


Abordagem multidisciplinar para pacientes com cistinose nefropática: modelo para atendimento em uma doença renal rara e crônica

Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease

Autores

Maria Helena Vaisbich¹ 
Carla Aline Fernandes Satiro¹
Deborah Roz¹
Debora de Almeida Domingues Nunes¹
Ana Carola H Lobo Messa¹
Camila Lanetzki¹
Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira¹

¹ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A assistência a pacientes com doenças crônicas e raras é complexa, principalmente pela falta de disseminação de conhecimento sobre a doença, o que dificulta o diagnóstico preciso e precoce, além da necessidade da realização de exames específicos, por vezes de alta complexidade e custo. Somam-se a esses fatores dificuldades na obtenção de tratamento adequado quando disponível, na conscientização do paciente e da família sobre a doença e na aderência ao tratamento. A cistinose nefropática está entre essas doenças. Após mais de 20 anos como centro de atendimento a esses pacientes, os autores propõem um protocolo de seguimento, o qual vem sendo empregado com melhora na qualidade da assistência e consiste de uma abordagem multidisciplinar, incluindo, principalmente, atendimento prestado por médico, enfermeiro, psicólogo, nutricionista e assistente social. Neste artigo, cada área expõe de maneira objetiva como abordar pontos que envolvem as etapas do diagnóstico e sua comunicação ao paciente e a seus familiares ou responsáveis, abrangendo as particularidades da doença e do tratamento, o impacto na vida do paciente e de sua família, a abordagem das questões psicológicas e sociais e orientações quanto a medicamentos e dietas. Considera-se que este protocolo poderia ser adaptado ao seguimento de pacientes portadores de outras doenças raras, incluindo aquelas com envolvimento renal. Com essa proposta, espera-se alcançar o maior número de profissionais envolvidos no seguimento desses pacientes, fortalecendo as bases para a criação de um protocolo nacional, observando-se as particularidades de cada caso.

Palavras-chave: Equipe de Assistência ao Paciente; Cistinose; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

Care for patients with chronic and rare diseases is complex, especially considering the lack of knowledge about the disease, which makes early and precise diagnosis difficult, as well as the need for specific tests, sometimes of high complexity and cost. Added to these factors are difficulties in obtaining adequate treatment when available, in raising patient and family awareness about the disease and treatment compliance. Nephropathic cystinosis is among these diseases. After more than 20 years as a care center for these patients, the authors propose a follow-up protocol, which has been used with improvement in the quality of care and consists of a multidisciplinary approach, including care provided by a physician, nurse, psychologist, nutritionist and social worker. In this paper, each field objectively exposes how to address points that involve the stages of diagnosis and its communication with the patient and their relatives or guardians, covering the particularities of the disease and the treatment, the impact on the lives of patients and families, the approach to psychological and social issues and guidelines on medications and diets. This protocol could be adapted to the follow-up of patients with other rare diseases, including those with renal involvement. This proposal is expected to reach the largest number of professionals involved in the follow-up of these patients, strengthening the bases for the creation of a national protocol, observing the particularities of each case.

Keywords: Patient Care Team; Cystinosis; Child; Teenager; Adolescent.

Data de submissão: 23/06/2018.

Data de aprovação: 30/08/2018.

Correspondência para:

Maria Helena Vaisbich.
E-mail: vaisbich@terra.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0139



INTRODUÇÃO

A cistinose nefropática (CN) (OMIM 219800) é uma doença rara, autossômica recessiva, com incidência de 1:100.000-200.000 nascidos vivos,¹ decorrente de mutações no gene CTNS que codifica a cistinosina, proteína transportadora da cistina do lisossomo para o citosol das células.² Com a disfunção da cistinosina, há acúmulo intralisossomal de cistina, que, por sua baixa solubilidade, leva à formação de cristais em diferentes órgãos, bem como sua disfunção.¹

Na infância, primeiramente, os rins são afetados com a síndrome de Fanconi (SF), e ocorre frequentemente hipotireoidismo e acometimento gastrointestinal e ocular. O comprometimento glomerular geralmente torna-se aparente entre 2 e 5 anos de idade, com proteinúria, e resulta em doença renal crônica terminal (DRCT) por volta de 10 anos de idade. Na segunda e terceira décadas de vida, os pacientes apresentam acometimento de outros órgãos, como pâncreas, musculatura esquelética, fígado, sistema nervoso central e hipogonadismo no sexo masculino.³ Apesar de grave, a doença tem tratamento específico com cisteamina, droga depletora dos estoques de cistina, que retarda a evolução para DRCT e o desenvolvimento de comprometimento extrarrenal. Quanto mais precoce o início do tratamento específico, melhor a evolução dos pacientes.³

Todavia, mesmo com o tratamento ideal, os pacientes apresentam evolução para DRCT na segunda década da vida e acometimento extrarrenal, principalmente muscular.^{4,5,6} Entre os fatores que colaboram para essa ocorrência, podem estar incluídos o aumento do estresse oxidativo, autofagia mitocondrial e aumento de apoptose.^{7,8}

Ademais, devido à quantidade e posologia das medicações necessárias, a aderência ao tratamento é comprometida. Um estudo demonstrou queda da aderência à cisteamina e na motivação para continuidade do tratamento com o avançar da idade.⁹

Há 20 anos, nosso serviço é referência no atendimento de pacientes com cistinose de 0 a 18 anos de idade no país. Atualmente, são seguidos 60 pacientes com CN, quatro deles em diálise e 10 transplantados renais. As consultas são semanais no primeiro mês, mensais nos 6 meses seguintes e bimensais quando atingido o equilíbrio metabólico e hidroeletrólítico, sendo que os pacientes em tratamento conservador em estágios de doença renal crônica (DRC) 3 e 4 do KDOQI¹⁰ são sempre seguidos mensalmente. Os pacientes em diálise ou transplantados são avaliados

pela equipe responsável pela cistinose a cada 6 meses, e consultas extras são realizadas de acordo com as necessidades.

Desenvolvemos em nosso serviço um sistema de atendimento multidisciplinar para pacientes com CN, para melhorar a aderência ao tratamento e a qualidade de vida dos envolvidos, a qual é comprometida de maneira significativa com o impacto das manifestações clínicas e do manejo da cistinose. A equipe multidisciplinar é composta por médicos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos. A consulta médica é realizada na mesma data que a dos outros profissionais, otimizando a discussão do caso e a definição da conduta.

A seguir, o detalhamento dos principais pontos de abordagem de cada profissional.

ATENDIMENTO MÉDICO

Os médicos relatam para a família o diagnóstico e como este foi estabelecido, esclarecem o paciente e os cuidadores sobre a doença, respondem a dúvidas, e dão seguimento ao caso ou fazem contato com o médico que seguirá o doente.

Durante as consultas, é feita boa anamnese, verificando aceitação e efeitos adversos das medicações, aderência ao tratamento e intercorrências, realização de exame físico com atenção ao estado de hidratação e nutricional, deformidades ósseas, avaliação de fotofobia, análise dos resultados de exames subsidiários e adequação das medicações.

PROTOCOLO DE EXAMES

Os exames são direcionados para avaliação da função renal, metabólica e eletrolítica, acometimentos extrarrenais e do paciente em geral. Como o trabalho é feito com pacientes até 18 anos, quando o protocolo for aplicado a pacientes mais velhos deveria ser adaptado em relação ao acometimento extrarrenal. No Tabela 1 podem ser visualizados os exames e a frequência de realização, lembrando que devem seguir a necessidade do paciente e o estágio de DRC. As amostras de sangue e urina devem ser matinais e coletadas no mesmo momento. A ultrassonografia dos rins e vias urinárias são realizadas anualmente; e feitos outros exames, quando necessário.

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

1. Nutrição e ingestão hídrica: adaptadas para a função renal, resultados laboratoriais e estimativa da diurese diária. Ver seção “Atendimento da nutrição”.

TABELA 1 PROTOCOLO DE EXAMES SUBSIDIÁRIOS QUE DEVEM SER REALIZADOS EM PACIENTES POR OCASIÃO DO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Suspeita diagnóstica	<p>Exames séricos: sódio, potássio, cálcio total e iônico, fósforo, magnésio, cloro, gasometria venosa, ureia, creatinina, TSH, T4 livre, perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicérides), hemograma, glicemia jejum.</p> <p>Amostra isolada de urina: sódio, potássio, cloro, relação cálcio/creatinina, microalbuminúria/creatinina, relação proteína/creatinina, fósforo, creatinina, proteína de baixo peso molecular (beta 2 microglobulina, RBP urinária).</p> <p>Urina I + sedimento</p> <p>Calcular <i>anion gap</i> plasmático e urinário, reabsorção tubular de fosfato ou TPO4/RFG.</p>
Retornos	<p>Exames séricos: sódio, potássio, cálcio total e iônico, fósforo, magnésio, cloro, gasometria venosa, ureia, creatinina.</p> <p>Amostra isolada de urina: relação cálcio/creatinina, microalbuminúria/creatinina ou relação proteína/creatinina.</p> <p>Urina I + sedimento</p>
Semestrais	<p>Exames séricos: TSH, T4 livre, perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicérides), glicemia de jejum, hemoglobina glicada, hemograma, PTH, vitamina D, enzimas hepáticas, amilase.</p> <p>Pacientes do sexo masculino a partir de 12 anos: pedir testosterona.</p>
Anuais	<p>Ultrassonografia dos rins e vias urinárias</p>

Fonte: Instituto da Criança HCFMUSP, 2018. Notas: RBP = proteína transportadora do retinol; PTH = paratormônio; TPO4/RFG = transporte de fósforo corrigido pelo ritmo de filtração glomerular.

2. O tratamento medicamentoso inclui: terapêutica específica, tratamento da SF, do acometimento dos outros órgãos e tratamentos coadjuvantes, como da proteinúria e redução do estresse oxidativo.

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE FANCONI

A síndrome de Fanconi (SF) decorrente da CN é, geralmente, severa, com perda importante de várias substâncias normalmente reabsorvidas pelo túbulo proximal. Assim, o tratamento da cistinose inicia-se com o tratamento da SF por meio da correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos apresentados pelos pacientes.

- Reposição de álcali: pode ser usado bicarbonato de sódio ou citrato de potássio, geralmente em torno de 10 mEq/Kg/dia, dividido a cada 8 ou 6 horas.

- Reposição de potássio: pode ser repostado como citrato de potássio ou como cloreto de potássio, geralmente 5-10 mEq/kg de peso/dia, dividido a cada 8 ou 6 horas.

- Reposição de sódio: pode ser feito com bicarbonato de sódio e raramente necessita ser acrescentado cloreto de sódio. Geralmente, inicia-se a reposição de sódio na forma de bicarbonato de sódio ou citrato de sódio (dose baseada na correção da acidose metabólica) e, de acordo com o nível sérico, avalia-se a necessidade de ajuste da dose.

No nosso serviço usamos também uma solução denominada Eisemberg (citrato de sódio, citrato de potássio e ácido cítrico), com 1 mEq de sódio, 1 mEq de potássio e 2 mEq de base para cada 1 mL da solução. Particularmente, a reposição com bicarbonato de sódio e cloreto de potássio apresenta a vantagem de repor sódio, álcali e potássio de forma independente.

- Reposição de fósforo: pode ser feita na forma de solução de fosfato (15 mg/mL) ou em comprimidos de fosfato de sódio e potássio, sendo que o comprimido contém 250 mg de fósforo inorgânico (na formulação disponibilizada pelo Hospital das Clínicas - FMUSP). A dose preconizada é de 20 a 90 mg/kg de peso/dia, dividida a cada 8 ou 6 horas. É importante ressaltar que doses mais altas podem causar diarreia e, nas fases mais terminais da DRC, muitas vezes diminuem as necessidades de fósforo e potássio, portanto é preciso estar atento.

- Reposição de magnésio: para os pacientes que necessitam repor magnésio, pode ser como sulfato de magnésio (formulação mais barata, mas que frequentemente causa diarreia), óxido de magnésio ou magnésio quelato (que tem excelente absorção). A reposição deve ser feita de acordo com o nível sérico e administrada a cada 8 horas. O ajuste da dose, se necessário, deve ser com base no nível sérico.

- Reposição de 25 OH vitamina D: de acordo com as necessidades e níveis séricos.

- Calcitriol: pode ser empregado, porém sempre com monitorização dos níveis de PTH, principalmente evitando a ocorrência de osso adinâmico.

- L-carnitina: repor em casos de nível plasmático baixo.¹¹

Valores de referência para carnitina total (µmoles/L) do HC-FMUSP:

- sexo masculino: adulto 30-70 $\mu\text{moles/L}$ e crianças 32-62 $\mu\text{moles/L}$;

- sexo feminino: adulta 25-58 $\mu\text{moles/L}$ e crianças 28-59 $\mu\text{moles/L}$.

- Reposição de cálcio: se necessária, deve ser feita com monitorização do cálcio iônico. Geralmente, utiliza-se o carbonato de cálcio, começando com 400 mg de cálcio elementar por dia. Deve-se ter o cuidado de não administrar o cálcio com alimentos ou com a formulação de fosfato, para evitar que o cálcio reduza a absorção do fosfato que está sendo consumido. Também pode-se formular cálcio quelato, pois tem excelente absorção. Geralmente a hipercaleiúria melhora com a correção da acidose metabólica; e raramente há necessidade de usar hidroclorotiazida, pois agrava a hipocalcemia, tornando necessário aumentar a reposição de potássio. Esses pacientes não têm tendência à nefrocalcinose ou nefrolitíase, pois apresentam citratúria e bicarbonatúria. Entretanto, esses eventos podem ocorrer pelo uso de altas doses de calcitriol sem monitorização da calciúria.

- Anti-inflamatório não hormonal: as prostaglandinas, principalmente a PGE 2, aumentam o fluxo sanguíneo medular, inibem a reabsorção de cloreto de sódio na porção espessa alça de Henle medular e no ducto coletor, e diminuem a expressão da aquaporina 2. Sendo assim, a inibição das prostaglandinas propicia aumento na reabsorção de cloreto de sódio, água e redução da diurese. Portanto, eventualmente a droga pode ser empregada, principalmente nos primeiros 3 anos de vida, pois a poliúria é intensa e fica difícil, às vezes, manter o paciente hidratado e repor adequadamente os eletrólitos. Pode-se usar indometacina ou inibidores seletivos da cicloxigenase 2.^{11,12} O uso de anti-inflamatório não hormonal deve ser interrompido, assim que possível, para evitar evolução mais rápida para DRCT.

TRATAMENTO ESPECÍFICO COM DROGA DEPLETORA DOS ESTOQUES DE CISTINA

Essa medicação, que já tem duas formulações comerciais: cisteamina de liberação rápida (administrada a cada 6 horas) e cisteamina de liberação lenta (administrada a cada 12 horas), é de escolha para o tratamento da doença e responsável pela remoção da cistina dos lisossomos, com atenuação de todas as complicações.³⁻⁵ A vantagem da cisteamina de liberação lenta é a posologia, cuja dose diária recomendada pode ser dividida a cada 12 horas. Estudos em

curto prazo têm mostrado benefícios na manutenção da velocidade de crescimento e estabilização da função renal,¹³ todavia mais estudos são necessários para comprovar os benefícios descritos.

Com o uso de cisteamina e redução dos estoques intralisossomais de cistina há melhora do prognóstico desses pacientes, retardando a evolução para DRCT e evitando ou postergando os comprometimentos extrarrenais.³⁻⁵

A posologia de cisteamina de liberação rápida é de 1,3 a 1,9 g/m²SC/dia, dividido a cada 6 horas, com dose máxima de 500 mg a cada 6 horas; e a posologia de cisteamina de liberação lenta é de 1 g/m²SC/dia, dividido a cada 12 horas, com dose máxima de 1 g a cada 12 horas.

Ambas as formulações de cisteamina devem ser iniciadas sempre com ¼ da dose alvo e aumentar gradativamente, conforme intolerância gástrica, lembrando que não existem evidências da necessidade de correção da dose de acordo com a função renal.

COMO AVALIAR A RESPOSTA AO TRATAMENTO?

A melhor forma de avaliar a resposta ao tratamento é a medida do conteúdo intraleucocitário de cistina, a qual deve ser mantida abaixo de 1 nmol ½ cistina/g de proteína ou, se for em granulócitos, manter abaixo de 1,9 nmol ½ cistina/mg de proteína.¹⁴ Sugerimos que esse exame seja realizado a cada 4 meses, porém a recomendação do KDIGO é tratar de acordo com o peso corporal quando o exame não estiver disponível.¹¹

EFEITOS COLATERAIS DA CISTEAMINA

- Odor e hálito desagradáveis (semelhante a enxofre), decorrentes da metabolização da cisteamina em compostos contendo enxofre (dimetilssulfeto, metanetiol), que melhoram com balas de clorofila;

- Intolerância gástrica, que implica iniciar o tratamento com doses mais baixas e ir aumentando gradativamente. Esse efeito com a cisteamina de liberação lenta parece ser menos severo do que com a cisteamina de liberação rápida;¹¹ neste último caso, melhora com o uso de omeprazol.¹⁵ Com a cisteamina de liberação lenta parece não haver necessidade de inibidores da bomba de prótons.¹¹

- Efeitos observados com doses > 1,6 g/m²SC/dia de cisteamina de liberação rápida: mialgia, hipertermia, letargia, neutropenia, convulsões, rash alérgico, lesões proliferativas na pele dos cotovelos (angioendoteliomatose) e estrias, as quais podem ser

ocasionadas por deficiência de cobre, elemento essencial para a formação de colágeno, cuja absorção é comprometida com o uso de cisteamina.¹⁶ Pacientes com SF apresentam aumentada excreção urinária de cobre, indicando comprometimento dos transportadores envolvidos na reabsorção tubular proximal.¹⁷ A suplementação de cobre pode prevenir a toxicidade da cisteamina ou acelerar a redução dos sintomas quando presentes.¹⁸ A sugestão é avaliar a concentração sérica de ceruloplasmina (biomarcador do estado corporal de cobre)¹⁹ e de cobre; no caso de deficiência e/ou aumento da excreção, suplementação de cobre com monitorização dos níveis séricos. Partindo-se da recomendação de ingestão de cobre de acordo com a faixa etária (Tabela 2)¹⁹ e com o nível sérico de cobre, se abaixo e ingestão adequada, suplementa-se até alcançar nível sérico adequado (cobre sérico: 80-120 mg/dL; ceruloplasmina sérica: 0.22-0.58 g/L; relação urinária cobre/creatinina < 50 mg/g).¹⁸⁻¹⁹

TRATAMENTO DO ACOMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS

- Acometimento ocular: inicialmente os pacientes apresentam fotofobia, que sem um tratamento específico pode evoluir para amaurose. O tratamento é com solução oftalmológica de cisteamina (1 gota em cada olho de hora em hora, enquanto acordado). As formulações aprovadas pelo FDA e EMA existentes são: solução a 0,44% e uma formulação em gel a 0,55%. No Brasil, pode ser utilizada uma solução manipulada de cisteamina a 0,5%. A formulação em gel permite 4 aplicações diárias (de manhã, na hora do almoço, à tarde e na hora do jantar) e pode ser transportada refrigerada, sem congelamento.²⁰

- Acometimento tireoidiano: iniciar a monitorização com cerca de 2 anos de idade, medindo-se o TSH e T4 livre a cada 6 meses. Na presença do hipotireoidismo, iniciar reposição de hormônio tireoidiano.

- Acometimento pancreático: por volta dos 5 anos de idade, os pacientes podem apresentar intolerância à glicose, mas, geralmente, a diabetes mellitus desenvolve-se a partir da segunda ou terceira década da vida. Monitorizar glicemia de jejum e hemoglobina glicada anualmente a partir de 5 anos de idade.

- Acometimento muscular: uma das complicações tardias mais graves que pode determinar dificuldade respiratória e de deglutição é a fraqueza muscular com atrofia generalizada, começando distalmente. Estudos demonstram que o uso de cisteamina retarda esse acometimento.³

Os demais acometimentos devem ser tratados de acordo com suas manifestações.

TRATAMENTO DA PROTEINÚRIA

O uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina tem sido preconizado por alguns autores como de agente antiproteinúrico; entretanto, esses pacientes apresentam tendência à hipovolemia, portanto há risco de piora da função glomerular.²¹ Em nossa experiência, o uso dessas drogas não traz benefícios, pois frequentemente é observado aumento da creatinina sérica.

REDUÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

Como pacientes com doença de depósito lisossomal, particularmente cistinose, apresentam aumento do

TABELA 2 INGESTÃO RECOMENDADA DE COBRE

Faixa etária	Ingestão dietética de referência* e ingestão diária máxima de cobre	
	Referência dietética tolerável	Limite superior
Adultos maiores de 19 anos	900 µg	10 mg
Mulheres grávidas	1000 µg	10 mg; 8 mg se ≤ 18 anos
Mulheres que amamentam	1300 µg	10 mg; 8 mg se ≤ 18 anos
Adolescentes de 14 a 18 anos	890 µg	8 mg
Crianças de 9 a 13 anos	700 µg	5 mg
Crianças de 4 a 8 anos	440 µg	3 mg
Crianças de 1 a 3 anos	340 µg	1 mg
Lactentes de 7 a 12 meses	220 µg**	Valor indisponível
Lactentes 0 a 6 meses	200 µg**	Valor indisponível

Fonte: Traduzido de Harvey et al., 2009.19. Notas: *Tolerância diária recomendada; ** Ingestão adequada, tolerância diária recomendada não está estabelecida.

estresse oxidativo, o uso de uma droga antioxidante traria benefícios. Conforme demonstrado em um estudo realizado no Instituto da Criança, o uso de Nacetilcisteína foi benéfico para diminuir o marcador de estresse oxidativo (substâncias reativas ao ácido-tiobarbitúrico - TBARS), e preservar a função renal glomerular em pacientes com cistinose.²² Propomos que essa droga seja empregada como coadjuvante no tratamento desses pacientes.

No Tabela 3 está demonstrado um instrumento utilizado para orientação quanto às medicações, o qual é preenchido juntamente com o cuidador e adaptado à rotina da família, considerando os seguintes itens:

a reposição eletrolítica e de álcali deve ser fracionada em 3 a 6 doses por dia;

não ofertar todas as reposições no mesmo horário, pois pode provocar vômitos;

os horários das medicações devem considerar particularidades como necessidade de jejum ou relação com alimentados ofertados simultaneamente;

a medicação deve ser ofertada por um ou no máximo dois cuidadores;

no caso de adolescentes, incentivar a autonomia em relação à administração dos medicamentos, porém é primordial a supervisão de um adulto.

CISTINOSE E DIÁLISE

O fato de pacientes com cistinose serem poliúricos e terem diurese significativa até estágios avançados de DRC os isenta de problemas de hipervolemia; assim,

o melhor método de diálise é peritoneal (DP), na qual preserva-se melhor a função renal residual.²³ Quando não for possível realizar DP e o paciente for submetido à hemodiálise, é importante que não haja grandes modificações de volume que possam promover perda de função renal residual e diminuição da diurese.

CISTINOSE E TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal (TxR) é a melhor forma de TRS na CN, pois, além da doença não recorrer no enxerto, o prognóstico é excelente.²⁴

Um estudo comparando pacientes transplantados com CN e transplantados por outras causas, pareados por idade, data do TxR, tipo de doador e local do TxR, mostrou maior sobrevida do enxerto nos pacientes com CN e não houve diferença na taxa de diabetes mellitus entre os dois grupos mesmo com o uso de corticoide e tacrolimus. Portanto, a recomendação é de manter o esquema padrão de imunossupressão e monitorar.²⁴

Como pacientes com cistinose frequentemente apresentam diurese residual significativa é grande a possibilidade de transplante preemptivo.

Em nossa experiência, o prognóstico do enxerto é excelente, porém, sem o tratamento específico, os pacientes apresentam grande porcentagem de comprometimentos extrarrenais.

ATENDIMENTO DA ENFERMAGEM

O sucesso do tratamento de crianças com cistinose e melhora da qualidade de vida dependem diretamente

TABELA 3 EXEMPLO DE PLANILHA A SER DADA AO PACIENTE E SEU CUIDADOR, ORIENTANDO QUANTO AOS HORÁRIOS DAS MEDICAÇÕES, DOSES E OBSERVAÇÕES

Medicações	Vitamina D (200 UI/ gotas)	Solução fosfatada 15 mg/mL	Cloreto de potássio 10%	Bicarbonato de sódio 10%	Cisteamine de liberação rápida (6 em 6h) 150 mg ou cisteamine de liberação lenta (12 em 12h)	Calcitriol 0,25 mcg	Levotiroxina 25 mcg
	5 gotas	10 mL	15 mL	20 mL	2 cps	1 cp	1 cp
Horário das medicações	6h	x	x	x			x
	7h				x	x	
	12h		x	x			
	13h				x	x	
	18h		x	x			
	19h				x	x	
	00h		x	x	x	x	

Fonte: Instituto da Criança HCFMUSP, 2018.

da adesão familiar. A família precisa estar esclarecida quanto à doença, das possíveis complicações e de sua importância em todo o processo. Deve ser assistida juntamente com a criança e saber que suas ações devem ir além da administração correta das medicações.

O enfermeiro tem ação diferenciada nos procedimentos ambulatoriais e de internação com os pacientes cistinóticos:

- ambulatorial: realização de medidas antropométricas, mensuração de sinais vitais, verificação da situação vacinal, coleta de exames laboratoriais, acompanhamento da adesão familiar, identificação do grau de compreensão do paciente e dos cuidadores acerca da doença e tratamento, aplicação de questionários de qualidade de vida;

- internação: anamnese detalhada especialmente sobre o motivo da internação, situação do tratamento, história familiar, situação vacinal; exame físico com atenção para a pele (turgor, temperatura, ressecamento, lesões), mucosas, edema, frequência e sons respiratórios, pressão arterial, frequência e ritmo cardíaco, alterações comportamentais, parestesias, fraqueza e tremores dos membros.

Também deve trabalhar com a família a questão de ingestão hídrica e administração das medicações, conscientizando sobre os problemas decorrentes da má adesão.

Quanto às orientações referentes à medicação específica (droga depletores dos estoques intralissosomais de cistina), o enfermeiro deve conhecer os dois tipos comerciais disponíveis e fazer as orientações de acordo com as recomendações do fabricante.

- Cisteamina de liberação rápida: pode ser ingerida com alimentos, inclusive leite, o que melhora a tolerância digestiva. Deve ser evitada a ingestão concomitante de alimentos ácidos.

- Cisteamina de liberação lenta: evitar comer 2 horas antes até 30 minutos depois; evitar laticínios até 1 hora após a administração. A cápsula pode ser ingerida intacta com água e os grânulos podem ser misturados a sucos cítricos ou geleia de frutas.

A enfermagem também atua diretamente nos cuidados de pacientes que evoluem para diálise, preferencialmente diálise peritoneal (DP), a qual pode ser realizada em casa, com máquinas automatizadas, contribuindo principalmente na educação familiar para a realização da terapia.

ATENDIMENTO NUTRICIONAL

O manejo nutricional na CN é feito de acordo com a aceitação alimentar, o estado nutricional e o estágio da doença renal.

O estágio inicial da doença (DRC estágio 1) é caracterizado por distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos pela SF. De acordo com a idade e com o estado nutricional, nessa etapa a orientação é de dieta geral normo a hipercalórica, normoproteica e adequada em micronutrientes, de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRIs).²⁵

Os pacientes geralmente são inapetentes pela influência da polidipsia e da polifarmácia e da intolerância gástrica característica da doença. Apresentam avidez por alimentos salgados e baixa aceitação de doces, o que dificulta o uso de suplementos alimentares, pois a maioria tem sabor doce. Assim, aumentamos a densidade calórica acrescentando gorduras insaturadas, carboidratos complexos e proteínas nas preparações diárias. Outra estratégia é o uso de alimentos com sabores picantes e azedos, preferência desses pacientes, como limão e pimenta.

Quando a alimentação oral não atende à necessidade nutricional do paciente, a terapia enteral é indicada. Como a baixa aceitação alimentar persiste durante a primeira década da vida, a gastrostomia pode ser mantida neste período e também facilita a administração de medicamentos.²⁶ A terapia nutricional deve ser individualizada, com definição de horários, escolha da dieta enteral, volume e tempo de infusão de acordo com a tolerância do paciente. A necessidade calórica e proteica é calculada de acordo com as DRIs.

A deficiência de crescimento nos pacientes com CN é, geralmente, maior comparada a outras nefropatias, por isso o tratamento nutricional visa otimizar o ganho pômbero-estatural.²⁷ Entretanto, muitas vezes necessita de acompanhamento com endocrinologista para definir a necessidade de uso de hormônio de crescimento.

A ingestão hídrica é livre, exceto quando há redução da diurese. É importante evitar a oferta imediatamente antes, durante e imediatamente após as refeições, para minimizar a recusa alimentar e evitar episódios de vômito.

A avaliação da alimentação é realizada por meio de instrumentos quanti e qualitativos, como o questionário de frequência alimentar, registro alimentar,

recordatório alimentar de 24 horas ou recordatório alimentar habitual. Também é importante avaliar questões gastrointestinais, pois pacientes com CN tendem a apresentar quadros de dor e distensão abdominal, náuseas, vômitos, constipação intestinal e/ou diarreia.²⁸

Dessa forma, é fundamental entender a rotina do paciente, horários dos medicamentos e do sono, ingestão hídrica, preferências alimentares para estabelecer um plano individualizado.

A avaliação antropométrica deve ser completa e as medidas, padronizadas, e feitas com equipamentos calibrados. As medidas utilizadas são peso, estatura, perímetro cefálico, dobras e circunferências.²⁹ Para a verificação do peso, a criança deve estar despida e descalça, e deve ser evitada a oferta de líquidos imediatamente antes da pesagem. Para aferição da estatura, a criança deve estar descalça e sem adornos na cabeça, é possível utilizar o estadiômetro horizontal ou de parede, de acordo com a idade do paciente.²⁹ Para pacientes menores de um metro, é usado o estadiômetro horizontal, mesmo para aqueles maiores de 2 anos, pois, pela deformidade óssea, essa metodologia permite uma avaliação mais fidedigna. Com os dados de peso e estatura é possível avaliar os índices: Peso para a Estatura, Estatura para a Idade, Peso para a Idade e Índice de Massa Corporal (IMC) para a idade, com avaliação de percentis ou z-score de acordo com o preconizado pela Organização Mundial da

Saúde.³⁰ O cálculo é realizado por meio dos *softwares* Anthro e Anthro Plus.

A avaliação de dobras e circunferências é fundamental para a avaliação da composição corporal. As principais medidas utilizadas são: circunferência do braço e dobra cutânea tricúspita, usando a referência de Frisancho.³¹

A doença evolui para DRCT, e por isso é importante que o nutricionista esteja integrado com a equipe multidisciplinar para identificar o momento ideal da mudança no manejo dietético.

A adequação do consumo proteico deve ser iniciada a partir do diagnóstico de DRC 2. Além do ajuste proteico, a avaliação da oferta calórica total é indispensável, para que a relação calorias proteicas *versus* não proteicas esteja adequada, evitando o catabolismo e proporcionando um melhor balanço nitrogenado. No Instituto da Criança, o cálculo de necessidade calórica é de acordo com as DRIs, e a necessidade proteica é definida de acordo com o valor energético total, que considera sexo e idade (Tabelas 4 e 5). Nessa fase, muitas vezes são utilizados módulos de carboidratos ou lipídeos para melhor oferta de calorias não proteicas.

Os pacientes com CN têm perdas eletrolíticas e recebem reposição mesmo após o diagnóstico de DRC, por isso a maioria deles não tem indicação de dieta pobre em potássio e fósforo, e hipossódica, a menos que esteja em estágio avançado de DRC e esses parâmetros estejam alterados.

TABELA 4 PROTOCOLO DE OFERTA PROTEICA E CALÓRICA PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA NO TRATAMENTO CONSERVADOR

Estágio	Tratamento Conservador			
	1-3 anos	4-6 anos	7-10 anos	11-18 anos
I e II	20% VET	Adequada para a idade (sem excessos)	Adequada para a idade (sem excessos)	Adequada para a idade (sem excessos)
III	15 a 20% VET	15 a 20% VET	20 a 25% VET	20 a 25% VET
IV e V	10 a 15% VET	10 a 15% VET	15 a 20 % VET	15 a 20% VET

Fonte: Instituto da Criança HCFMUSP, 2018. Nota: VET = valor energético total

TABELA 5 PROTOCOLO DE OFERTA PROTEICA E CALÓRICA PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA NO TRATAMENTO DIALÍTICO

Estágio	Hemodialise			
	1-3 anos	4-6 anos	7-10 anos	11-18 anos
IV e V	20%	20 a 25%	25%	25%
Estágio	Diálise Peritoneal			
	1-3 anos	4-6 anos	7-10 anos	11-18 anos
IV e V	15% VET (em média 3 a 3,5g/kg/dia)	15 a 20% VET	20 a 25% VET	25% VET

Fonte: Instituto da Criança HCFMUSP, 2018. Nota: VET = valor energético total

A restrição de sódio, comumente indicada por profissionais que trabalham com DRC, pode piorar a função renal desses pacientes caso ainda haja perda significativa de sódio. O mesmo vale para os outros eletrólitos.

ATENDIMENTO PSICOLÓGICO

Com os avanços nos tratamentos para doenças crônicas, os profissionais de saúde se deparam cada vez mais com o atendimento a crianças com patologias graves e de longa evolução. A CN é um exemplo paradigmático dessa nova realidade.

O diagnóstico de uma doença crônica gera um impacto. Trata-se de uma contingência traumática de vida que mexe com as expectativas preexistentes.

O desejo de ter um filho implica um mecanismo de idealização da criança. Já na gestação, há uma construção imaginária de um lugar para esse filho, na medida em que ele poderá ser ou realizar tudo aquilo em que pensamos ter fracassado. Sigmund Freud usava o termo: “His majesty the baby” para expressar esse lugar privilegiado dado ao bebê pelos pais.³²

O adoecimento de um filho provoca um abalo nessas fantasias. Os conflitos internos dessa vivência dolorosa disparam mecanismos de defesa nos pais, que podem tentar, por exemplo, atribuir ao parceiro a culpa pela transmissão da doença, e por isso muitas vezes ocorre a separação do casal. Por ser uma doença genética, a CN acirra nos pais a culpa de terem falhado em sua capacidade de gerar um filho saudável.

Também pode abalar as condições financeiras da família, pois a mãe pode precisar parar de trabalhar para cuidar da criança. A rotina implacável de horários de medicações, especialmente no início, faz a vida da mãe girar apenas em torno do filho, e ela acaba abdicando de seus projetos pessoais, além de ter sua atenção cobrada pelo marido e os outros filhos.

O bebê que não cresce e não ganha peso, a peregrinação em médicos e as dificuldades em obter um diagnóstico repercutem na construção de vínculo entre mãe e bebê, com riscos para a boa organização psíquica da criança.

Na adaptação à doença crônica, a família pode exercer superproteção ansiosa sobre a criança, rejeição, denegação, onipotência ou, então, aceitação tolerante e realista.³³ As crianças podem apresentar, no decorrer do tempo, uma posição de dependência passiva, rebeldia e oposição às orientações médicas ou, na melhor das hipóteses, aceitação realista de sua condição.³⁴

A equipe multidisciplinar do ICr iniciou a realização de grupos com pais de crianças cistinóticas nos dias de consulta ambulatorial. Nesses grupos, os pais falam de suas vivências e angústias em relação à doença dos filhos. Esse dispositivo mostrou-se um instrumento privilegiado para a aproximação entre pais e equipe e entre os próprios pais, criando uma rede de cumplicidade e parceria na busca de resolução dos impasses ligados à doença. Além dos grupos, o psicólogo atende particularmente a demandas espontâneas dos pacientes e/ou famílias ou quando requisitado pela equipe multidisciplinar.

O atendimento a essas famílias tem nos ensinado que o acolhimento das suas angústias e a confiança que se estabelece com a equipe são elementos essenciais para o longo e árduo tratamento.

ATENDIMENTO DO SERVIÇO SOCIAL

O trabalho do Serviço Social está centrado na identificação de problemas de ordem social, econômica e estrutural que interferem no acesso e aderência ao tratamento. A doença é a causadora de limitações e alterações de impacto na vida do paciente e de seus familiares. Situações que manifestam sentimentos de dor, sofrimento, perda e fragilidade.³⁵

Durante a entrevista social, são identificados dados como: estrutura familiar, avaliação socioeconômica, condições de habitação e recursos sociais, que fornecem elementos que permitem conhecer as condições iniciais de enfrentamento da doença e desenvolver estratégias na busca do fortalecimento desses sujeitos.

Como nossa instituição tem sido considerada centro de referência para o tratamento de cistinose na infância, geralmente a família chega aflita ao hospital com a confirmação do diagnóstico e expectativa da vida futura. Nessa nova situação, a família precisa se reorganizar e se adaptar.

Observamos que os pacientes apresentam dificuldades em frequentar a escola, por motivos como: consultas frequentes, internações, exames, alguma limitação ou mesmo insegurança da família em permitir o convívio com outras crianças e os cuidados oferecidos no local.

No Brasil, orientamos e encaminhamos as famílias que estão em situação de vulnerabilidade social para recursos/benefícios assistenciais como suporte ao tratamento, porém encontramos dificuldades em relação à efetividade das políticas públicas. Trabalhamos em

busca de auxílio quanto a facilidades como transporte público gratuito, hospedagem, alimentação, auxílio financeiro às crianças com deficiência, judicialização para aquisição de medicamentos de alto custo, e para a garantia dos direitos assegurados nas políticas de Atenção e Proteção à Criança e ao Adolescente - Constituição Federal (Brasília, 1988); Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei nº 8.069/1990) e o próprio Sistema Único de Saúde (Lei nº 8.080/1990).

Em situação de risco dos pacientes e esgotadas todas as abordagens e as intervenções possíveis com as famílias relacionadas à adesão ao tratamento, fazemos encaminhamento para seguimento judicial.

DISCUSSÃO

No Brasil, além do problema da falta de dados epidemiológicos precisos, a doença é, provavelmente, subdiagnosticada, existindo poucos estudos a respeito, entre os quais ressaltamos um estudo multicêntrico realizado no período de 1999 a 2008 com o objetivo de fazer uma avaliação demográfica da cistinose, especialmente sobre seu acometimento renal, manifestações extrarrenais e na sua evolução com o tratamento específico.⁵ Nesse estudo foram identificados 102 casos.

Nossos dados atuais mostram cerca de 140 pacientes com cistinose no Brasil, porém é apenas uma estimativa baseada em registro interno, incluindo pacientes seguidos no nosso serviço, casos de pacientes que vieram para diagnóstico e retornaram ao serviço de origem e casos comunicados por colegas.

Nos dias atuais, ainda se observa uma carência de profissionais capacitados para diagnosticar e tratar pacientes portadores de cistinose.

Pelas próprias características da doença, crônica e sistêmica, na qual há necessidade diária de muitos medicamentos, deve ser dada uma atenção especial ao paciente e aos cuidadores.

Neste estudo, os autores propõem uma abordagem multidisciplinar no atendimento a esses doentes e relatam sua experiência propondo ferramentas objetivas para esse atendimento. Nesta abordagem estão incluídos o atendimento médico, da enfermagem, da nutricionista, da assistente social e da psicóloga, obtendo-se assim uma ampla avaliação do paciente e de sua família.

Em relação ao atendimento médico, a consulta inclui vários itens e necessita de pelo menos 40 minutos. Observa-se na maioria dos casos grande dificuldade, principalmente em relação ao entendimento

da doença e da posologia das medicações. Após o término da consulta com cada especialista, devem ser revisadas as condutas e sempre arguir o paciente e cuidador sobre dúvidas.

CONCLUSÃO

O atendimento de pacientes com doenças graves e crônicas necessita de uma abordagem multidisciplinar, o que ocorre na cistinose, doença sistêmica, grave e progressiva, que demanda uma série de cuidados. Nossa experiência com esse tipo de abordagem tem demonstrado melhora na aderência ao tratamento e qualidade de vida, destacando-se instrumentos como realização do grupo de pais, visita domiciliar, orientação específica das medicações e reuniões da equipe como fatores diferenciais para a excelência do tratamento.

REFERÊNCIAS

- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347:111-21.
- Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998;18:319-24.
- Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:51-9.
- Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2459-67.
- Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. *Nephron Clin Pract* 2010;114:c12-8.
- Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012;81:179-89.
- Napolitano G, L Johnson JL, He J, Rocca CJ, Monfregola J, Pestonjamas K, et al. Impairment of chaperone-mediated autophagy leads to selective lysosomal degradation defects in the lysosomal storage disease cystinosis. *EMBO Mol Med* 2015;7:158-74.
- Vaisbich MH, Pache de Faria Guimaraes L, Shimizu MH, Seguro AC. Oxidative stress in cystinosis patients. *Nephron Extra* 2011;1:73-7.
- Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer F, Vara J, Santos F, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:475-80.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al.; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
- Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, et al.; Conference Participants. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89:1192-203.

12. Haycock GB, Al-Dahhan J, Mak RH, Chantler C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Arch Dis Child* 1982;57:934-9.
13. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1112-20.
14. Gertsman I, Johnson WS, Nishikawa C, Gangoiti JA, Holmes B, Barshop BA. Diagnosis and Monitoring of Cystinosis Using Immunomagnetically Purified Granulocytes. *Clin Chem* 2016;62:766-72.
15. Dohil R, Fidler M, Barshop B, Newbury R, Sellers Z, Deutsch R, et al. Esomeprazole therapy for gastric acid hypersecretion in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1786-93.
16. Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr* 2011;159:1004-11.
17. Ellingsen D, Horn N, Aaseth J. Copper. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, Friberg L, eds. *Handbook on the Toxicology of Metals*. San Diego: Academic Press; 2007. p. 529-46.
18. Besouw MTP, Schneider J, Janssen MC, Greco M, Emma F, Cornelissen EA, et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *J Pediatr* 2013;163:754-60.
19. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:2009S-2024S.
20. Labbé, Baudouin C, Deschênes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab* 2014;111:314-20.
21. Levtchenko E, Blom H, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L. ACE inhibitorenalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. *Clin Nephrol* 2003;60:386-9.
22. Pache de Faria Guimaraes L, Seguro AC, Shimizu MH, Lopes Neri LA, Sumita NM, de Bragança AC, et al. N-acetyl-cysteine is associated to renal function improvement in patients with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1097-102.
23. Silva CAB, Barreto FC, Vaisbich MH, Vieira Neto OM. Rare Renal Diseases and Renal Replacement Therapy: What We Know Now. In: Moura Neto JA, ed. *Renal Replacement Therapy: Controversies and Future Trends*. New York: Nova Science; 2018. p. 301-16.
24. Cohen C, Charbit M, Chadefaux-Vekemans B, Giral M, Garrigue V, Kessler M, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:90.
25. Institute of Medicine - Dietary Reference Intake, 2002.
26. Coleman JE, Watson AR. Gastrostomy buttons for nutritional support in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:833-6.
27. Besouw M, Levtchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr* 2010;62:307-14.
28. Elenberg E, Norling LL, Kleinman RE, Ingelfinger JR. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:365-70.
29. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento científico de Nutrologia. Avaliação Nutricional da criança e do adolescente: Manual de Orientação [Internet] [acesso 2018 Jun 2]. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf>
30. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
31. Frisancho AR. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990.
32. Sigmund F. Sobre o narcisismo, uma introdução. In: edição Standard brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud. Rio de Janeiro: Imago; 1976. p. 189.
33. Barros VPMF. Doença crônica e implicação no tratamento. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y, orgs. *Pediatria Básica*. Tomo 1 - Pediatria Geral e Neonatal. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 792-3.
34. Duarte R. O adoecimento grave e agudo e seus efeitos no sujeito. In: Polanczyk G, Lamberte MT, orgs. *Psiquiatria da infância e adolescência*. São Paulo: Manole; 2012. p. 317-24.
35. Centenaro GA. A intervenção do serviço social ao paciente renal crônico e sua família. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010;15:1881-5.