

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria
no contexto do 17º Congresso Nacional de Pediatria,
para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2016 pelo autor



FIBROSE QUÍSTICA - o que mudou?

Telma Barbosa

(AH Pediatria CMIN/CHP, Unidade Fibrose Quística Pediátrica)

03/11/2016



Conflitos interesse

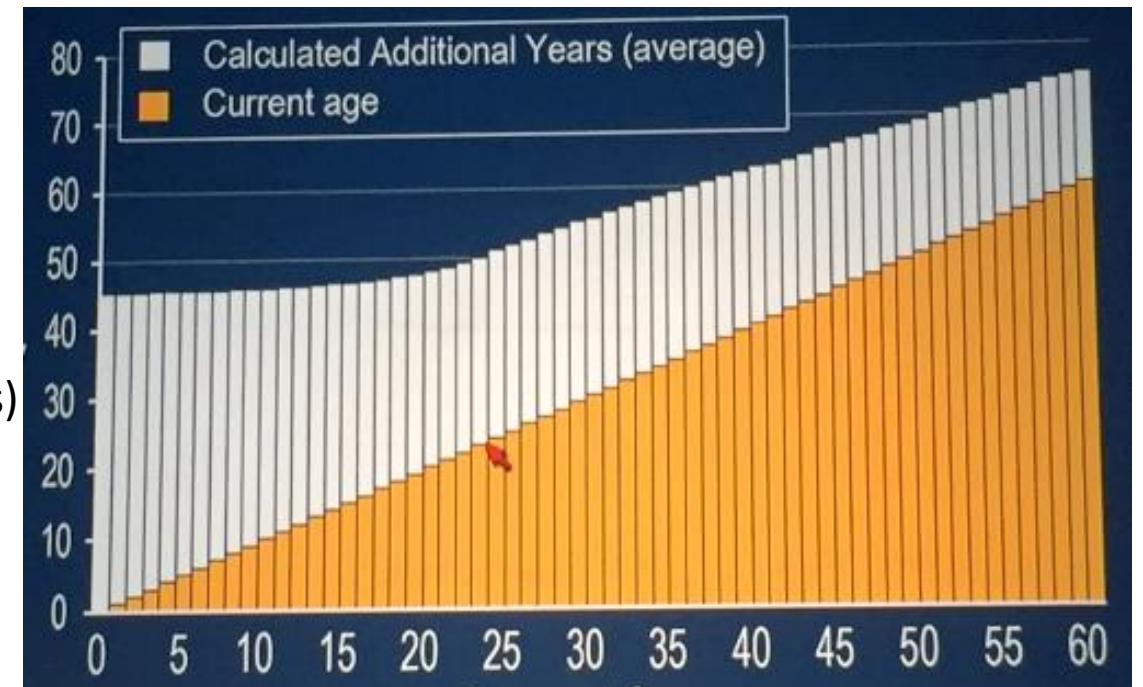




- **INTRODUÇÃO**
- **GENÉTICA**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNÓSTICO**
- **TRATAMENTO/NOVOS FÁRMACOS**



Esperança
vida (anos)



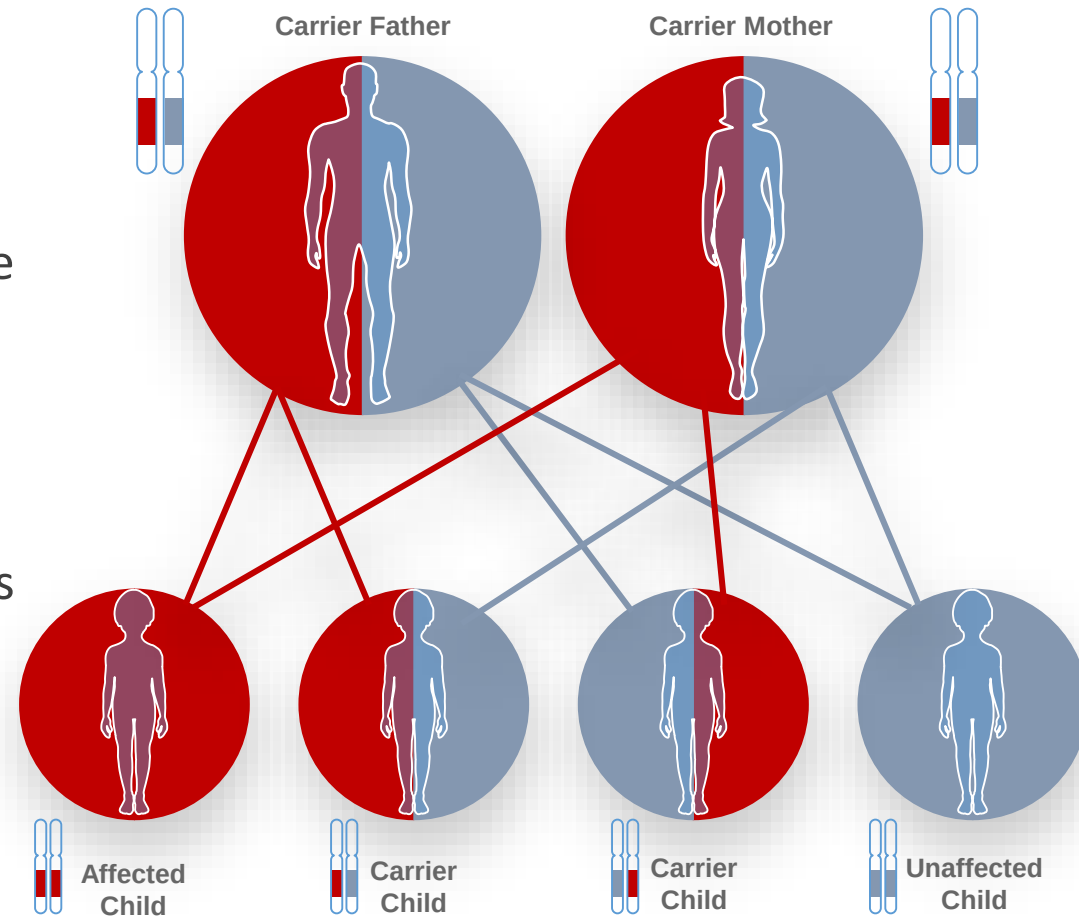
Idade actual

Adaptado de NACFC 2016

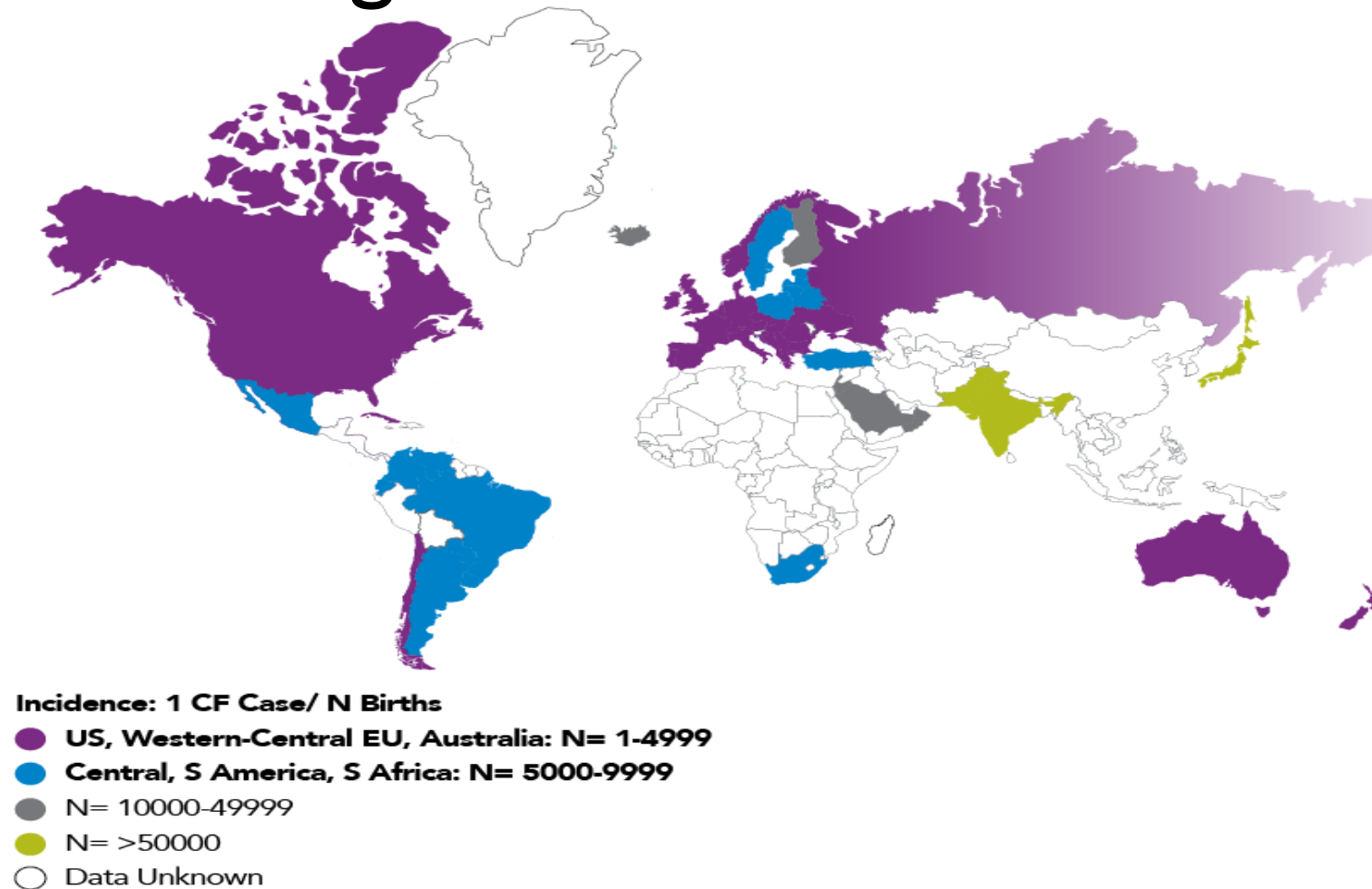


Fibrose Quística (FQ)

- Dça genética AR mais frequente e mais letal na população caucasiana
- Frequência 1/2000-3000 nados vivos
- Sobrevida mediana prevista nos EUA 39.3 anos (IC 95%) 2014



Incidência global



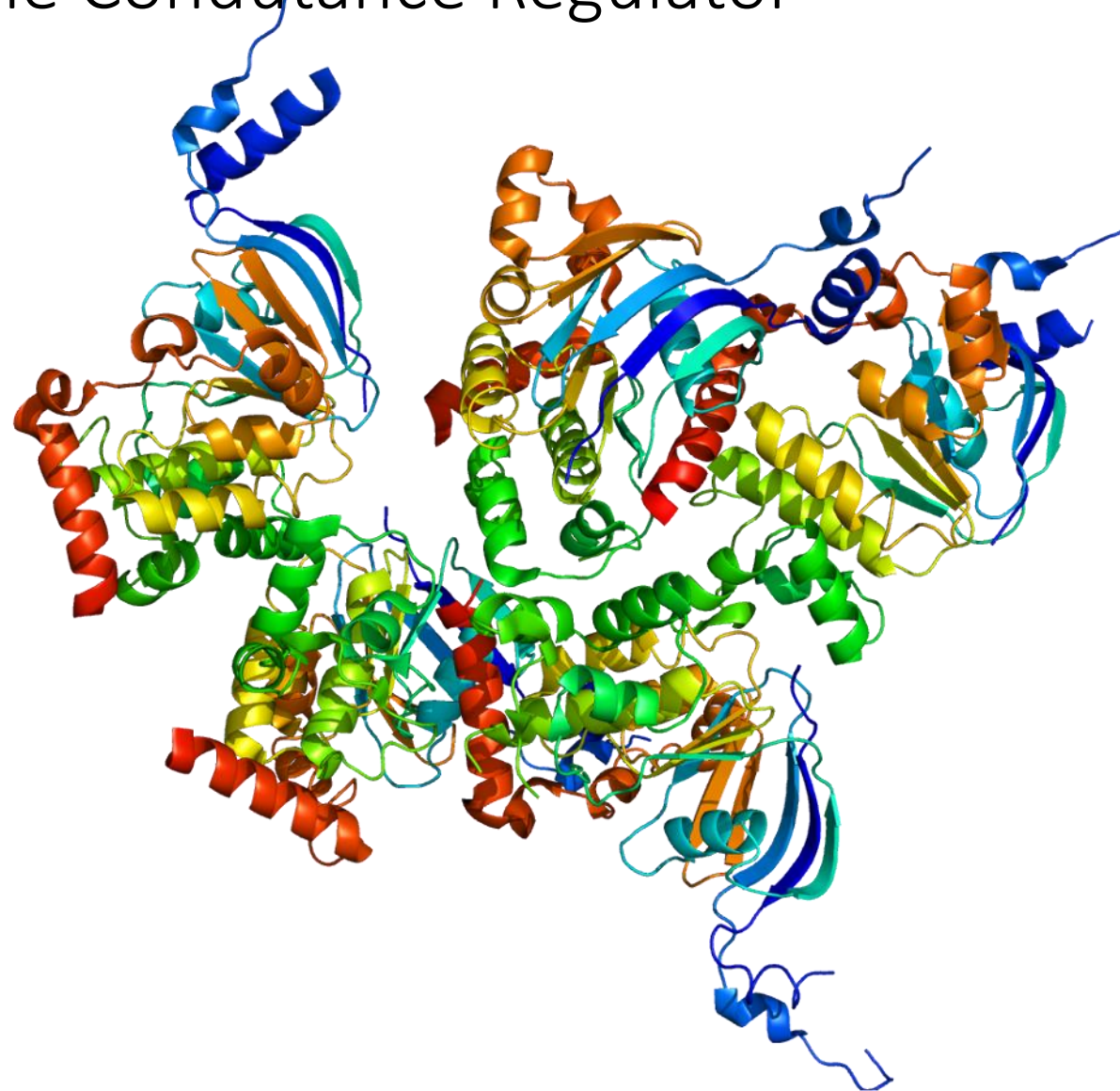
~85,000 doentes em
todo o mundo
~ 32,000 na Europa
~ 34,000 nos EUA

Graphic adapted from World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)/A/ECFS, June 2002.

1. CFF Patient Registry Annual Data Report, 2013.
2. ECFS Patient Registry Annual Data Report, 2010.
3. Canadian Cystic Fibrosis Annual Report 2013.
4. 15th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data registry, 2012..
5. Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry. 2013 Annual Data Report. Bethesda, MD: CFF; 2014

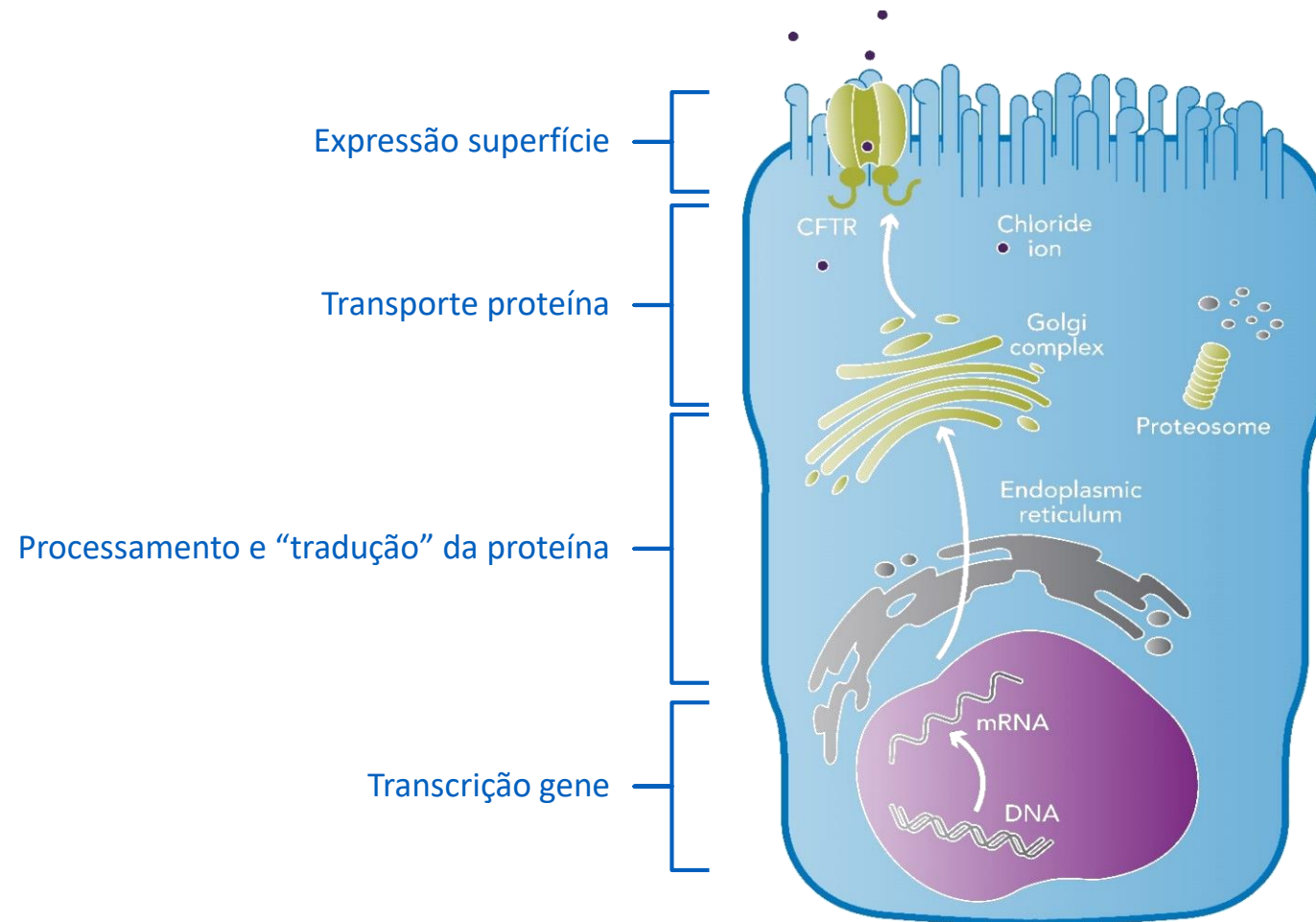


CFTR “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator”



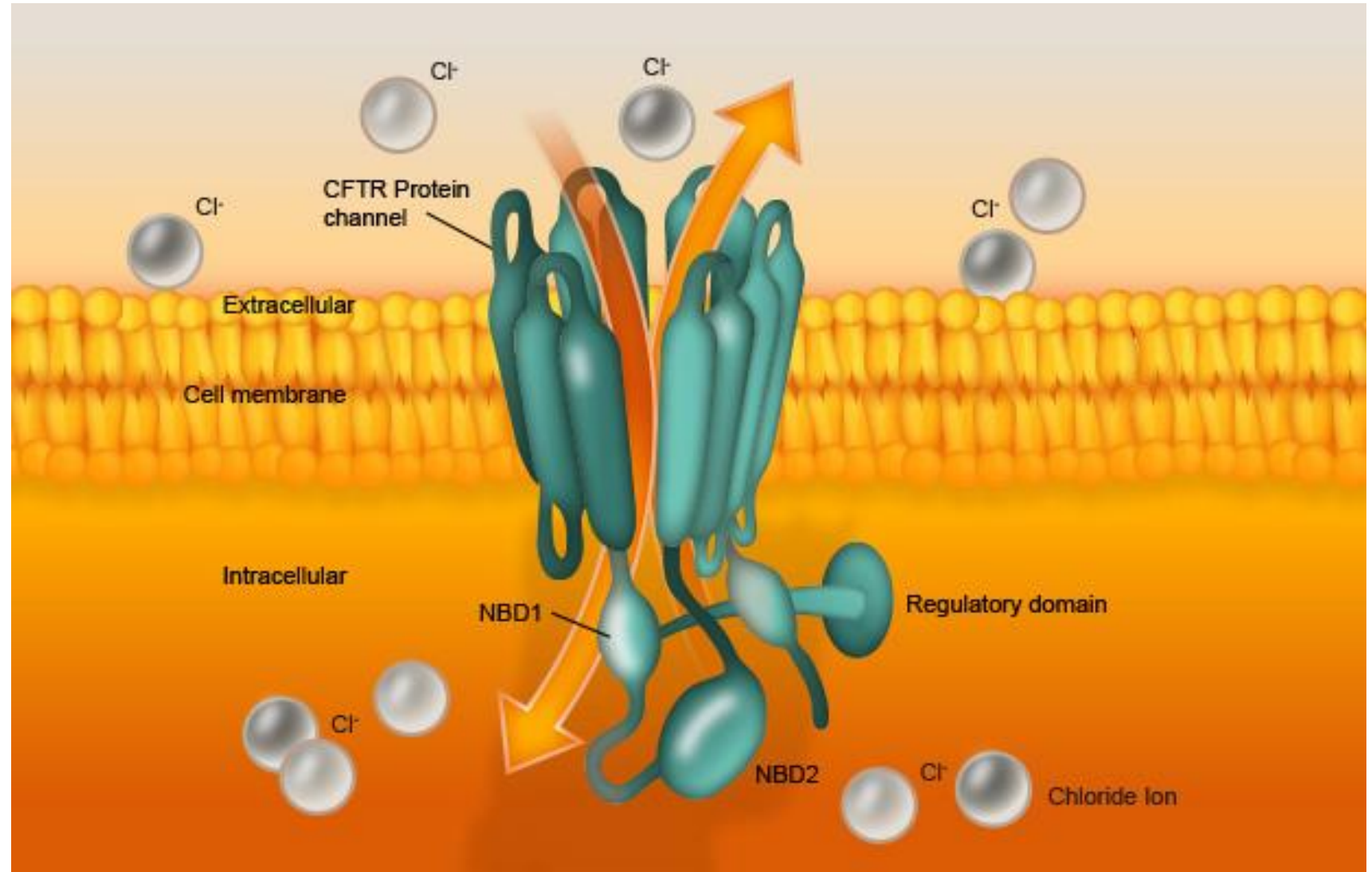


Tirar



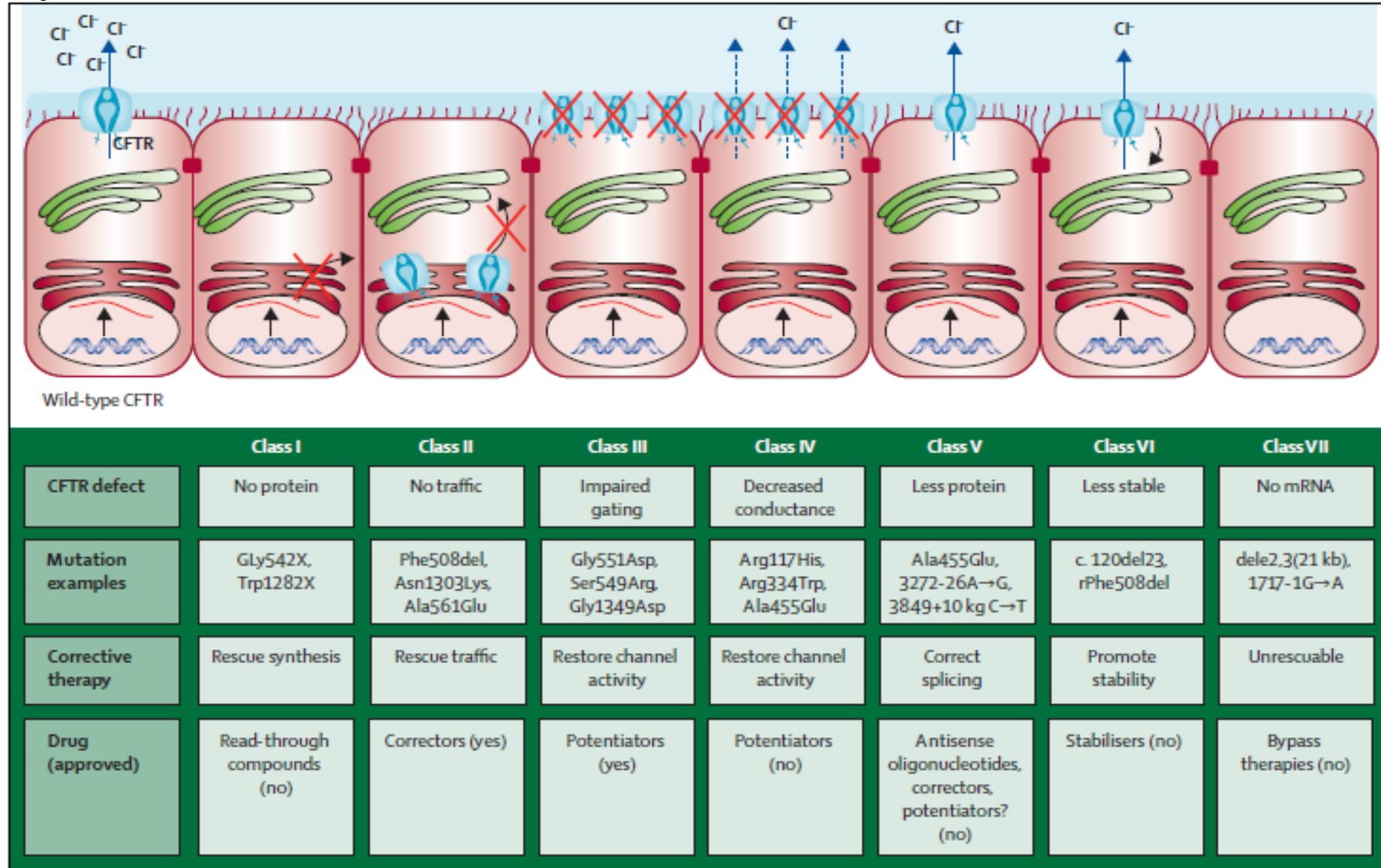
> 2000 mutações identificadas

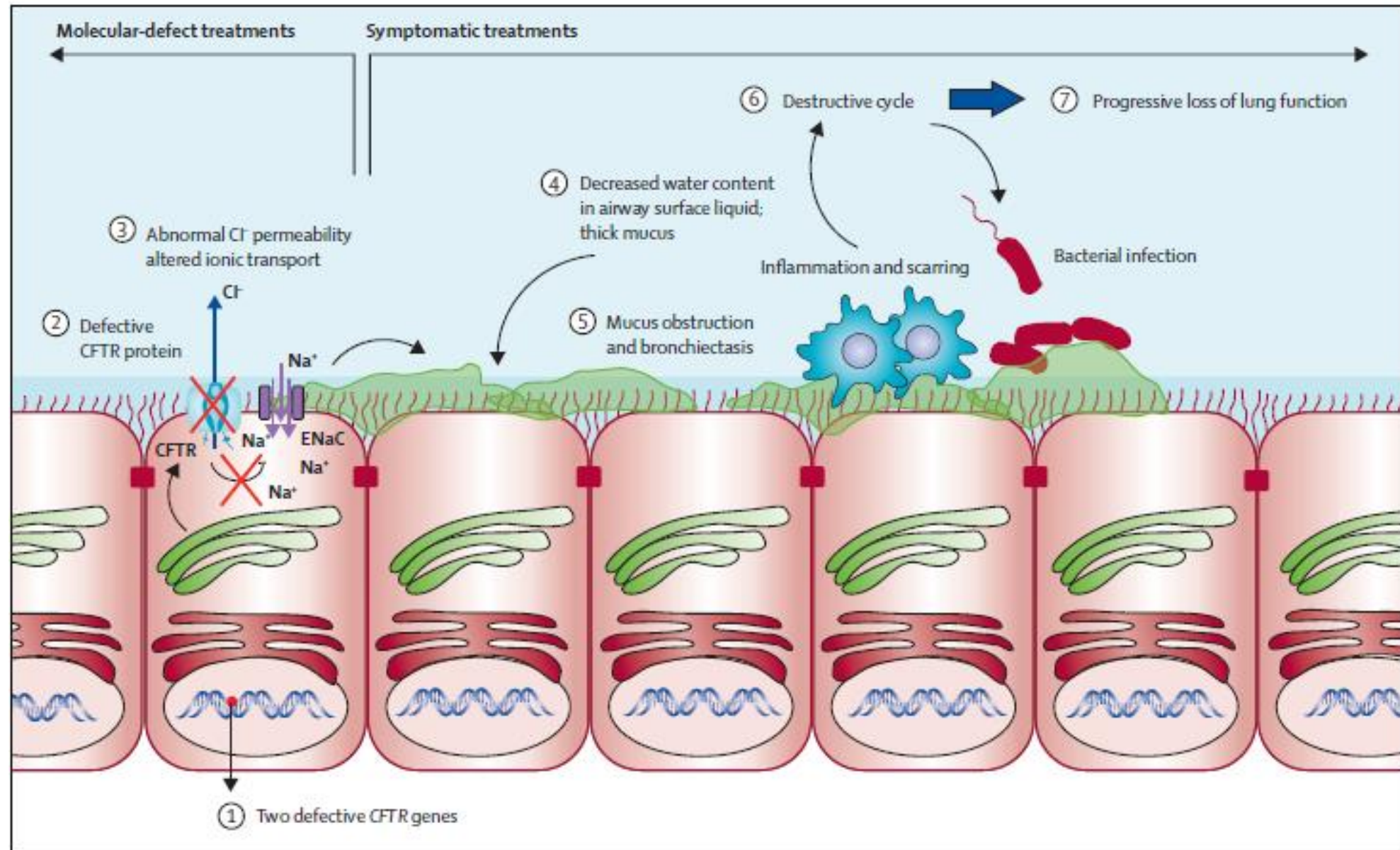
CFTR

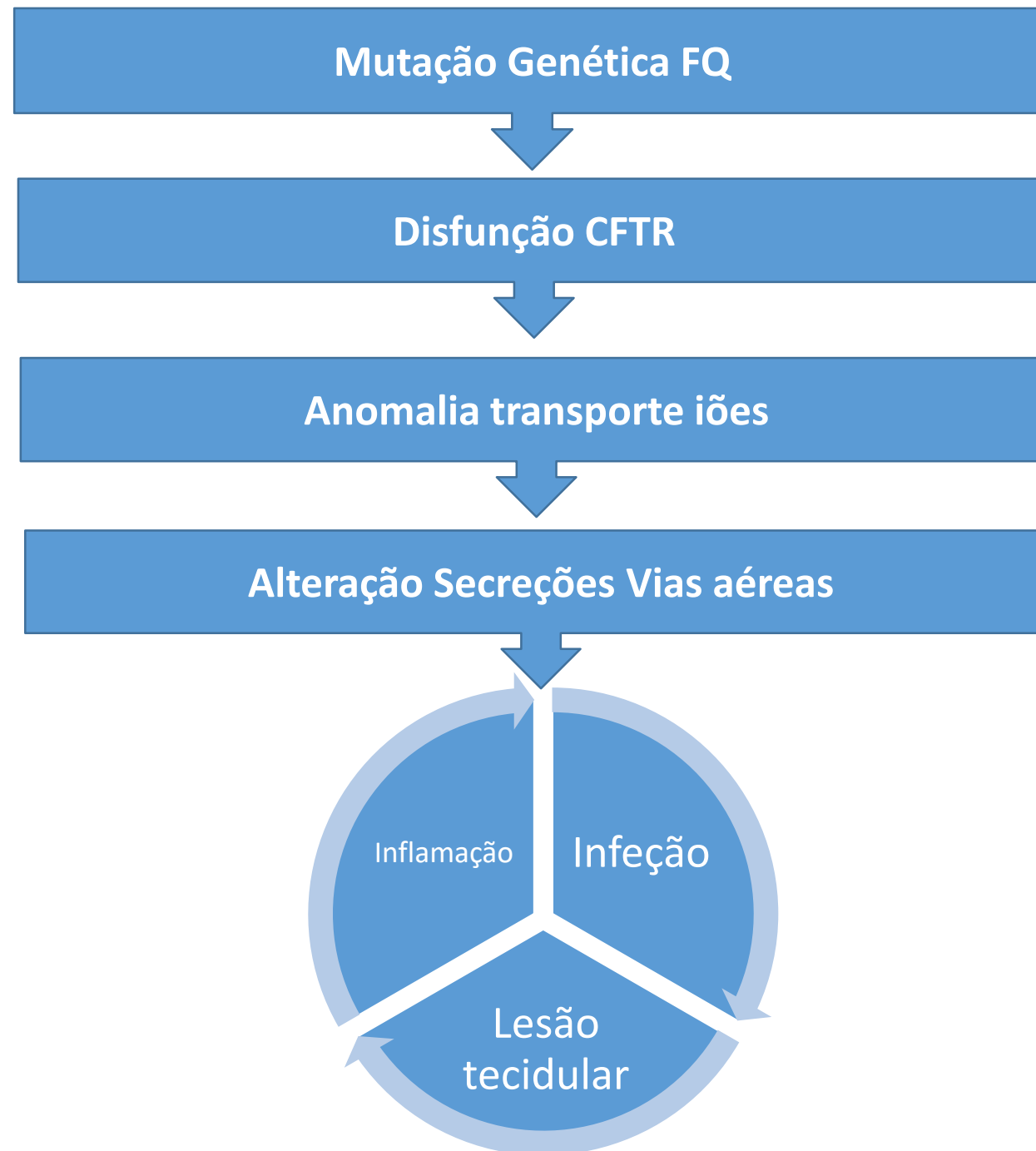


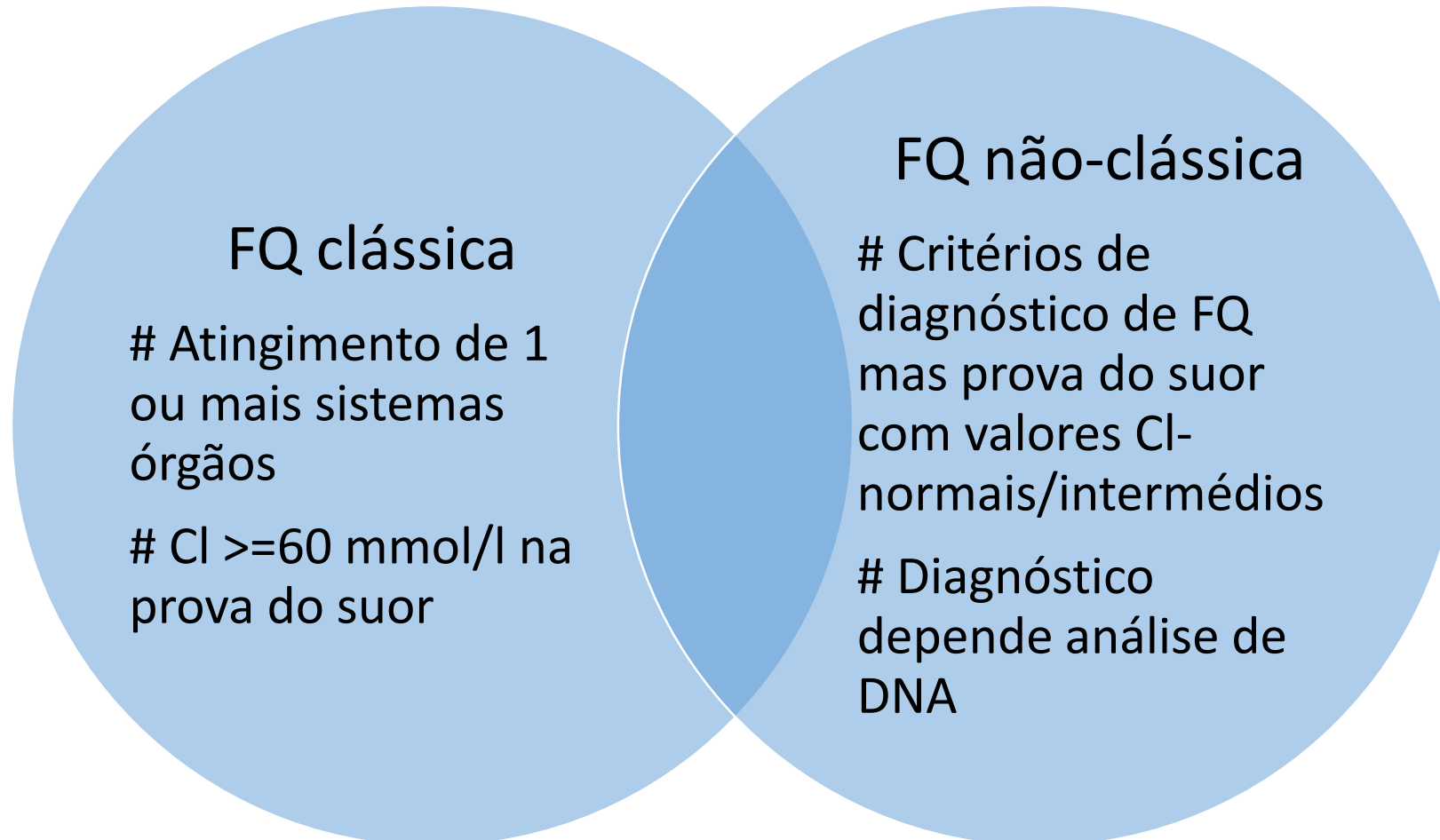


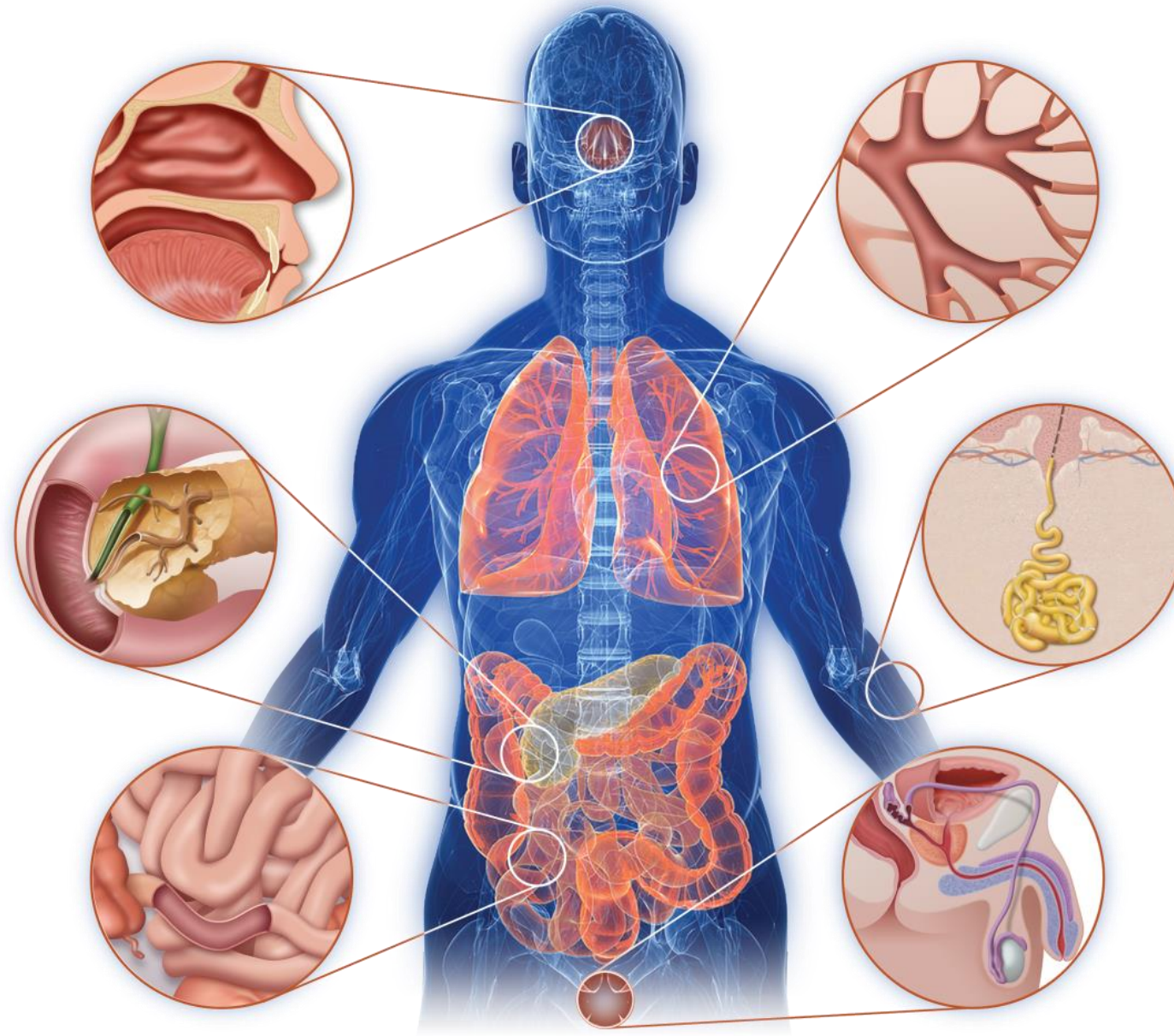
Classificação do Defeito do CFTR













Diagnóstico

Rastreio Neonatal

- EUA (desde 2000)
 - 2014: 63% diagnósticos
- Portugal
 - Estudo piloto Outubro/2013
 - Inclusão definitiva em 2016
 - Incidência estimada: 1/8000

Sintomas/Sinais

- Ileum meconial (20%)
- Sintomas respiratórios (45%)
- Má evolução ponderal (28%)
- Outros

Diagnóstico



- Estudo genético
 - Painel de pesquisa: cerca de 50 mutações
 - Sequenciação do gene possível
 - Facilita o “screening” de outros familiares e permite o aconselhamento genético; identifica portadores
 - Permite o diagnóstico em casos com provas do suor duvidosas
 - Terapêuticas específicas de algumas mutações
- Elastase fecal
 - Deve ser pedida em todos os casos

Diagnóstico



- Prova suor
 - Possibilita diagnóstico em 98% casos
- Indicações de realização
 - Hx/ achados clínicos compatíveis com FQ
 - Irmão de paciente com FQ
 - Clínica suspeita e familiar mais distante com FQ
- Iontoforese- Macroduct®

Prova suor Normal	Cl- < 30 mmol/l
Prova suor duvidosa (necessário repetição)	Cl- 30 a 60 mmol/l
Fibrose Quística (2 provas suor)	Cl- >60 mmol/l



- Dça relacionada com CFTR
 - Patologias influenciadas pelos genótipo CFTR
 - Rinossinusite crónica; bronquiectasias idiopáticas; pancreatites crónicas idiopáticas; APBA
 - Ausência de critérios de diagnóstico de FQ
- S. metabólico relacionado com CFTR (CRMS) ou “CF screen positive, inconclusive diagnosis” (CFSPID)
 - Rastreio NN FQ positivo
 - Cl- com valores intermédios (2x) e menos de 2 mutações causadoras de FQ
 - Provas do suor N e 2 mutações CFTR com pelo menos 1 não claramente classificada com causadora de FQ



• Objectivos do tratamento na FQ

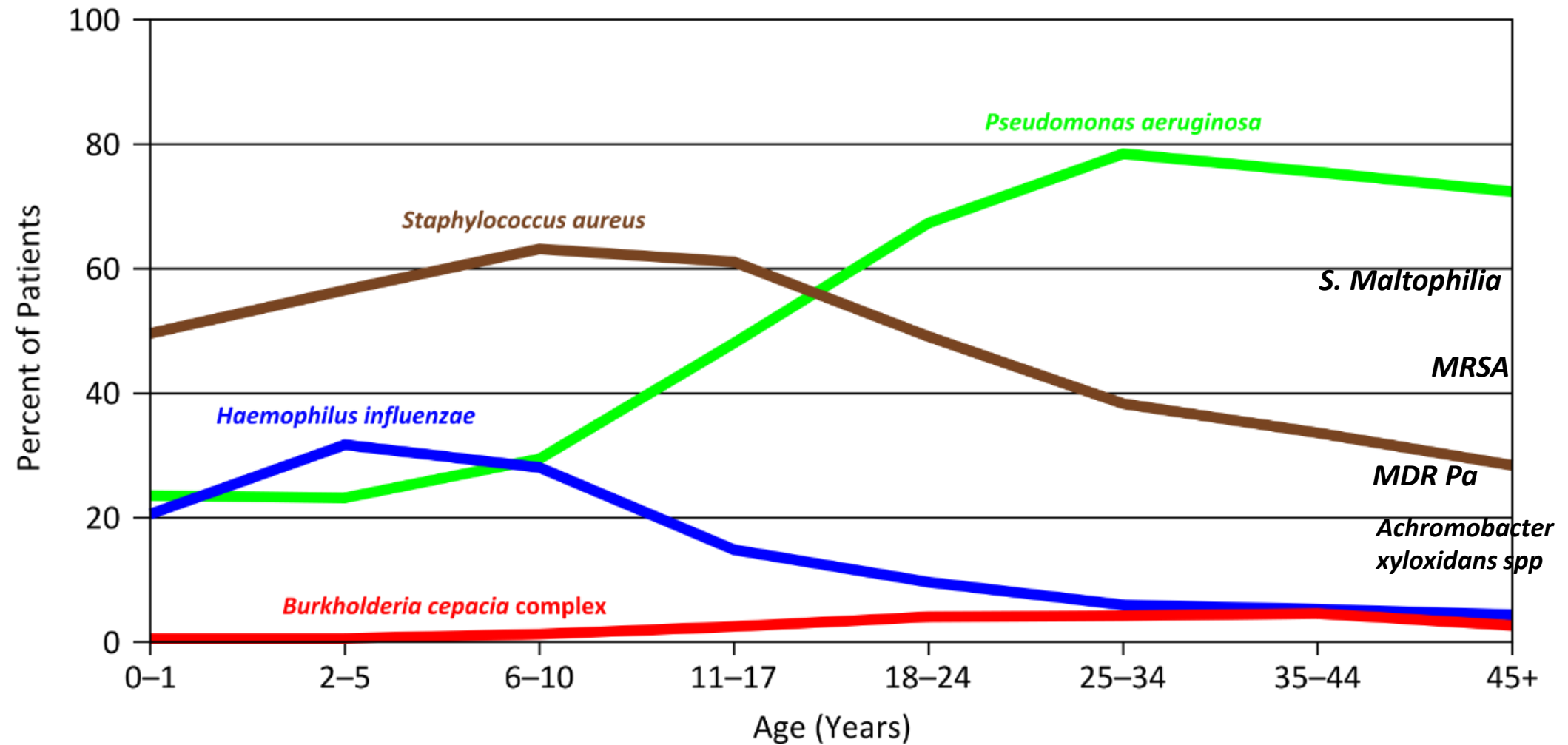
- Prevenir e controlar a evolução da doença
- Envolvimento pulmonar é o principal factor de morbi e mortalidade, não esquecendo o seu caracter multissistémico
 - Manter função pulmonar
 - Reduzir o nº de exacerbações
 - Melhorar estado nutricional

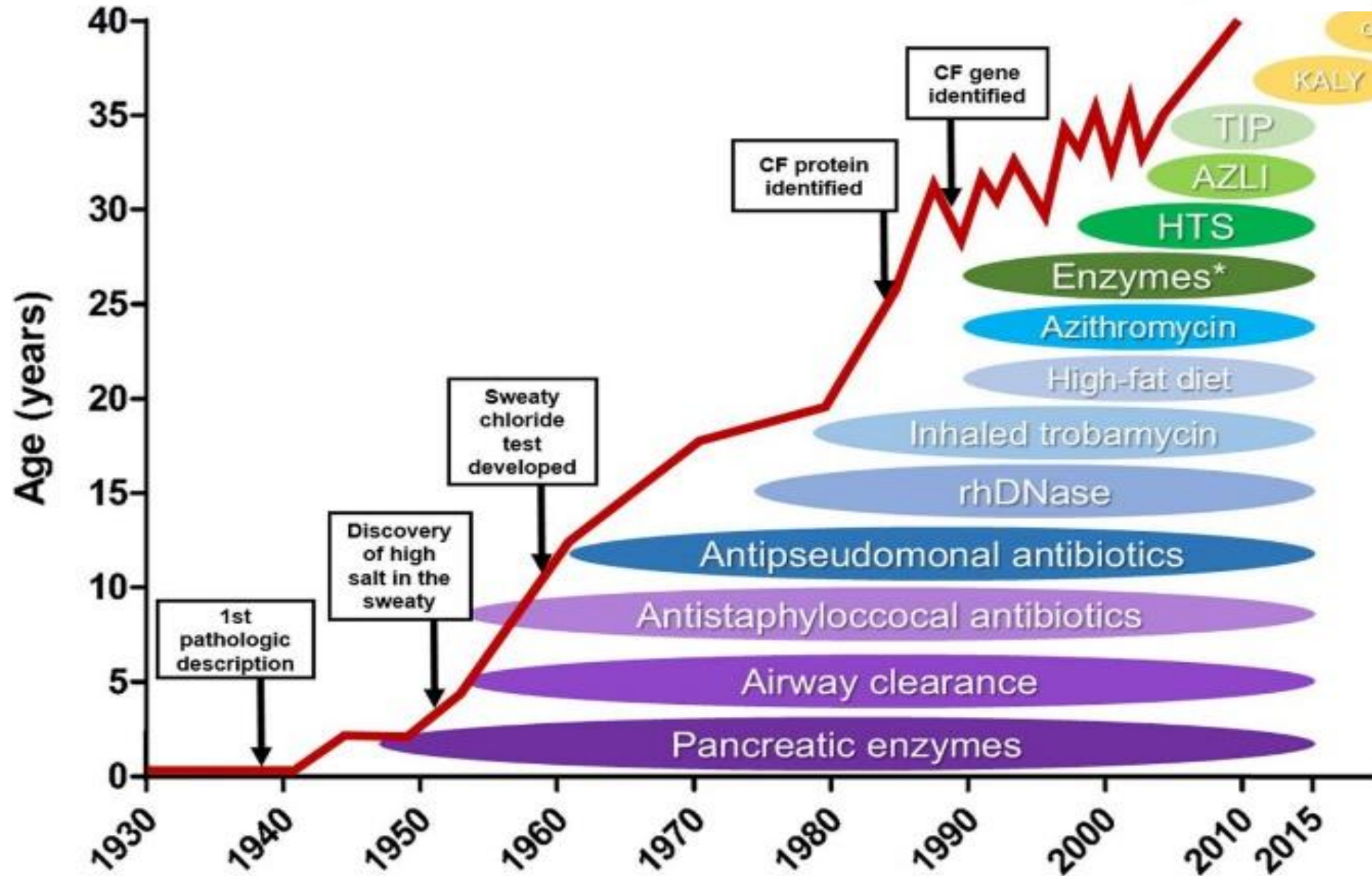
*“O principal objetivo da abordagem terapêutica da FQ é **prevenir e controlar a progressão da doença**, devendo ser **integral**, dada a **natureza multissistémica da mesma**, mas tendo sempre em consideração que o **envolvimento pulmonar é o principal fator responsável pela morbilidade e mortalidade** atribuída a esta patologia, pelo que, evitar ou diminuir a lesão pulmonar irreversível é o principal condicionante do prognóstico.*

(DGS – Normas para o Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto, actualização 09/06/2015)”



Microorganismos na FQ







2 H/DIA PARA
ADMINISTRAÇÃO DE
FÁRMACOS



Terapêutica



- Respiratória
 - Cinesiterapia respiratória (desde idades precoces)
 - Mucolíticos
 - Rhdnase
 - Soro hipertónico
 - Broncodilatadores
 - Antibióticos (inalados, entéricos, parentéricos)
 - De acordo com o microorganismo isolado
 - Antifúngicos
 - Corticoides
- Oxigenioterapia
- VNI
- Transplante

**Projecto de
fisioterapia
respiratória ao
domicílio**



Terapêutica



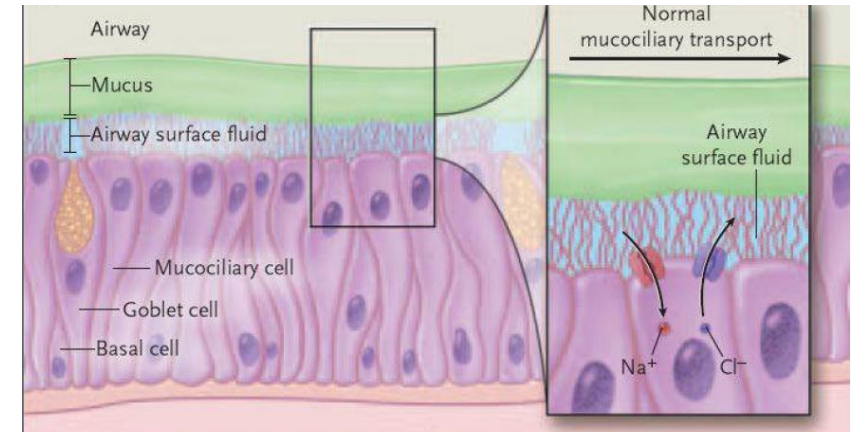
- Gastrointestinal
 - Enzimas pancreáticas (pancreatina)
 - Suplementos vitamínicos (Vitaminas ADEK, Vitamina D)
 - Cálcio
 - Terapêuticas anti-refluxo
 - Ácido ursodesoxicólico
- Insulina (se DRFQ)





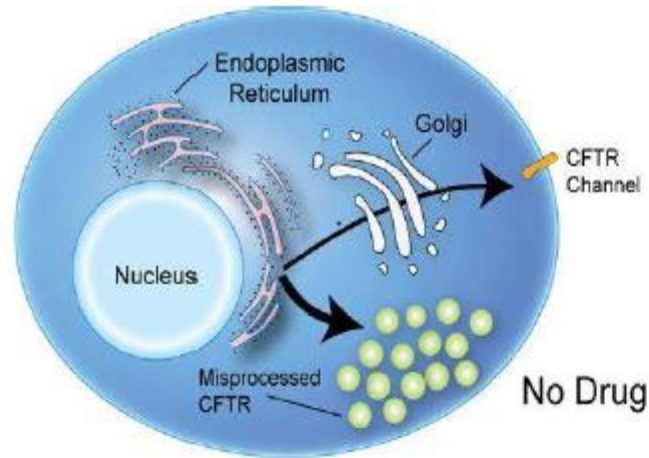
“Novos” fármacos

- Aumento da hidratação VA's
- Diminuição processo inflamatório
- Melhorar combate às infecções respiratórias

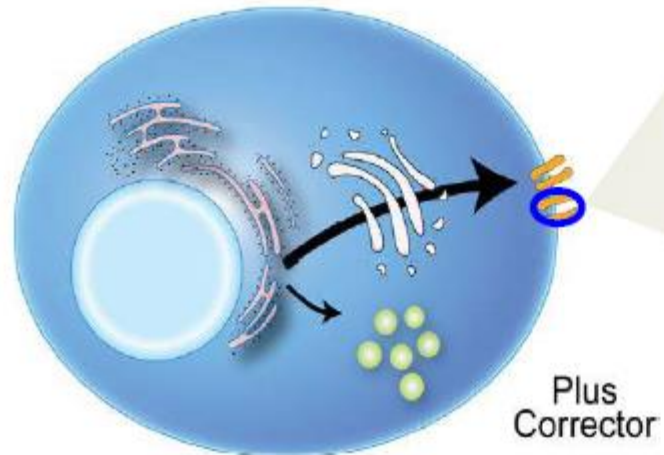


Ratjen F *NEJM* 2006

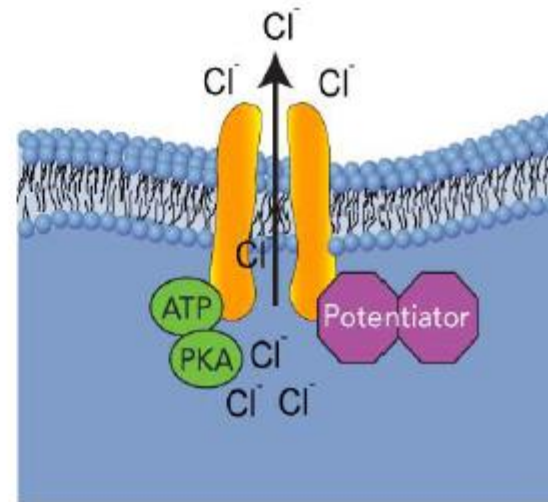
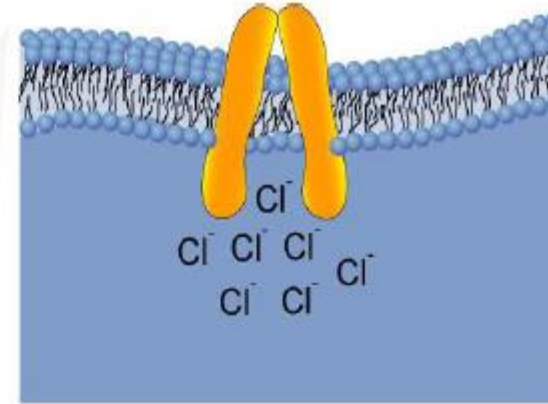
- Modeladores CFTR: Correctores e Potenciadores
 - Tratamento efetivo disponível para as mutações class III (5% pacientes em todo o mundo)
 - Em alguns países, disponível para F508del homo (40-45% pacientes)
- Terapia génica/Terapia celular/Ativação canais iónicos alternativos com “bypass” CFTR



More CFTR
Channels
Reach
Surface



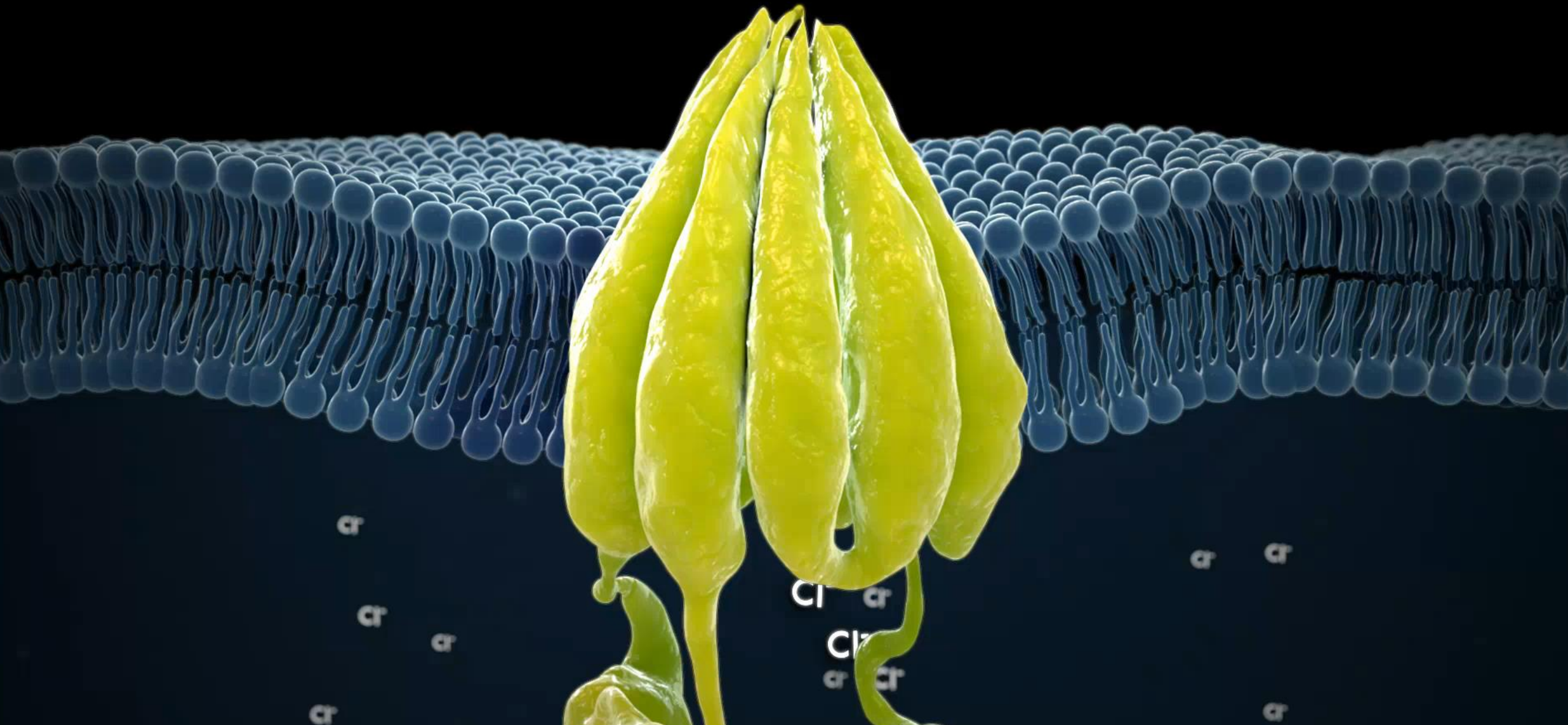
Correctors increase CFTR trafficking



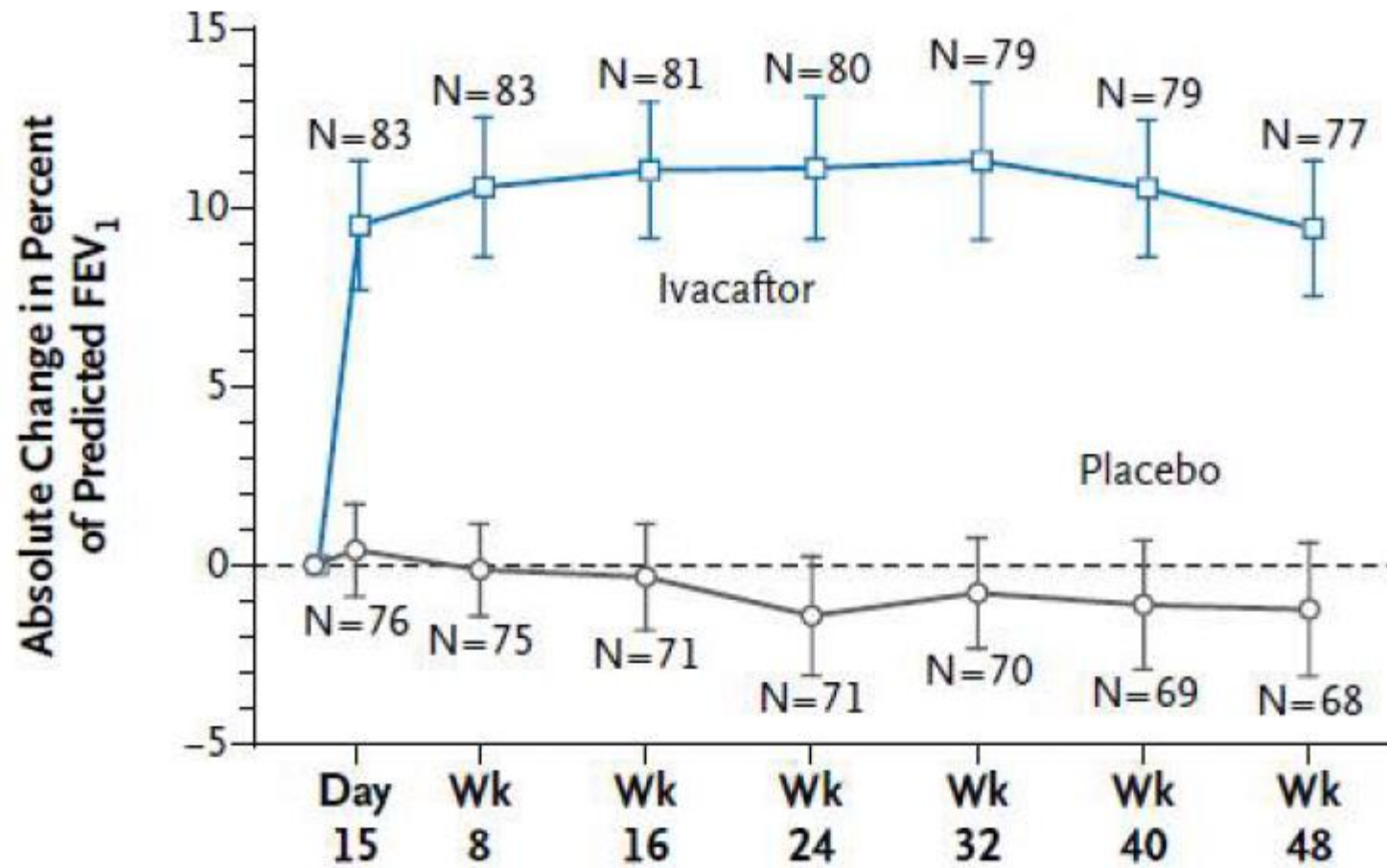
Potentiators increase CFTR gating

Adaptado do ERS Cystic Fibrosis course 2016

Gating defect



Tratamento com ivacaftor

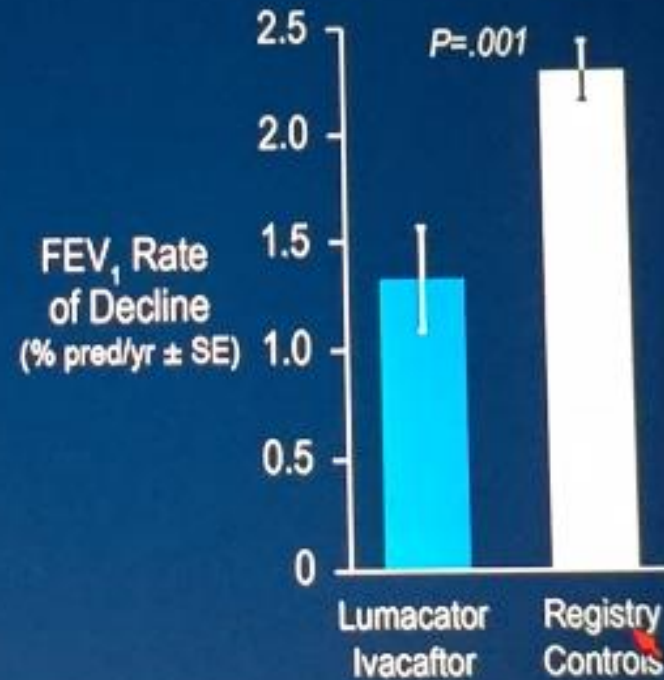
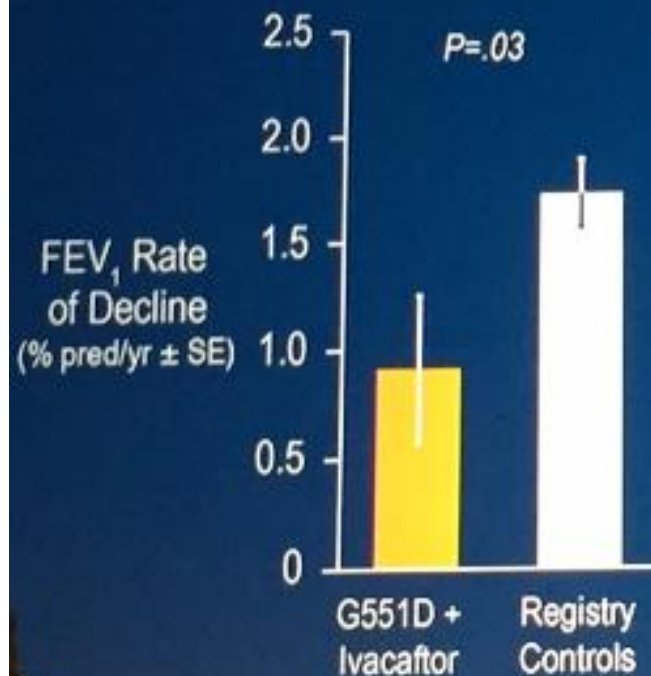


Ramsey et al., *NEJM* 2011



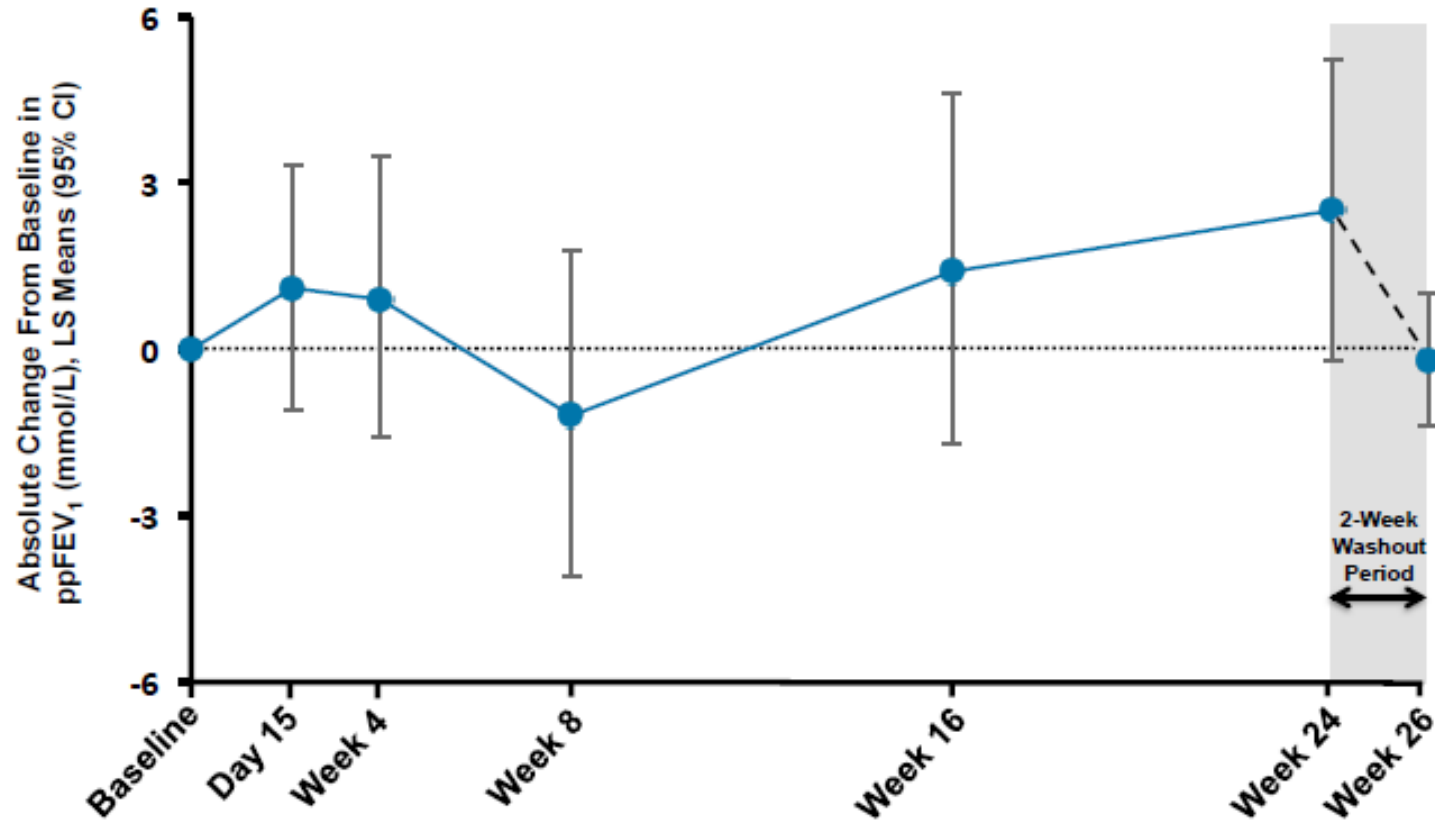
CFTR modulator effectiveness

Individuals from CFTR modulator clinical trials compared to matched F508del homozygote Registry controls





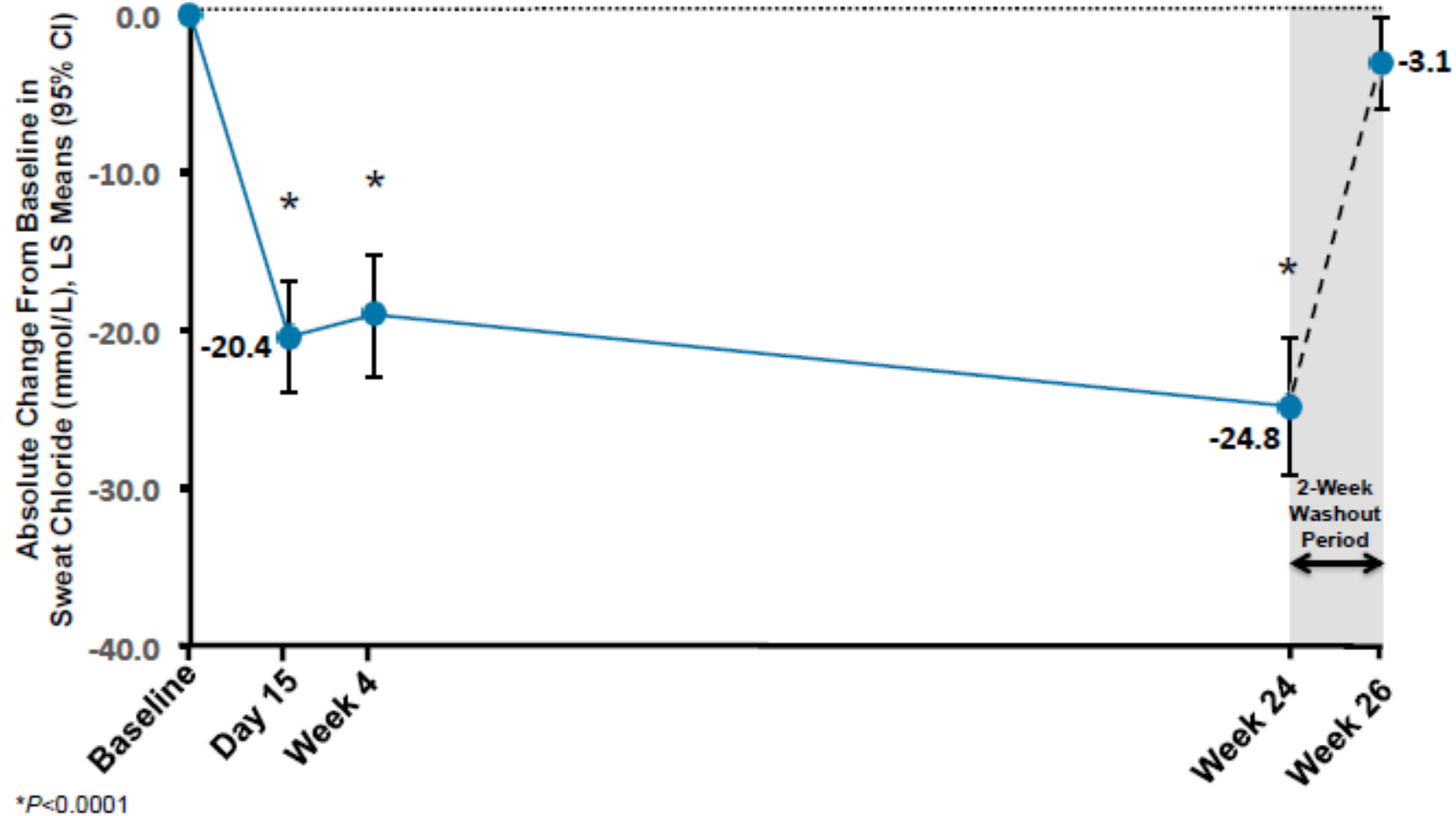
Tratamento com lumacaftor/ivacaftor



- ppFEV₁ improved by 2.5 percentage points at week 24 ($P=0.0671$; $n=53$) and returned to near baseline 2 weeks after end of treatment ($n=54$)



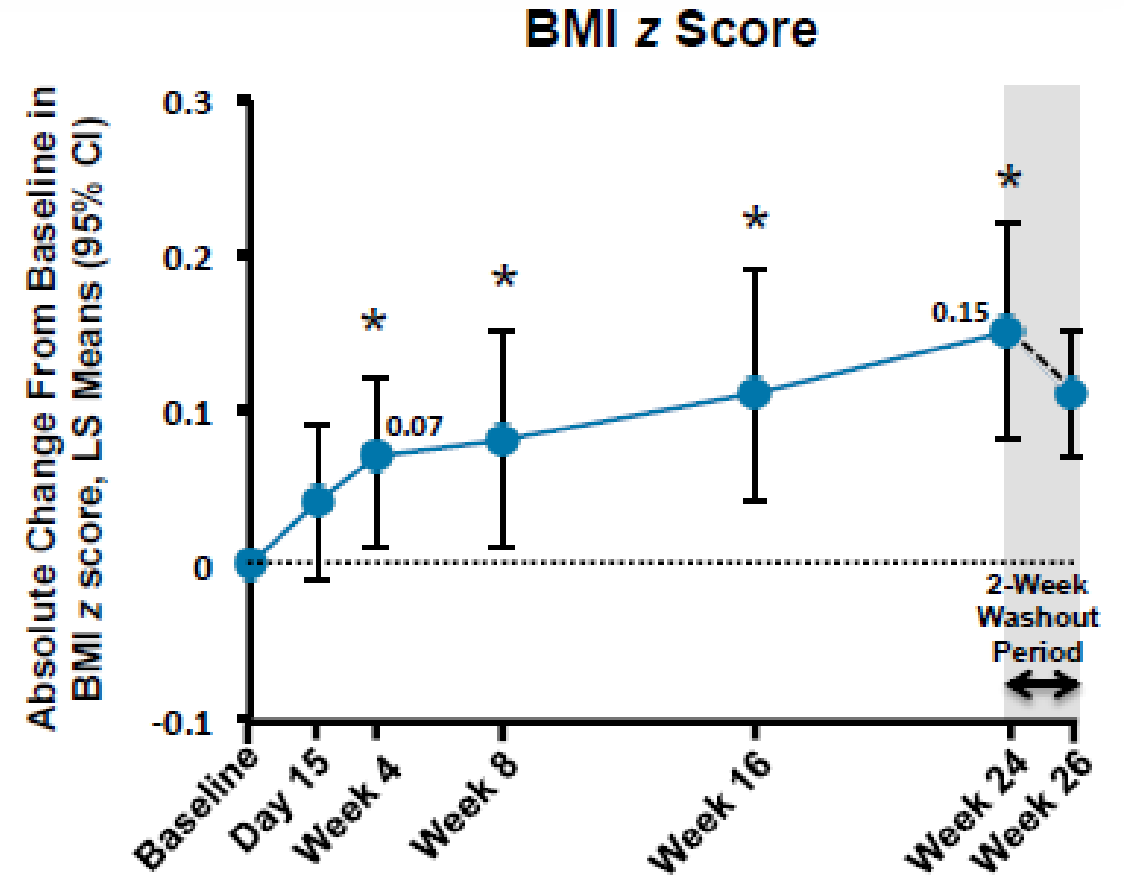
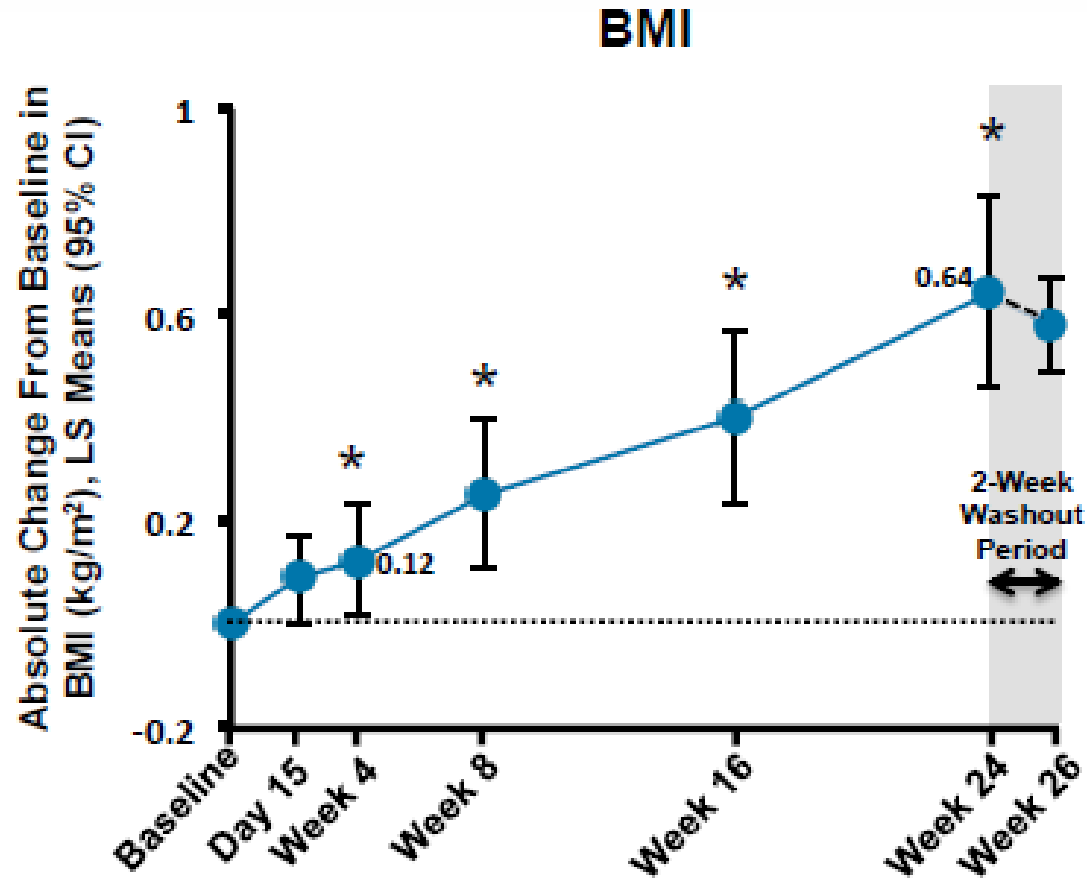
Tratamento com lumacaftor/ivacaftor



- Significant improvements at day 15 and through week 24 ($P < 0.0001$ at all treatment visits)



Tratamento com lumacaftor/ivacaftor



*P<0.05



Inhaled Corticosteroid Effects on Cystic Fibrosis Neutrophilic Activity and Microbiome Diversity

Timothy C. Beaty, M.D., Yiwen Li, John Varga, Ph.D., Joanna Goldberg, Ph.D., Rabindra Tirouvanziam, Ph.D., Arlene A. Stenzenko, M.D.

A novel neutrophil elastase inhibitor, POL6014, for therapeutic potential in cystic fibrosis and airways disease characterised by neutrophil-dominated inflammation

Lacey N¹, Lavelle GM¹, Flinn K¹, Hawkins P¹, Gargoum FS¹, Dunlea DM¹, McCarthy C¹, O'Brien ME¹, Gunaratnam C¹, Sellier-Kessler O², Chevalier E², Reeves EP¹, McElvaney NG¹.

1. Respiratory Research Division, Department of Medicine, Education and Research Centre, Smurfit building, Beaumont Hospital, Dublin 9, Ireland.
2. Polyphor Ltd, Hegenhelmstrasse 125, CH-4123 Allschwil, Switzerland.

VX-770 and VX-809 Enhance CFTR Channel Function in the Native Human Sweat Duct

M M Reddy Ph.D.¹, AKM Shamsuddin, Ph.D.¹ and Paul M Quinton, Ph.D.^{1,2}

1. Department of Pediatrics, University of California San Diego, CA, USA.
2. Division of Biomedical Sciences, University of California Riverside, CA, USA.

43

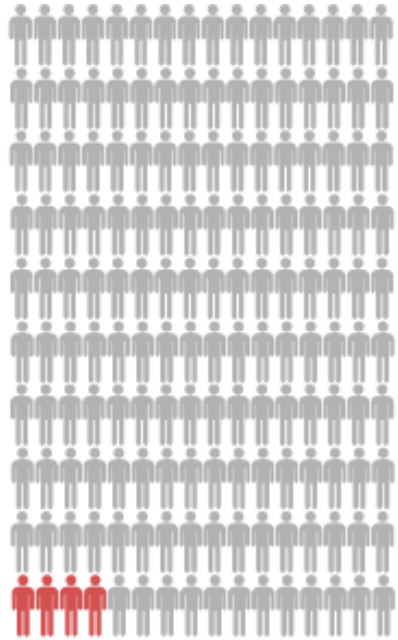
Ribosomal Targeting Corrects CFTR Class I & II Defects

Novel CFTR Modulator Combination of Amplifier, Corrector, and Potentiator Provides Advantages

39

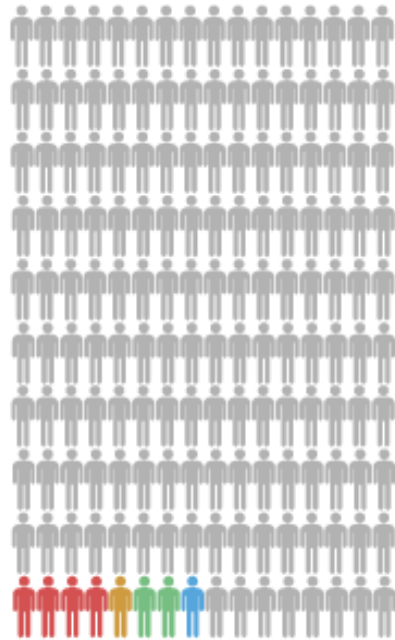
CAT-5571 AS A NOVEL AND POTENT AUTOPHAGY ACTIVATOR THAT ENHANCES THE TRAFFICKING OF THE F508DEL-CFTR

Cystic Fibrosis Conference
October 27-29, 2016
Orlando, Florida



**IVACAFTOR
(KALYDECO)**

> **G551D Mutation**



**IVACAFTOR
(KALYDECO)**

> **Non-G551D Gating Mutations**
> **R117H Mutation**
> **Paediatric Indication**

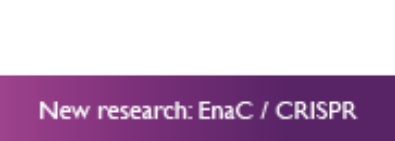
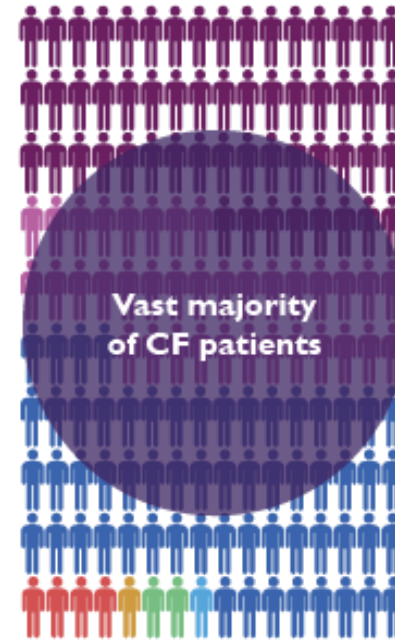


**IVACAFTOR+
LUMACAFTOR
(ORKAMBI)**

> **F508del Mutation (homozygous)**



**2nd GENERATION
CORRECTOR / TRIPLE
COMBINATIONS**

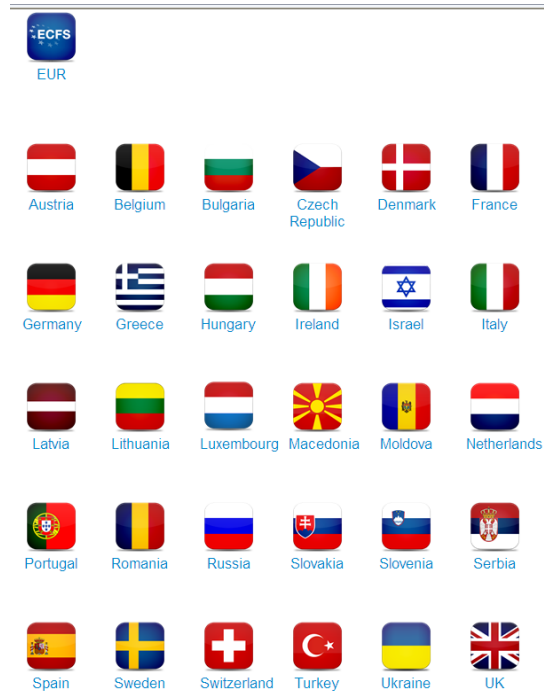


**Evaluating multiple
treatments aimed at
helping the vast majority
of people with CF**

New research: EnaC / CRISPR



Registo europeu FQ



Portugal



Romania



Russia



Slovakia



Slovenia



Serbia



Seguimento

- Profissionais com experiência
- Abordagem multidisciplinar é essencial
 - Médicos treinados
 - Enfermeiras especialistas
 - Dietistas
 - Fisioterapeutas
 - Psicólogos
 - Farmacêuticos
 - Assistentes Sociais
 - Outros







Obrigada!!!



WELL, YEAH, I'D LIKE TO PROMISE THAT I'LL TAKE CARE OF YOU WHEN YOU GET OLD, DADDY —

BUT THERE IS THE POSSIBILITY THAT I'LL TURN OUT REPUBLICAN....

