

# Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

## Capítulo 8

# DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA: REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A CLÍNICA E O MANEJO

ARTHUR RODRIGUES VIEIRA RIOS<sup>1</sup>  
CLARA FRANÇA BARCELOS ARAÚJO BRAVIN<sup>1</sup>  
ESTHER ROCHA FERNANDES<sup>1</sup>  
GABRIELA ASSAD TRÉS HENRIQUES<sup>1</sup>  
JULIA ALMEIDA PARAÍSO<sup>1</sup>

LEONARDO JOSÉ BARREIRA NIELSEN<sup>1</sup>  
LÍVIA GAGNO FRANCO GUIMARÃES BASTOS<sup>1</sup>  
MILENA PAGOTTO DALCIM<sup>1</sup>  
VALENTINE BRAGA ACÁCIO CAIRES<sup>1</sup>  
VICTOR LUIGGI DE SOUZA ROSA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina na Faculdade Brasileira Multivix — Vitória (ES), Brasil.

*Palavras-chave:* Fibrose Cística; Diabetes Mellitus; Rastreamento

DOI

10.59290/1039161250

**P** EDITORA  
PASTEUR

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), responsável pela regulação do transporte de íons cloreto e bicarbonato através das membranas epiteliais (MOHEET & MORAN, 2017). As mutações no CFTR resultam em secreções mucosas espessas e viscosas que comprometem múltiplos sistemas, especialmente o respiratório e o digestório, levando à obstrução ductal, inflamação crônica e fibrose tecidual (MORAN *et al.*, 2018).

Com o aumento da expectativa de vida dos pacientes com FC, em decorrência dos avanços terapêuticos e do diagnóstico precoce, surgiram novas complicações metabólicas e endócrinas, entre as quais a diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) ocupa posição de destaque. Essa condição combina elementos fisiopatológicos da diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), porém apresenta características próprias, relacionadas principalmente à destruição progressiva das células  $\beta$  pancreáticas e à resistência insulínica transitória (TERLIESNER *et al.*, 2017; HAMEED *et al.*, 2018).

A DRFC afeta cerca de 20% dos adolescentes e até 50% dos adultos com FC, representando a comorbidade mais comum nessa população (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2021). Além de aumentar o risco de infecções respiratórias e contribuir para o declínio da função pulmonar, a DRFC está associada à perda ponderal, desnutrição e elevação da mortalidade (O'SHEA *et al.*, 2021). O reconhecimento precoce e o manejo adequado são, portanto, fundamentais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

O rastreamento sistemático é indicado a partir dos dez anos de idade, utilizando o teste

oral de tolerância à glicose (TOTG), método considerado padrão-ouro para o diagnóstico (ISPAD, 2018). A hemoglobina glicada (HbA1c), embora amplamente utilizada em outras formas de diabetes, apresenta sensibilidade limitada na DRFC, devendo ser utilizada apenas como ferramenta complementar (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Diante da importância crescente da DRFC e de sua influência na morbimortalidade de pacientes com FC, torna-se imprescindível reunir e analisar as evidências científicas disponíveis. Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a diabetes relacionada à fibrose cística, descrevendo suas implicações clínicas, mecanismos fisiopatológicos e estratégias de manejo, além de discutir os desafios no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

## METODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada na pergunta norteadora: “Quais os principais efeitos e os tratamentos da Diabetes relacionada à fibrose cística?”. Realizada no período de junho até novembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os termos de busca combinados com operadores booleanos: “*cystic fibrosis*”, “*diabetes mellitus*”, “*cystic fibrosis-related diabetes*”. Desta busca, foram encontrados 19 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram incluídos artigos originais, revisões e diretrizes clínicas publicados nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, que abordassem aspectos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico, prevalência ou tratamento da DRFC. Excluíram-se estudos duplicados, resu-

mos de eventos científicos, relatos de caso isolados e publicações sem relação direta com o tema.

Após os critérios de seleção, com a triagem em três etapas: leitura dos títulos, dos resumos, foram selecionados estudos completos que atendiam aos critérios de inclusão e realizada a leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Assim, foram selecionados 9 estudos, que compuseram o corpus de análise da presente revisão.

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em uma planilha contendo autor, ano, país, tipo de estudo, população, principais achados e conclusões. A síntese dos resultados foi realizada de forma descritiva e temática, agrupando os achados em categorias analíticas relacionadas à prevalência, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e implicações clínicas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Prevalência e Perfil Epidemiológico

A diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) é reconhecida como a complicação metabólica mais frequente em pacientes com fibrose cística (FC). De acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF, 2021), sua prevalência aumenta com a idade, afetando aproximadamente 20% dos adolescentes, 40% dos adultos jovens e até 50% dos indivíduos acima de 30 anos. Essa elevação está diretamente associada à maior sobrevida desses pacientes, proporcionada pelos avanços diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas (MOHEET & MORAN, 2017).

Estudos internacionais demonstram que a presença de DRFC está relacionada ao pior prognóstico clínico, traduzido por maior taxa de exacerbações respiratórias, declínio acelerado da função pulmonar e comprometimento nutricional significativo (TERLIESNER *et al.*,

2017; HAMEED *et al.*, 2018). Segundo O'Shea *et al.* (2021), indivíduos com DRFC apresentam redução média de 25% na função pulmonar (VEF1) e risco de mortalidade duas vezes maior quando comparados a pacientes com FC sem diabetes.

Além disso, a morbimortalidade por infecções respiratórias é mais elevada nesses pacientes devido à hiperglicemia crônica, que altera o microambiente brônquico e favorece o crescimento bacteriano (FROST *et al.*, 2023). Assim, a identificação e o manejo precoces da DRFC são essenciais para retardar a deterioração pulmonar e melhorar o prognóstico.

### Fisiopatologia e Mecanismos de Disfunção Pancreática

A fisiopatologia da DRFC é multifatorial, combinando redução progressiva da secreção de insulina e resistência periférica à sua ação. A destruição das células  $\beta$  pancreáticas decorre da obstrução dos ductos exócrinos, com inflamação crônica, fibrose e substituição do tecido glandular por tecido adiposo (MOHEET & MORAN, 2017).

Moran *et al.* (2018) descrevem que, embora haja sobreposição com as formas clássicas de diabetes, a DRFC difere por apresentar um estado de deficiência insulínica parcial e variável, sem a autoimunidade típica da DM1 e sem o padrão de resistência insulínica sustentada da DM2. Em períodos de infecção respiratória ou tratamento com corticosteroides, ocorre resistência insulínica transitória, agravando o desequilíbrio glicêmico (HAMEED *et al.*, 2018).

Recentemente, estudos experimentais têm demonstrado que as mutações do gene CFTR afetam diretamente a secreção de insulina pelas células  $\beta$ , interferindo na exocitose de grânulos de insulina e no equilíbrio intracelular de íons cálcio (FROST *et al.*, 2023). Assim, a DRFC

deve ser compreendida como uma endocrinopatia própria da FC, e não apenas como uma comorbidade metabólica.

### **Diagnóstico e Rastreamento**

O diagnóstico precoce da DRFC é fundamental para prevenir complicações pulmonares e nutricionais. As diretrizes da *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD, 2018) e da *American Diabetes Association* (ADA, 2023) recomendam a realização anual do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em todos os pacientes com FC a partir dos dez anos de idade.

O TOTG é considerado o padrão-ouro para diagnóstico, permitindo detectar fases intermediárias de intolerância à glicose antes do desenvolvimento de hiperglicemia persistente. Segundo Moran *et al.* (2018), a hemoglobina glicada (HbA1c) tem baixa sensibilidade na DRFC, pois os valores médios de glicose nem sempre refletem os picos hiperglicêmicos intermitentes.

Critérios diagnósticos comumente utilizados incluem glicemia  $\geq 200$  mg/dL em TOTG ou glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL em duas ocasiões, além de valores aleatórios  $\geq 200$  mg/dL associados a sintomas clássicos (ADA, 2023). A glicemia capilar contínua e sensores de monitorização vêm sendo estudados como ferramentas complementares promissoras para detecção precoce (CFF, 2021).

### **Manejo Clínico e Terapias Emergentes**

O tratamento da DRFC baseia-se na insulino-terapia, considerada o padrão de ouro para controle metabólico (MORAN *et al.*, 2018). A utilização de insulina basal associada a bolus prandiais mostrou benefícios significativos sobre o ganho de peso, a manutenção da função pulmonar e a redução das exacerbações infecciosas (TERLIESNER *et al.*, 2017).

Segundo as diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF, 2021), o início da insulino-terapia deve ocorrer logo após o diagnóstico, mesmo em casos de intolerância à glicose, pois a correção da hiperglicemia melhora o anabolismo e reduz o catabolismo proteico. Em contraste, agentes orais como metformina e sulfonilureias não são recomendados, devido à eficácia limitada e ao risco potencial de efeitos adversos gastrointestinais (ISPAD, 2018).

Nos últimos anos, terapias baseadas em moduladores de CFTR — como elexacaftor, teza-caftor e ivacaftor — transformaram o cenário clínico da FC, resultando em melhor função pulmonar e ganho ponderal (O'SHEA *et al.*, 2021). Entretanto, evidências recentes apontam que esses fármacos podem alterar o perfil glicêmico, possivelmente reduzindo a incidência de DRFC, mas exigem monitoramento rigoroso (FROST *et al.*, 2023).

No contexto brasileiro, o manejo da DRFC enfrenta desafios adicionais, como a disponibilidade limitada de moduladores CFTR e a ausência de protocolos nacionais padronizados. A implementação de equipes multiprofissionais, com endocrinologistas, pneumologistas, nutricionistas e fisioterapeutas, é essencial para o cuidado integral no Sistema Único de Saúde (SUS).

### **Implicações Clínicas e Desafios no Contexto do SUS**

A integração do manejo da DRFC nas políticas públicas de saúde representa um desafio para o SUS, dada a complexidade da FC e a necessidade de acompanhamento multidisciplinar contínuo. O diagnóstico precoce e o controle glicêmico adequado estão diretamente associados à redução da mortalidade e à melhoria da qualidade de vida (MORAN *et al.*, 2018; CFF, 2021).

Programas de rastreamento sistemático, educação em saúde e capacitação profissional

podem otimizar o reconhecimento da DRFC na atenção secundária e terciária. Além disso, a incorporação progressiva dos moduladores CFTR ao SUS poderia modificar significativamente o curso clínico da doença no Brasil (O'SHEA *et al.*, 2021; FROST *et al.*, 2023).

Em síntese, o conjunto das evidências demonstra que a DRFC não deve ser considerada uma simples comorbidade, mas uma manifestação intrínseca da fibrose cística, com implicações diretas no prognóstico, no metabolismo energético e na sobrevida dos pacientes. O enfrentamento dessa condição requer políticas públicas eficazes, acesso a terapias avançadas e fortalecimento dos centros de referência em fibrose cística.

## CONCLUSÃO

A diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) configura-se como uma das principais complicações da fibrose cística (FC), apresentando impacto direto sobre o estado nutricional, a função pulmonar e a sobrevida dos pacientes. Trata-se de uma condição distinta das formas clássicas de diabetes, caracterizada por defici-

ência parcial e progressiva de insulina e resistência insulínica variável, especialmente durante infecções e uso de corticosteroides.

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que o diagnóstico precoce e o início oportuno da insulinoterapia estão associados à melhora do estado metabólico e à redução da morbimortalidade. O rastreamento anual com teste oral de tolerância à glicose (TOTG) permanece como a principal ferramenta diagnóstica, enquanto a hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser utilizada de forma complementar.

Nos últimos anos, a introdução dos moduladores de CFTR trouxe avanços promissores, com potencial para modificar a fisiopatologia da doença e reduzir a incidência da DRFC. Entretanto, o acesso limitado a essas terapias no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) ainda representa um desafio relevante.

Dessa forma, reforça-se a necessidade de estratégias voltadas à capacitação profissional, à implementação de protocolos clínicos padronizados e ao acesso equitativo às terapias farmacológicas. A DRFC deve ser compreendida não apenas como uma comorbidade, mas como parte integrante do espectro clínico da fibrose cística, demandando abordagem multidisciplinar contínua.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, v. 46, s. 1, p. S19–S40, 2023. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF). Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2021. Bethesda: CFF, 2021. Disponível em: <https://www.cff.org>. Acesso em 01/11/2025.

FROST, F. *et al.* The Effect of CFTR Modulators on Cystic Fibrosis–related Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 22, n. 1, p. 34–42, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.005>.

HAMEED, S. *et al.* New insights into cystic fibrosis–related diabetes in children. *Pediatric Pulmonology*, v. 53, n. 5, p. 541–548, 2018. <https://doi.org/10.1002/ppul.23965>.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES (ISPAD). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis–related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, v. 19, suppl. 27, p. 64–74, 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.

MOHEET, A.; MORAN, A. Diabetes related to cystic fibrosis: containing the metabolic factor of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, v. 52, s. 48, p. S37–S43, 2017. <https://doi.org/10.1002/ppul.23728>.

MORAN, A.; PILLAY, K.; BECKER, D. J. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis–related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, v. 19, s. 27, p. 64–74, 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.

O’SHEA, D. *et al.* Cystic fibrosis–related diabetes and the impact of CFTR modulators: a multicenter study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 180, p. 109037, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109037>.

TERLIESNER, N. *et al.* Cystic fibrosis–related diabetes is preceded and associated with growth failure and deterioration of lung function. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 30, n. 8, p. 815–821, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0421>.