Ratjen F (2009) *Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis*. *Cochrane Database of Systematic Review Issue 2*. Art. No.: CD007481
37. Rosenblant RL (2009) *Lung Transplantation in Cystic Fibrosis*. *Respiratory Care* 54 (6): 777-786

38. Graff GR (2001) *Treatment of Recurrent Severe Hemoptysis in Cystic Fibrosis with Tranexamic Acid*. *Respiration* 68:91-94
39. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M *et al* (2005) *Massive Hemoptysis in Cystic Fibrosis*. *CHEST* 128:729-738
40. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA *et al* (1998) *Am J Respir Crit Care Med* 157:1951-1958
41. Lau EMT, Yozghatlian V, Kosky C *et al* (2009) *Recombinant Activated Factor VII for Massive Hemoptysis in Patients with Cystic Fibrosis*. *CHEST* 136: 277-281
42. McColley SA, Stellmach V, Boas SR *et al* (2000) *Serum vascular endothelial growth factor is elevated in cystic fibrosis and decreases with treatment of acute pulmonary exacerbation*. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1877-1880
43. Schidlow DV, Taussing LM, Knowles MR (1993) *Cystic Fibrosis Consensus Conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 15:187-198
44. Ryan G, Singh M, Dwan K (2011) *Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD001021.
45. Barben J, Robertson D, Olinsky A *et al* (2002) *Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis in Young Patients with Cystic Fibrosis*. *Radiology* 224: 124-130
46. Remy J, Voisin C, Dupuis C (1974) *Traietment des hemoptysies par embolization de la circulation systémique*. *Ann Radiol* 17:5-14
47. Shoseyov D, Keith G, Conway SP *et al* (2006) *Aspergillus Bronchitis in Cystic Fibrosis*. *CHEST* 130:222-226
48. Amin R, Dupuis A, Aaron AD *et al* (2010) *The effect of Chronic Infection with Aspergillus fumigattus on Lung Function and Hospitalization in patients with Cystic Fibrosis*. *CHEST* 137:171-176
49. Antunes J, Fernandes A, Borrego LM *et al* (2010) *Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA*. *Allergol Immunopathol (Madri)* 38(5):278-284
50. Knutsen AP, Slavin RG (2011) *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis*. Hindawi Publishing Corporation *Clinical and Developmental Immunology* volume 2011, ID 843763, 13 pages

51. Hinson K, Moon A, Plummer N (1952) *Broncho-pulmonary aspergillosis*. Thorax 7: 317–333
52. Moss RB (2005) *Pathophysiology and immunology of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. Medical Mycology Supplement 43:S203-S206
53. Jubin V, Ranque S, Lebel NS *et al* (2010) *Risk Factors for Aspergillus Colonization and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children With Cystic Fibrosis*. Pediatric Pulmonology 45:764-771
54. Cortese G, Malfitana V, Placido R *et al* (2007) *Ruolo del radiogramma del torace nella diagnosi de aspergillosi broncopolmonare allergica in adulti affetti da fibrosi cística*. Radiol med 112:626-636
55. Barton RC, Hobson RP, Denton M *et al* (2008) *Serologic diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with cystic fibrosis trough the detection of imunoglobulin G to Aspergillus fumigattus*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 62: 287-291
56. Fricker-Hidalgo H, Coltey B, Llerena C *et al* (2010) *Recombinant Allergens Combined with Biological Markers in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis Patients*. Clinical and Vaccine Immunology 17(9):1330-1336
57. Laufer P, Fink JN, Burns WT *et al* (1984) *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis*. J Allergy Clin Immunol 73:44-48
58. Kanu A, Patel K (2008) *Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) in CF with Anti-IgE Antibody (Omalizumab)*. Pediatric Pulmonology 43:1249-1251
59. Hiestand DM (2007) *Respiratory Failure*. In: First Exposure: International Medicine: Hospital Medicine (Griffith CH, ed), pp106-111. New York: McGrawHill
60. Sprague K, Graff G, Tobias JD (2000) *Noninvasive Ventilation in Respiratory Failure Due to Cystic Fibrosis*. Southern Medical Journal 93 (10): 954-961
61. Yankaskas JR, Egan TM, Mauro MA (1999) *Major Complications*. In: Cystic Fibrosis in Adults (Yankaskas JR, ed), pp175-190. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers

62. Edenborough FP, Wildman M, Morgan DW (2000) *Management of respiratory failure with ventilation via intranasal stents in cystic fibrosis*. Thorax 55:434-436
63. Holland AE, Wilson JW, Kotsimbos TC *et al* (2003) *Metabolic Alkalosis Contributes to Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Adult Cystic Fibrosis*. CHEST 124:490-493)
64. Tonelli AR, Fernandez-Bussy S, Lodhi S *et al* (2010) *Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival*. J Heart Lung Transplant 29:865-72
65. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ *et al* (2002) *Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure*. Eur Respir J 19:310-313
66. Piper AJ, Parker S, Torzillo *et al* (1992) *Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure*. CHEST 102: 846-850
67. Mordant P, Bonnette P, Puyo P *et al* (2010) *Advances in lung transplantation for cystic fibrosis that may improve outcome*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 38:637-642
68. Cystic Fibrosis Foundation (2008) *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report*. Bethesda, Maryland
69. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C *et al* (2001) *Infection with Burkholderia cepacia in Cystic Fibrosis: outcome following Lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 163:43-48