



Doença hepática relacionada à fibrose cística: patogênese, diagnóstico e abordagens terapêuticas

Liver disease related to cystic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic approaches

Enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística: patogénesis, diagnóstico y enfoques terapéuticos

Amanda Lira Gonçalves de Medeiros¹, Nathália Wintr Cariello², Erik Rogai de Souza³, Maraiza Carneiro⁴, Rafaela de Almeida Carvalho⁵, Sabrina Possani Tabile⁶, Gabriel Destro Miranda⁷, Vitória Viviane Ciceri Buffon⁸, Vitória Costa Souza⁹, Neidejany de Assunção do Sacramento⁶.

RESUMO

Objetivo: Examinar a prevalência, os mecanismos patofisiológicos e as abordagens de manejo da doença hepática em pacientes com fibrose cística, com foco na identificação de fatores que influenciam a progressão da doença e na eficácia das intervenções terapêuticas atuais. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica integrativa, utilizando o PubMed como base de dados. Os termos de pesquisa incluíram “fibrose cística”, “doença hepática” e seus derivados. No total, foram selecionados e analisados 11 artigos. **Resultados:** A prevalência da doença hepática em pacientes com fibrose cística mostrou-se expressiva, sendo identificada como a principal causa de mortalidade não pulmonar. No que diz respeito às opções terapêuticas, observou-se que, embora não sejam preventivas, as terapias com moduladores da proteína CFTR diminuem de forma significativa as complicações associadas à doença hepática, como a cirrose. **Considerações finais:** Este estudo contribui para uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos da doença, bem como para o aprimoramento de estratégias de tratamento, diagnóstico e prognóstico da doença hepática em pacientes com fibrose cística. No entanto, destaca-se a necessidade de pesquisas futuras e aprofundadas, de forma proporcional à complexidade do tema abordado.

Palavras-chave: Fibrose cística, Doença hepática, Intervenções terapêuticas.

ABSTRACT

Objective: To examine the prevalence, pathophysiological mechanisms, and management approaches of liver disease in cystic fibrosis patients, focusing on identifying factors that influence disease progression and the effectiveness of current therapeutic interventions. **Methods:** This is an integrative literature review study using

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal - RN.

² Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis – RJ.

³ Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina – ES.

⁴ Universidade Anhanguera (UNIDERP), Campo Grande – MS.

⁵ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Bauru – SP.

⁶ Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario - AR.

⁷ Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim – ES.

⁸ Federação dos Estabelecimentos de Ensino Superior em Novo Hamburgo (Feevale), Novo Hamburgo – RS.

⁹ Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju – SE.

PubMed as the database. The search terms included "cystic fibrosis," "liver disease," and related terms. A total of 11 articles were selected and analyzed. **Results:** The prevalence of liver disease in cystic fibrosis patients was found to be significant, being identified as the leading non-pulmonary cause of mortality. Regarding therapeutic options, it was observed that, although not preventive, therapies with CFTR protein modulators significantly reduce complications associated with liver disease, such as cirrhosis. **Final considerations:** This study contributes to a deeper understanding of the disease mechanisms and the improvement of treatment, diagnosis, and prognosis strategies for liver disease in cystic fibrosis patients. However, it highlights the need for future and in-depth research proportional to the complexity of the topic addressed.

Keywords: Cystic fibrosis, Liver disease, Therapeutic interventions.

RESUMEN

Objetivo: Examinar la prevalencia, los mecanismos fisiopatológicos y los enfoques de manejo de la enfermedad hepática en pacientes con fibrosis quística, centrándose en la identificación de los factores que influyen en la progresión de la enfermedad y la eficacia de las intervenciones terapéuticas actuales. **Metodos:** Se trata de un estudio de revisión bibliográfica integrativa, utilizando PubMed como base de datos. Los términos de búsqueda incluyeron "fibrosis quística", "enfermedad hepática" y términos relacionados. En total, se seleccionaron y analizaron 11 artículos. **Resultados:** La prevalencia de la enfermedad hepática en pacientes con fibrosis quística resultó ser significativa, identificándose como la principal causa de mortalidad no pulmonar. En cuanto a las opciones terapéuticas, se observó que, aunque no son preventivas, las terapias con moduladores de la proteína CFTR disminuyen de manera significativa las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática, como la cirrosis. **Consideraciones finales:** Este estudio contribuye a una comprensión más profunda de los mecanismos de la enfermedad, así como al mejoramiento de las estrategias de tratamiento, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad hepática en pacientes con fibrosis quística. No obstante, se destaca la necesidad de investigaciones futuras y más profundas, de forma proporcional a la complejidad del tema abordado.

Palabras clave: Fibrosis quística, Enfermedad hepática, Intervenciones terapéuticas.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética de padrão autossômico recessivo, resultante de mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) (MÖLLER K, et al., 2023). Em condições normais, a proteína CFTR é responsável pelo transporte de íons, como cloreto e sódio, através da membrana celular. Contudo, quando ocorrem mutações nesse gene, os canais iônicos tornam-se ineficazes, levando ao desequilíbrio nas concentrações desses íons e de água. Como resultado, as secreções corporais tornam-se mais espessas e viscosas (TICONA JH, et al., 2023).

De acordo com TICONA JH, et al. (2023), a incidência global de FC varia entre 1:2000 e 1:6000 nascidos vivos, sendo mais comum em indivíduos brancos, com incidência média de 1:3000 nascidos vivos. A consanguinidade é um fator que pode aumentar a incidência de FC, especialmente em populações onde essa prática é frequente, como na população árabe, onde 25% a 60% dos casamentos são consanguíneos, resultando em taxas significativas de FC, apesar da subnotificação (SINANI SA, et al., 2019).

A FC afeta diversos órgãos, incluindo o sistema respiratório, gastrointestinal e o trato hepatobiliar (STAUFER K, 2020). No fígado, essa manifestação é denominada Doença Hepática associada à Fibrose Cística (DHRFC)(MÖLLER K, et al., 2023). Aproximadamente 47% dos adultos com FC apresentam algum grau de comprometimento hepatobiliar, e cerca de 10% do total de pacientes desenvolvem a doença hepática propriamente dita. Essas estatísticas têm aumentado, principalmente devido à melhora na expectativa de vida dos pacientes com FC (SANKARARAMAN S e FREEMAN AJ, 2024).

Os sintomas da DHRFC, no entanto, tendem a surgir antes da segunda década de vida (SINANI SA, et al., 2019). Entre as manifestações hepáticas, que variam em gravidade, destacam-se a secreção anormal de bile, obstrução das vias biliares, colestase, inflamação e, em casos mais graves, cirrose hepática (BAKER RD e BAKER SS, 2020; STAUFER K, 2020). Além disso, a DHFC pode estar associada a endocrinopatias, como deficiência de vitaminas D e K, hipogonadismo, redução do índice de massa corporal, alterações no metabolismo da glicose e osteoporose (SHERWOOD JS, et al., 2022).

Epidemiologicamente, 4,3% das mortes em pacientes com Fibrose Cística são decorrentes da DHRFC. Embora esse número possa parecer pequeno, ele ressalta a necessidade de estudos adicionais para uma melhor compreensão da doença, considerando seu impacto na função pulmonar, estado nutricional e a estreita relação com o desenvolvimento de diabetes, o que aumenta a morbidade e mortalidade (SANKARARAMAN S e FREEMAN AJ, 2024).

As complicações da DHRFC podem ser minimizadas com a detecção precoce do comprometimento hepático e a implementação imediata de intervenções terapêuticas (SINANI SA, et al., 2019). No entanto, os métodos diagnósticos disponíveis, como exames de imagem e biomarcadores séricos, apresentam limitações na detecção das várias formas de lesão hepática. Esses métodos têm maior sensibilidade para identificar pacientes sem DHRFC, enquanto técnicas como a biópsia hepática, embora mais precisas, são invasivas e onerosas, apresentando desafios clínicos significativos (SANKARARAMAN S e FREEMAN AJ, 2024; SHERWOOD JS, et al., 2022).

Essas lacunas diagnósticas, combinadas com a falta de critérios bem estabelecidos, dificultam o entendimento da DHRFC e o desenvolvimento de terapias eficazes para tratar a condição (SHERWOOD JS, et al., 2022). A DHRFC desenvolve-se de forma insidiosa, com sintomas que muitas vezes surgem em estágios avançados da doença (BAKER RD e BAKER SS, 2020). Dado que a DHRFC pode ser um obstáculo para o transplante pulmonar, a detecção precoce é crucial para o acompanhamento e manejo adequado da condição (TICONA JH, et al., 2023).

A fisiopatologia da DHFC, apesar de ainda não completamente elucidada, pode ser influenciada por fatores ambientais, genéticos e não genéticos, como desnutrição e infecções virais ou bacterianas (SANKARARAMAN S e FREEMAN AJ, 2024; SINANI SA, et al., 2019). Essa complexidade fisiopatológica dificulta o desenvolvimento de terapias eficazes. No momento, o manejo clínico concentra-se em assegurar um suporte nutricional adequado e reduzir as complicações associadas. O uso de ácido ursodesoxicólico, um fármaco que melhora o fluxo biliar e o funcionamento dos canais de cloreto não dependentes do CFTR, é a única opção terapêutica disponível para retardar a progressão da doença. No entanto, seus benefícios a longo prazo permanecem incertos, devido à falta de estudos conclusivos (SINANI SA, et al., 2019).

A introdução de terapias direcionadas ao gene CFTR, que visam restaurar parcialmente a função da proteína mutada, oferece esperança para aumentar a expectativa de vida dos pacientes com FC. Contudo, o impacto dessas terapias na progressão da DHRFC ainda não está bem estabelecido, sendo necessário realizar mais estudos para avaliar sua eficácia. Para pacientes em estágio terminal da doença hepática, o transplante de fígado pode ser indicado (STAUFER K, 2020; MIELUS M, et al., 2022).

Diante disso, este artigo de revisão tem como objetivo analisar a prevalência, os mecanismos fisiopatológicos e as abordagens de manejo da DHRFC em pacientes com fibrose cística, com foco na identificação de fatores que influenciam a progressão da doença hepática e na eficácia das intervenções terapêuticas disponíveis.

MÉTODOS

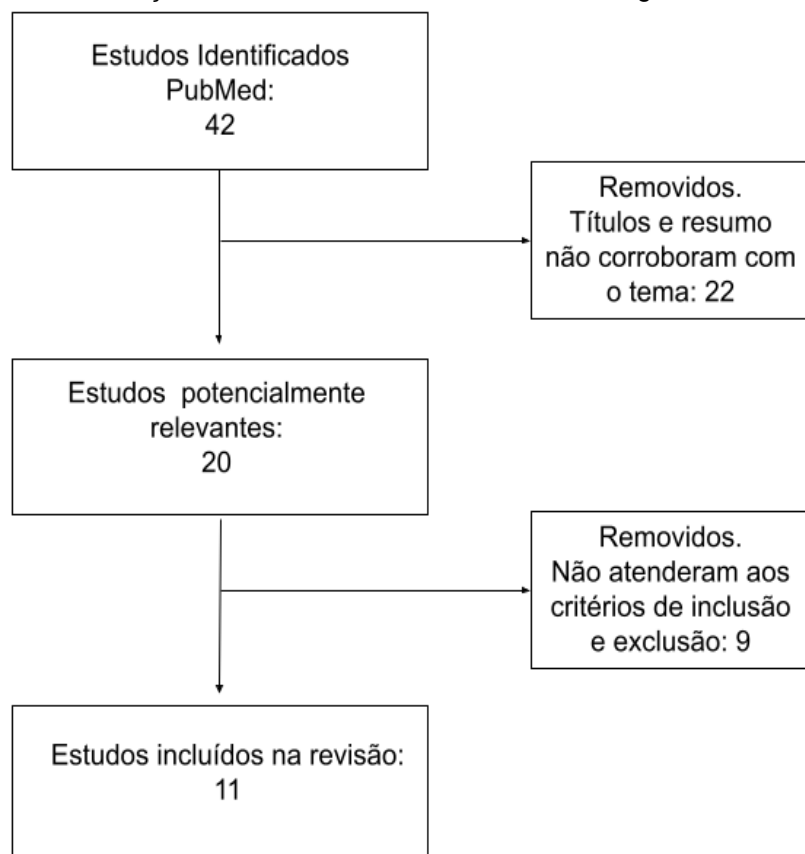
Esta revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que significa: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Analisou-se a população "pacientes com doença hepática relacionada à fibrose cística", exposta à variável "fatores que contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença hepática em pacientes com fibrose cística, além do impacto das intervenções terapêuticas", buscando constatar o desfecho "prognóstico", com base na pergunta de pesquisa: "Quais são os principais fatores que

contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença hepática em pacientes com fibrose cística, e como as intervenções terapêuticas existentes impactam a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes?”

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa, combinados com os operadores booleanos AND e OR, utilizando a seguinte estratégia de pesquisa: (("cystic" OR "cystical" OR "cystically" OR "cystics") AND "fibrosis-related" AND ("liver diseases"[MeSH Terms] OR ("liver" AND "diseases") OR "liver diseases" OR ("liver" AND "disease") OR "liver disease"))).

A busca inicial resultou em 42 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em inglês; no período de 2019 a 2024; que abordassem as temáticas propostas por esta pesquisa; estudos do tipo revisão e meta-análise; e que estivessem disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; artigos disponíveis apenas na forma de resumo; estudos que não abordavam diretamente o tema proposto; e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, 11 artigos foram selecionados para compor o presente estudo, conforme a **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Medeiros ALG, et al., 2025.

RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa, foi encontrado um total de 42 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 artigos foram selecionados, sendo removidos 7 artigos devido à duplicação na seleção, totalizando 13 artigos para a análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**. Os resultados foram apresentados no **Quadro 1** e descritos de forma descritiva.

Quadro 1 - Síntese dos Principais Achados sobre Doença Hepática Relacionada à Fibrose Cística.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
1	<i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>	Singh H, et al. (2020)	Estudo longitudinal que relaciona a doença hepática na FC (CFLD) com maior número de hospitalizações, piora da função pulmonar e maior risco de comorbidades, como diabetes e osteoporose.
2	<i>Diagnostics</i>	Anton-P Duraru DT, et al. (2024)	Revisão sistemática que correlaciona CFLD com hepatomegalia, alterações bioquímicas hepáticas e ultrassonográficas. Destaca a importância do diagnóstico e tratamento precoces.
3	<i>World Journal of Hepatology</i>	Ramsey ML, et al. (2022)	Análise do impacto dos moduladores de CFTR na redução da cirrose em pacientes com FC, comparando com aqueles sem tratamento ou tratados com ursodiol.
4	<i>Diagnostic and Interventional Radiology</i>	Hermie L, et al. (2024)	Estudo prospectivo sobre o uso do TIPS para prevenir complicações como hipertensão portal e sangramento varicoso em crianças com CFLD.
5	<i>Frontiers in Medicine</i>	Martonosi AR, et al. (2021)	Meta-análise que avalia a eficácia de métodos não invasivos, como elastografia, no diagnóstico da CFLD, demonstrando sua superioridade em custo-benefício.
6	<i>Pediatric Pulmonology</i>	Thavamani A, et al. (2022)	Estudo observacional que liga a CFLD a maiores riscos de mortalidade e internações pediátricas em pacientes com FC, destacando a relevância de sua identificação precoce.
7	<i>Heliyon</i>	Scott JA, et al. (2023)	Estudo prospectivo que sugere que elastografia hepática melhora a precisão no diagnóstico de CFLD em comparação com métodos tradicionais, propondo um critério diagnóstico simplificado.
8	<i>Liver International</i>	Sakhuja S, et al. (2023)	Estudo multicêntrico que identifica fatores de risco, como disfunção pulmonar e biomarcadores hepáticos, que podem prever a progressão da fibrose hepática em crianças com CFLD.
9	<i>PLOS ONE</i>	Karlas T, et al. (2012)	Estudo que compara métodos não invasivos para detecção de CFLD em adultos, destacando que os valores de corte para cirrose em pacientes com FC são mais baixos do que para cirrose alcoólica.
10	<i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>	Schwarzenberg SJ, et al. (2022)	Estudo que avalia o impacto da CFLD na qualidade de vida de crianças com FC, concluindo que a doença não afetou significativamente a qualidade de vida nesse grupo.
11	<i>Pediatric Pulmonology</i>	Sankararaman S e Freeman A (2024)	Revisão sobre os métodos de detecção precoce de CFLD, com foco em biomarcadores e influências genéticas que podem prever a progressão da doença.

Fonte: Medeiros ALG, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Patogenia e Sintomatologia da DHRFC

A DHRFC é uma complicação grave que frequentemente surge na primeira década de vida, sendo a principal causa não pulmonar de mortalidade em pacientes com fibrose cística FC, conforme descrito por Singh H, et al. (2020). A gravidade da DHRFC está diretamente relacionada a mutações no gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), o qual desempenha um papel crucial na regulação dos canais iônicos.

Essas mutações comprometem o funcionamento desses canais, levando ao acúmulo de bile espessa nos ductos biliares. Esse acúmulo, associado a um estado constante de desidratação, resulta na formação e progressão da fibrose hepática. O processo de fibrose é exacerbado quando as lesões hepáticas ativam as células estreladas do fígado, que, por sua vez, aumentam a produção da citocina TGF- β 1. Esta citocina desempenha um papel central na promoção do tecido fibrótico, que pode evoluir para cirrose, um estado avançado da doença hepática que eleva significativamente os riscos para o paciente. Este mecanismo multifatorial destaca a complexidade da DHRFC e a necessidade de abordagens clínicas multifacetadas para seu diagnóstico e manejo (SHERWOOD JS, et al., 2022).

Os sintomas da DHRFC são variados e muitas vezes severos, com cirrose e hipertensão portal sendo os mais comuns. A hipertensão portal pode levar a complicações sérias, como ascite – um acúmulo de líquido no abdômen – e sangramento varicoso, que representam riscos elevados à saúde do paciente (SHERWOOD JS, et al., 2022). Além desses sintomas primários, os pacientes com DHRFC tendem a enfrentar uma carga significativa de comorbidades, tornando o tratamento e a gestão da doença ainda mais complexos. Dentre essas comorbidades, destacam-se a insuficiência respiratória, que pode piorar com o tempo, e a necessidade de transplante pulmonar em estágios avançados da doença.

Adicionalmente, essas complicações podem ser acompanhadas por hipertensão pulmonar, diabetes mellitus, desnutrição, e infecções recorrentes como a causada por *Clostridioides difficile*. Outras complicações incluem cálculos biliares, anemia e a necessidade de nutrição parenteral, que é uma forma de suporte nutricional intravenoso utilizado quando a absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal é insuficiente. Tais comorbidades não apenas agravam o quadro clínico, mas também afetam significativamente a qualidade de vida e a expectativa de vida desses pacientes (SCOTT J, et al., 2022).

Além dos fatores genéticos relacionados às mutações no gene CFTR, outros elementos têm sido identificados como fatores de risco para o desenvolvimento da DHRFC. Singh H, et al. (2020) destacam que fatores como sexo masculino, obstrução intestinal neonatal, colestase e infecções pulmonares frequentes podem influenciar significativamente a progressão da doença hepática em pacientes com fibrose cística. A presença desses fatores de risco sugere a importância de uma abordagem preventiva e de um acompanhamento clínico mais intensivo para pacientes que se enquadram nesses perfis. Isso pode envolver a realização de exames periódicos e a implementação de estratégias de manejo antecipadas para minimizar os impactos da doença hepática e suas complicações.

No contexto pediátrico, o cenário apresenta nuances distintas em relação à progressão e ao impacto da doença na qualidade de vida. Schwarzenberg SJ, et al. (2022) observaram que, nos estágios iniciais da DHRFC, o comprometimento hepático parece não ter um impacto significativo na qualidade de vida das crianças com FC. Muitas dessas crianças conseguem manter uma condição estável por até cinco anos, mesmo diante da progressão da doença hepática. Esse período de estabilidade sugere que há uma janela crítica em que intervenções precoces e monitoramento cuidadoso podem ser aplicados para retardar ou mitigar o avanço da doença hepática.

Em complemento a essas observações, Sakhuja S, et al. (2023) identificam biomarcadores como GGT (Gama-Glutamil Transferase), FIB-4 e APRI (Índice de Relação Aspartato Aminotransferase com Plaquetas) como preditores importantes da progressão acelerada da fibrose hepática. O monitoramento contínuo desses biomarcadores tem se mostrado útil na identificação precoce de crianças em risco de desenvolver fibrose avançada. Dessa forma, o acompanhamento desses marcadores pode facilitar a aplicação de intervenções terapêuticas mais eficazes, possibilitando um manejo clínico mais personalizado e, potencialmente, melhorando o prognóstico dos pacientes pediátricos.

Diagnóstico e Monitoramento da DHRFC

As ferramentas tradicionais para o diagnóstico da DHRFC, como exame físico, testes laboratoriais, ultrassonografias e biópsias hepáticas, apresentam várias limitações que afetam a eficácia no diagnóstico e prognóstico. O exame físico, embora fundamental para a avaliação clínica, muitas vezes não detecta os estágios iniciais da doença e pode não fornecer informações suficientes para prever sua progressão. Os testes laboratoriais e ultrassonografias também têm uma capacidade limitada em identificar a doença em fases precoces e em oferecer uma análise completa do estado hepático (SCOTT J, et al., 2022).

A biópsia hepática, apesar de ser considerada o padrão ouro para o diagnóstico, apresenta baixa confiabilidade diagnóstica devido à natureza focal da doença hepática associada à fibrose cística, o que pode resultar em amostragens não representativas do tecido hepático. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de métodos diagnósticos alternativos que sejam mais sensíveis e específicos. Em vista dessas limitações, a medição da rigidez hepática, um método não invasivo, tem sido proposta como uma abordagem mais precisa para prever a progressão da DHRFC, oferecendo uma avaliação global do fígado (SCOTT JA, et al., 2023).

A elastografia transitória tem ganhado destaque como um método inovador que oferece uma avaliação não invasiva, econômica e sensível para o diagnóstico precoce da DHRFC. Esta técnica se baseia na medição da rigidez hepática, um indicador útil para identificar a presença e a progressão da fibrose. Segundo Martonosi AR, et al. (2021), a elastografia transitória se mostra uma ferramenta promissora para integrar-se aos protocolos clínicos de triagem, podendo complementar os métodos tradicionais e melhorar a eficiência diagnóstica. Além disso, ao ser um procedimento simples e rápido, a elastografia transitória pode ser aplicada rotineiramente, permitindo o monitoramento contínuo do paciente com fibrose cística. Karlas T, et al. (2012) sugerem ainda uma abordagem mais robusta ao combinar a elastografia por impulso de força de radiação acústica com a elastografia transitória, aprimorando a capacidade de monitorar o risco de cirrose, especialmente em adultos. Esta combinação de técnicas permite uma avaliação mais detalhada e precisa da rigidez hepática, contribuindo para uma melhor compreensão da doença em diferentes fases.

Em crianças, o diagnóstico e o monitoramento da DHRFC apresentam desafios particulares. Sakhuja S, et al. (2023) relatam que a ultrassonografia é uma ferramenta confiável para avaliar o envolvimento hepático em pacientes pediátricos, mostrando-se eficiente para monitorar o estado do fígado ao longo do tempo. Importante destacar que, durante o período do estudo, nenhum paciente com ultrassom normal progrediu para fibrose grave, sugerindo a eficácia dessa técnica em identificar precocemente os casos de baixo risco.

Schwarzenberg SJ, et al. (2022) corroboram a utilidade da ultrassonografia como método de triagem em crianças, enfatizando seu caráter não invasivo e a ausência de ansiedade significativa tanto nos pacientes quanto em seus cuidadores. Contudo, apesar de suas vantagens, Martonosi AR, et al. (2021) apontam a variabilidade interobservadora como uma desvantagem da ultrassonografia, o que pode afetar a consistência dos resultados. Essa variabilidade destaca a necessidade de profissionais experientes e treinados para interpretar os exames de forma precisa.

Além das técnicas de imagem, testes não invasivos como APRI (Índice de Relação Aspartato Aminotransferase com Plaquetas), FIB-4 e GGT (Gama-Glutamil Transferase) têm sido avaliados como métodos auxiliares no diagnóstico e no monitoramento da DHRFC. Scott JA, et al. (2023) consideram esses testes úteis devido à sua simplicidade e aplicabilidade clínica. Eles fornecem informações valiosas sobre o estado hepático do paciente sem a necessidade de procedimentos invasivos, contribuindo para uma abordagem mais segura e eficaz no manejo da doença. Sakhuja S, et al. (2023) destacam que esses biomarcadores estavam anormalmente elevados anos antes da realização da biópsia hepática e continuaram a aumentar até o momento da biópsia, indicando que tais testes têm um papel essencial na detecção precoce e no manejo clínico da DHRFC. A detecção precoce através de biomarcadores permite intervenções mais oportunas, o que pode melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística.

Abordagens Terapêuticas e Intervenções na DHRFC

A detecção precoce da DHRFC e a aplicação de intervenções terapêuticas adequadas são essenciais para a prevenção de complicações graves, melhorando o prognóstico dos pacientes com fibrose cística (ANTON-PADURARU DT, et al., 2024). Entre as abordagens terapêuticas discutidas na literatura, destaca-se o uso do shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS), uma técnica que permite o desvio do fluxo sanguíneo da veia porta para a circulação sistêmica, reduzindo a pressão na veia porta e minimizando os riscos de hemorragia. Segundo o estudo de Hermie L, et al. (2024), o TIPS mostrou-se eficaz na prevenção do sangramento varicoso em pacientes com hipertensão portal a longo prazo. No entanto, mesmo com a aplicação do TIPS, a progressão da fibrose hepática e complicações associadas, como trombocitopenia e esplenomegalia, ainda podem ocorrer. Isso indica que, embora a técnica seja promissora para o controle de algumas complicações da DHRFC, ela não impede completamente o avanço da doença e a necessidade de um monitoramento contínuo do paciente.

Outra abordagem terapêutica relevante é o uso de moduladores da proteína CFTR, que agem diretamente sobre os canais CFTR nos ductos biliares, melhorando a função desses canais e, assim, influenciando positivamente o curso da DHRFC. O estudo de Ramsey ML, et al. (2022) aponta que esses moduladores podem retardar a progressão de complicações relacionadas à doença hepática, como o desenvolvimento de cirrose, proporcionando uma potencial melhora na qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística. No

entanto, é importante considerar os efeitos adversos associados a esses medicamentos. Scott J, et al. (2022) ressaltam que aproximadamente 10% a 15% dos pacientes tratados com moduladores CFTR apresentam hepatotoxicidade, uma condição que pode agravar ainda mais a função hepática e limitar o uso contínuo desses agentes. Além dos moduladores CFTR, o ácido ursodesoxicólico (UDCA) tem sido explorado como uma opção terapêutica. O UDCA mostrou resultados promissores ao melhorar a função hepática e a morfologia do fígado em casos leves de DHRFC. Contudo, seus benefícios a longo prazo permanecem inconclusivos, o que ressalta a necessidade de mais estudos para estabelecer sua eficácia como uma opção terapêutica sustentada.

O manejo da cirrose na DHRFC também requer a implementação de estratégias voltadas para prevenir e tratar as complicações associadas. Uma das intervenções mais comuns é o uso de betabloqueadores, que têm se mostrado eficazes na profilaxia de sangramentos varicosos em pacientes com varizes esofágicas (SCOTT J, et al., 2022). Os betabloqueadores atuam reduzindo a pressão na veia porta, diminuindo assim o risco de hemorragias, que são complicações graves e potencialmente fatais em pacientes com cirrose. Além disso, a ligadura de varizes esofágicas é uma opção terapêutica adicional para esses pacientes. Este procedimento é considerado uma intervenção viável tanto para a prevenção de novos episódios de sangramento quanto para o tratamento imediato de hemorragias relacionadas à hipertensão portal. A combinação dessas abordagens contribui para um controle mais efetivo das complicações da DHRFC, embora não interrompa a progressão da doença hepática em si.

Por fim, é importante mencionar que, apesar das diversas abordagens terapêuticas atualmente em estudo e prática, o transplante de fígado continua sendo a única opção definitiva para pacientes com DHRFC em estágio avançado. O transplante é uma intervenção que pode oferecer uma nova oportunidade de vida para os pacientes, ao substituir o órgão comprometido por um saudável. Entretanto, o número de transplantes hepáticos anuais tem diminuído, o que ressalta a necessidade urgente de desenvolver novas terapias que sejam eficazes e possam melhorar o prognóstico desses pacientes. A escassez de doadores, combinada com a complexidade do procedimento e os riscos associados, torna a busca por tratamentos alternativos ainda mais importante. Dessa forma, a pesquisa contínua em relação a terapias inovadoras é crucial para fornecer aos pacientes com DHRFC novas opções de tratamento que sejam menos invasivas e mais acessíveis, melhorando assim sua qualidade de vida e reduzindo a mortalidade associada à doença (SCOTT J, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, buscou-se investigar os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença hepática em pacientes com fibrose cística e como intervenções terapêuticas já estabelecidas podem impactar seu prognóstico. Os resultados indicam que a doença hepática é uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes, logo após as causas pulmonares, e geralmente se desenvolve na primeira década de vida. A qualidade de vida do paciente está diretamente relacionada ao diagnóstico precoce e à aplicação adequada de terapias, como a modulação da proteína CFTR, o uso de ácido ursodesoxicólico e, em casos de cirrose, o transplante hepático. Este estudo contribui para a discussão sobre estratégias para melhorar o prognóstico desses pacientes, apesar de suas limitações, como o número restrito de referências disponíveis. Fatores genéticos e ambientais que afetam o diagnóstico e a progressão da doença ainda merecem investigação aprofundada.

REFERÊNCIAS

1. ANTON-PADURARU DT, et al. Diagnosis, Management, and Prognosis of Cystic. Fibrosis-Related Liver Disease in Children. *Diagnostics*, 2024; 14(5): e-538.
2. BAKER RD, BAKER SS. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: The Next Challenge. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2020; 71(4): 421-422.
3. HERMIE L, et al. Pre-emptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt in pediatric cystic fibrosis-related liver disease and portal hypertension: prospective long-term results. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2024; 30(1): 55-64.

4. KARLAS T, et al. Non-invasive evaluation of cystic fibrosis related liver disease in adults with ARFI, transient elastography and different fibrosis scores. *PlosOne*; 2012; 7: e42139.
5. MARTONOSI AR, et al. Non-invasive Diagnostic Tests in Cystic Fibrosis-Related Liver Disease: A Diagnostic Test Accuracy Network Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 2021; (8): 1-11, e-598382.
6. MARTONOSI ÁR, et al. Non-invasive diagnostic tests in cystic fibrosis-related liver disease: a diagnostic test accuracy network meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 2021; 8: 598382.
7. MIELUS M, et al. Improving nutrition in cystic fibrosis: A systematic literature review. *Nutrition*. 2022 ;102:111725.
8. MÖLLER K, et al. Comments and illustrations of the WFUMB CEUS liver guidelines: Cystic fibrosis associated liver disease. *Medical ultrasonography*, 2023; 1-7.
9. RAMSEY ML, et al. Cystic fibrosis patients on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators have a reduced incidence of cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 2022; 14(2): 411-419.
10. SAKHUJA S, et al. Risk factors for more rapid progression of severe liver fibrosis in children with cystic fibrosis-related liver disease: A multi-center study validated by liver biopsy. *Liver International*, 2023; 43(6): 1277–1286.
11. SANKARARAMAN S, FREEMAN AJ. Early detection of hepatobiliary involvement in cystic fibrosis: Biomarkers, radiologic methods, and genetic influences. *Pediatric Pulmonology*, 2024; 59: S107-S114.
12. SCHWARZENBERG SJ, et al. Health-related quality of life in a prospective study of ultrasound to detect cystic fibrosis-related liver disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2022; 75(5): 635–642.
13. SCOTT J, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2022; 55(4): 389-400
14. SCOTT JA, et al. Improving detection of cystic fibrosis related liver disease using liver fibrosis assessment tools. *Heliyon*, 2023; 9(11): e21861.
15. SHERWOOD JS, et al. Cystic fibrosis related liver disease and endocrine considerations. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 2022; 27: 1-6, e100283.
16. SINANI SA, et al. Cystic Fibrosis Liver Disease: Know More. *Oman Medical Journal*, 2019; 34(6): 482-489.
17. SINGH H, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease is Associated With Increased Disease Burden and Endocrine Comorbidities. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2020; 70(6): 796-800.
18. STAUFER K. Current treatment options for cystic fibrosis-related liver disease. *International journal of molecular sciences*, 2020; 21(22): 8586.
19. THAVAMANI A, et al. Cystic fibrosis-related liver disease is an independent risk factor for mortality and increased health care resource utilization in hospitalized pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 2022; 57(7): 1717-1725.
20. TICONA JH, et al. Future Comorbidities in an Aging Cystic Fibrosis Population. *Life*, 2023; 13(6): 1-11, e1305.