



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB

CAMPUS GAMA – FGA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**TRATAMENTOS INOVADORES DA FIBROSE CÍSTICA (FC): UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

RAFAEL HENRIQUE SANTOS DE BRITO

ORIENTADOR: DR. RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
FACULDADE UNB GAMA – FGA



**TRATAMENTOS INOVADORES DA FIBROSE CÍSTICA (FC): UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

RAFAEL HENRIQUE SANTOS DE BRITO

ORIENTADOR: DR. RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM

**DISSERTAÇÃO PARA QUALIFICAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA**

PUBLICAÇÃO: 157A/2022

BRASÍLIA/DF, NOVEMBRO DE 2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB
FACULDADE UNB GAMA - FGA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

TRATAMENTOS INOVADORES DA FIBROSE CÍSTICA (FC): UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.

RAFAEL HENRIQUE SANTOS DE BRITO

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

Apresentada para:

Dr. Ronni Geraldo Gomes de Amorim (UnB)
(Orientador/Presidente)

Dra. Vera Regina Fernandes da Silva Marães (UnB)
(Membro interno)

Dr. Marcos de Vasconcelos Carneiro (UCB)
(Examinador externo/suplente)

BRASÍLIA/DF, NOVEMBRO DE 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

BRITO, RAFAEL HENRIQUE SANTOS DE

Tratamentos inovadores da fibrose cística (FC): uma revisão sistemática

[Distrito Federal], 2022.

69p., 210 x 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2022).

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. Fibrose Cística | 2. Qualidade de vida |
| 3. Exacerbações pulmonares | 3. Novos medicamentos |
| I FGA UnB | II Tratamentos inovadores da fibrose cística (FC): uma revisão sistemática |

REFERÊNCIA

Brito, Rafael Henrique Santos de (2022). Tratamentos inovadores da fibrose cística (FC): uma revisão sistemática. Dissertação de mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação 157A/2022, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 69 p.

CESSÃO DE DIREITOS

Autor: Rafael Henrique Santos de Brito

Título: Tratamentos inovadores da fibrose cística (FC): uma revisão sistemática

Grau: Mestre

Ano: 2022

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender essas cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

rh.brito30@gmail.com

Brasília, DF – Brasil

RESUMO

A Fibrose Cística é uma doença autossômico-recessiva e multissistêmica, resultante de mutações no sétimo cromossomo humano na posição 7q13, variantes patogênicas em ambos os alelos do gene Regulador de Condutância Transmembranar de Fibrose Cística (CFTR) que codifica uma proteína de mesmo nome, responsável por codificar a proteína reguladora da condutância transmembrana de cloro, causando disfunções de desregulação dos níveis eletrolíticos das células do corpo, muitas vezes considerada uma doença severa que muito impacta o sistema respiratório. Nesse contexto, o objetivo é estudar o quadro atual do tratamento dessa enfermidade e as condições para a melhorias da qualidade de vida diária dos pacientes tratados com o moduladores da disfunção do CFTR. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica exploratória seguida de revisão sistemática guiada pela estratégia PICO, acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes, traduzido como Desfecho. Conclui-se que os medicamentos moduladores da CFTR (ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor), administrados em monoterapia ou em combinação, estão a revolucionar o tratamento da FC. Embora não sejam curativas, essas terapias já representam perspectivas de prolongamento e aumento da qualidade de vida da população portadora da FC, reduzindo principalmente o número de exacerbações pulmonares.

Palavras-chave: fibrose cística, diagnóstico, qualidade de vida, tratamentos e medicamentos inovadores.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is an autosomal-recessive and multisystem disease, resulting from mutations in the seventh human chromosome at position 7q13, pathogenic variants in both alleles of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene, which encodes a protein of the same name, responsible for because it encodes the protein that regulates the transmembrane conductance of chlorine, causing dysregulation of electrolyte levels in body cells, often considered a severe disease that greatly impacts the respiratory system. In this context, the objective is to study the current status of the treatment of this disease and the conditions for improving the daily quality of life of patients treated with CFTR dysfunction modulators. Therefore, an exploratory bibliographical review was carried out followed by a systematic review guided by the PICO strategy, an acronym for Patient, Intervention, Comparison and Outcomes, translated as Outcome. It is concluded that CFTR-modulating drugs (ivacaftor, lumacaftor and tezacaftor), administered as monotherapy or in combination, are revolutionizing CF treatment. Although they are not curative, these therapies already represent prospects for prolonging and increasing the quality of life of the population with CF, mainly reducing the number of pulmonary exacerbations.

Keywords: cystic fibrosis, diagnosis, quality of life, treatments, innovative drugs.

Acho que o segredo de vencer na vida talvez seja
compreender sua dor de agora.
Ninguém nasceu no topo da montanha e a escalada
sempre vai ser árdua
Só aquele que resistir o processo vai ter direito à vista
mais fantástica

DuckJay

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio de várias pessoas. Em primeiro lugar a minha mãe, Maria da Graça Santos de Brito, pelo empenho, determinação e muito trabalho para formar os três filhos sozinha.

Minha esposa Raquel Brito, pelo amor e apoio, nessa caminhada juntos e jamais poderei retribuir tudo o que você já fez por mim, mas você terá sempre a minha eterna gratidão, sempre visando o futuro da nossa família.

Minhas irmãs Andréa e Nádia por sempre estarem ao meu lado. E meus filhos de coração Luiz Miguel e Letícia Brito.

Ao professor doutor Ronni Geraldo Gomes de Amorim, pelo apoio e acima de tudo a confiança que esse trabalho era possível, de ser realizado.

Ao professor doutor José Felício da Silva o primeiro a me indicar o caminho dessa formação acadêmica e por acreditar em mim, desde o início.

Ao professor doutor Sergio Ricardo Menezes Mateus, por incontáveis horas de mentoria e conselhos.

A Farmacêutica e colega de trabalho Gabriela Gonçalves da Silva, pela colaboração para execução dessa dissertação.

LISTA DE SIGLAS

CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	Cysticfibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	European Medicines Agency
FC	Fibrose Cística
FDA	Food and Drug Administration
GBEFC	Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
MBE	Medicina Baseada em Evidências
NPD	Nasal Potential Difference
PBE	Prática Baseada em Evidências
PICO	Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes
PTC	Premature Termination Códon
TIR	Tripsina Imunorreativa
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado

SUMÁRIO

1.	Apresentação.....	12
2.	Introdução.....	13
2.1	Problema de Pesquisa	14
2.2	Objetivos	14
2.3	Justificativa.....	14
2.4	Material e métodos.....	15
3.	Aspectos epidemiológicos, fisiológicos e patológicos da FC	18
3.1	Aspectos epidemiológicos da Fibrose Cística	18
3.2	Particularidades intracelulares da FC.....	21
3.3	Fisiologia e Patologia da FC nos sistemas pulmonares	25
4	- O Diagnóstico da FC e as Terapêuticas Tradicionais.....	29
4.1	- Algoritmo de diagnóstico da FC	29
4.2	- O comprometimento pulmonar e as terapias tradicionais	34
4.3	- A fisioterapia no tratamento da FC.....	37
4.4	Melhoria da qualidade de vida dos pacientes	39
5	Novos tratamentos com moduladores da disfunção da CFTR.....	42
5.1	Procedimentos e instrumentos.....	42
5.2	Resultados	43
5.3	Discussões.....	50
6.	Considerações Finais	59
	Referências.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Como a fibrose cística é herdada?	228
Figura 2. Incidência da fibrose cística pelo mundo	19
Figura 3. Localização da mutação $\Delta F508$ ou F508del	22
Figura 4. Categorias de mutações do gene CFTR	24
Figura 5. Vias aéreas afetadas pela fibrose cística	26
Figura 6. Algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado no Brasil.	32
Figura 7: Campanha do Dia Nacional de Conscientização sobre a FC	37
Figura 8: Fluxograma de pesquisa bibliográfica sistemática, com aplicação de critérios de inclusão e exclusão	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tendências em número de pacientes com FC, 1986-2009	19
Gráfico 2. Expectativa de vida de pacientes com FC, 1985 - 2005	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valores de referência do teste do suor.	30
Quadro 2. Métodos para detecção de mutações no gene CFTR frequentemente utilizados na Europa.	33
Quadro 3. Informações dos artigos selecionados para revisão bibliográfica sistemática	44

1. APRESENTAÇÃO

A presente Dissertação, ora apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, campus Gama – FGA, serve à finalização de pesquisa de mestrado, cujo tema foi a Fibrose Cística (FC). Trata-se de uma overview de revisões bibliográficas, que compila evidências de múltiplas revisões sistemáticas em um único documento, acessível e útil, que pode auxiliar os decisores de saúde na elaboração de políticas, implantação de ações e tratamentos de saúde (CCS, 2022).

O texto está organizado em Introdução, contendo a indicação preliminar do tema, o problema de pesquisa, objetivo geral e específicos, justificativa, além de Material e Métodos empregados na pesquisa, além de três capítulos, na sequência descritos:

Os dois primeiros capítulos tratam de revisão bibliográfica exploratória. O primeiro, chamado Aspectos epidemiológicos, fisiológicos e patológicos da FC, identifica os efeitos da doença no comprometimento da função respiratória. O segundo capítulo, Diagnóstico e as terapêuticas tradicionais destaca a evolução dos tratamentos mais praticados, geralmente associados à resolução dos sintomas e à correção de disfunções orgânicas que prolongam a vida dos pacientes.

Já o último capítulo, Novos tratamentos com moduladores da disfunção da CFTR traz em pesquisa bibliográfica de abordagem sistemática, resultados e avanços obtidos na melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados com essas novas terapias e medicamentos.

Ao final, as Considerações finais apresenta os resultados e as conclusões da pesquisa, as limitações, aplicações do trabalho e possíveis desdobramentos.

2. INTRODUÇÃO

De forma geral, a FC é uma doença autossômico-recessiva e multissistêmica, e que afeta milhares de pessoas em todo o mundo (FARRELL, 2008), resultante de mutações no sétimo cromossomo humano na posição 7q13. Esse gene é quem define o funcionamento de uma proteína CFTR - Cysticfibrosis Transmembrane Conductance Regulator, que é a reguladora do canal de cloro presente nas células epiteliais de muitos órgãos e cujo principal papel é funcionar como um canal de transporte das substâncias que definem o equilíbrio eletrolítico da célula (FIRMIDA; LOPES, 2011), o gene defeituoso causador da FC acarreta a disfunção de uma proteína CFTR, um canal de ânion cloreto de ligação de adenosina trifosfato que funciona, localizada na membrana apical das células epiteliais (IKUMA; WELSH, 2000).

Seu mau funcionamento determina disfunções nos níveis eletrolíticos das células do corpo (BEPARI et al., 2015; SILVA FILHO; VERGARA; LUDWIG NETO, 2019). Com isso, ocorrerá, dentre outras complicações, a perda de sais pelo suor de maneira excessiva e também desidratação das secreções, tornando-as espessas, obstruindo, por exemplo, os brônquios, bronquíolos e outros ductos do organismo. Além disso, as secreções infectadas contêm citocinas e proteases que, em última forma, destroem o tecido pulmonar (VERONESI; SCORTEGAGNA, 2011, p.192).

Considerada uma doença severa que comumente impacta os sistemas respiratório e digestivo, é mais comum em populações descendentes de povos europeus e que sofreram pouca miscigenação. Nas últimas décadas, progressos em diagnóstico e nas terapias têm alargado a expectativa de vida dos pacientes, entretanto, isso tem trazido desafios no sentido de melhorar a qualidade de vida dos adultos. Novos medicamentos à base de moduladores da disfunção da CFTR têm atuado na redução do número de exacerbações pulmonares e são uma promessa de avanço nesse sentido.

2.1 Problema de Pesquisa

Considerando que a FC pode atingir diferentes órgãos do corpo, sendo o pulmão um dos órgãos com maior prevalência, ocorrendo o comprometimento e de exacerbações das vias respiratórias (REIS; DAMACENO, 1998), a pergunta que se apresenta é: qual o impacto das novas terapias na prorrogação da vida com qualidade dos pacientes de Fibrose Cística?

2.2 Objetivos

2.2.1 Geral

Considerando que a fibrose cística (FC) é uma doença genética rara, crônica, que ataca principalmente os pulmões dos pacientes, incapacitando-os de maneira progressiva, a pesquisa possui como objetivo geral: Estudar o quadro atual de tratamento da doença e as condições de vida dos pacientes tratados com moduladores da disfunção da CFTR.

2.2.2 Específicos

- Compreender os aspectos epidemiológicos, fisiológicos e patológicos da FC, desde o seu descobrimento até os dias atuais;
- Avaliar os níveis de comprometimento das funções respiratórias decorrentes da FC;
- Apresentar os diferentes tipos de diagnóstico da FC;
- Relatar os novos tratamentos que utilizam e moduladores da disfunção da CFTR, incluindo a qualidade de vida proporcionada por eles.

2.3 Justificativa

Como dito, o aumento das taxas de sobrevivência dos pacientes com FC é devido ao progresso clínico em retardar a progressão da doença. Isso tem ocorrido com

terapias sintomáticas, entre elas, as novas terapias com moduladores alternativos dos canais/transportadores da CFTR (PINTO et al., 2021).

Ainda assim, apesar dos progressos observados, os indivíduos portadores da FC ainda desenvolvem várias complicações crônicas nos pulmões e outros órgãos. Nesse sentido, faz-se oportuna uma investigação sobre o comportamento da doença na última década, registrando-se sistematicamente o surgimento e os mecanismos de atuação dos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro.

Do ponto de vista acadêmico, a pesquisa apoia a consolidação do conhecimento existente sobre o tema, e que eventualmente, tenha sido tratado de maneira isolada.

2.4 Material e métodos

Segundo Fachin (2001, p.29-30) o método é um instrumento do conhecimento que proporciona aos pesquisadores, em qualquer área de sua formação, orientação geral para planejar uma pesquisa, o que prescinde a escolha de procedimentos sistemáticos, que começa na escolha do objeto e culmina com a interpretação dos resultados, não sendo raro, segundo a autora, pode-se optar por diferentes métodos coerentes, até que se chegue à demonstração dos resultados.

Considerando-se que embora haja alguma garantia de objetividade e objetivação do conhecimento científico, o método não resulta de mero instrumento de aplicabilidade, daí que, cada pesquisa deve traçar seu próprio método ou escolher o de maior importância dentro de um determinado contexto, resultando em um meio para se chegar aos conhecimentos (FACHIN, 2001, p.3). No presente estudo, para a construção da pergunta de pesquisa e dos objetivos, foi utilizada a estratégia PICO e como meio preferencial para a aproximação dos conceitos essenciais e das informações e técnicas, lançou-se mão da pesquisa bibliográfica.

Baseados no chamado paradigma da Medicina Baseada em Evidências (MBE) e na Prática Baseada em Evidências (PBE), movimentos que visam reduzir as incertezas para a tomada de decisão (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013, p.38), surgiram metodologias e processos para a identificação de evidências de que um certo tratamento, ou meio diagnóstico, é efetivo (YOUNG, 2002). A estratégia PICO, acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes, traduzido

como Desfecho (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007) é um exemplo relevante dessas metodologias.

Segundo Cruz e Pimenta (2005), a evidência é a constatação de uma verdade, e nesse sentido, a evidência científica representa uma prova de que um determinado conhecimento é verdadeiro ou falso, sendo obtida por meio de pesquisa prévia, conduzida dentro dos preceitos científicos tais como: a identificação de um problema clínico, a formulação de uma questão clínica relevante e específica, busca e avaliação das evidências disponíveis.

Nesse contexto, a pesquisa indica como Paciente (P), o grupo de pessoas com fibrose cística e que possuem a função respiratória comprometida, eliminando-se do objeto estudado, todo o universo de complicações relacionadas aos demais sistemas fisiológicos, ainda que eles sejam citados oportunamente, para informação e comparação.

Como Intervenção (I), não obstante às terapêuticas tradicionais para as chamadas exacerbações pulmonares, essencialmente, pelo uso de antibióticos e mucolíticos, a pesquisa concentra-se no estudo dos tratamentos com moduladores da disfunção da CFTR, considerados inovadores e promissores no tratamento da FC. É nesse sentido que surge o parâmetro de Comparação (C), ou seja, a exposição das vantagens e desvantagens dos tratamentos convencionais relacionados aos inovadores.

Por fim, como Desfecho ou outcomes (O), destaca-se os avanços proporcionados pelas novas terapias e o quanto isso pode representar em avanço dos níveis de qualidade de vida aos pacientes tratados. É então que foi possível elaborar a pergunta de pesquisa: qual o impacto das novas terapias na prorrogação da vida com qualidade dos pacientes de Fibrose Cística?

Quanto à pesquisa bibliográfica, uma primeira aproximação do objeto foi realizada por meio da busca de artigos científicos em plataformas agregadoras e de busca, tais como o Pubmed, a Scielo, o Portal de Periódicos da Capes e o Google Acadêmico, considerando os artigos publicados a qualquer momento, em inglês e português. Essa pesquisa deu origem aos capítulos 3 e 4 da dissertação, já previamente apresentados, sendo que as buscas foram realizadas a partir da utilização das palavras-chave: fibrose cística, exacerbações pulmonares, diagnóstico, terapias, considerando-se artigos, teses e dissertações. De caráter exploratório, esse primeiro levantamento bibliográfico tem êxito essencialmente para

criar familiaridade com o problema, aprimorar as ideias e dar vazão à descoberta de intuições, funcionando como fontes de dados preliminares.

Por outro lado, quando se ocupa do estudo dos tratamentos com moduladores da disfunção da CFTR, a opção para se obter evidências científicas é a revisão sistemática. Amplamente utilizada em pesquisas na medicina, psicologia e ciências sociais (CONFORTO; AMARAL; SILVA, 2011), representa a utilização de método padronizado para sintetizar os dados de múltiplos estudos primários. Com ela é possível obter mais rigor e mais confiabilidade nos dados e conclusões, baseada na aplicação de métodos que reduzam os erros e minimizem o viés do pesquisador.

Igualmente, a revisão bibliográfica sistemática pode auxiliar na identificação de lacunas, mas que não foram identificadas na primeira na revisão bibliográfica devido à relativa superficialidade daquele levantamento (CONFORTO; AMARAL; SILVA, 2011). A busca dos trabalhos foi realizada a partir das mesmas plataformas digitais: Google Acadêmico, o Portal de Periódicos da Capes, o Scielo e o Pubmed, sendo que para inclusão serão utilizadas as palavras-chave: fibrose cística, diagnóstico, qualidade de vida, tratamentos não convencionais, medicamentos, moduladores, disfunção da CFTR, além de seus equivalentes em língua estrangeira. Também serão aplicados os critérios de exclusão de artigos: artigos fora do tema, que por alguma razão furam a busca do algoritmo. Outro critério de exclusão previamente definido é o ano de publicação do trabalho: os últimos dez anos, entre 2012 e 2022.

Sobre a interpretação dos dados, a opção é pela integração das informações por meio da triangulação concomitante, quando, segundo Creswell e Clark (2013), o pesquisador coleta e analisa de modo persuasivo e rigoroso os dados, tendo por base as questões de pesquisa. A partir daí, ele integra ou vincula essas duas formas de dados concomitantemente, combinando-os de modo sequencial, fazendo um construir o outro ou incorporando um no outro em um único estudo, de acordo com visões de mundo filosóficas e lentes teóricas (CRESWELL; CLARK, 2013, p. 22), como sugerem Santos et al. (2017), sempre com o objetivo maior de extrair sentido da maneira mais ampla possível. Para Leite et al. (2021, p.7), filosófica e metodologicamente, esse método se embasa no pragmatismo, a admitir uma multiplicidade de perspectivas, premissas teóricas, tradições metodológicas, técnicas de coleta e análise.

3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS DA FC

3.1 Aspectos epidemiológicos da Fibrose Cística

Como se trata de uma doença de origem genética autossômica recessiva, é necessário que o gene causador da FC seja herdado de ambos genitores. Caso possuam o gene, eles gerarão novos indivíduos portadores da FC (25%) e indivíduos saudáveis (25%), na proporção total de 50% e também novos indivíduos carreadores saudáveis, que apresentam apenas um gene causador da doença, na mesma proporção de 50% (CASTRO; FIRMIDA, 2011), como exemplificado na Figura 1 seguinte:



Figura 1: Como a fibrose cística é herdada? Fonte: <https://www.biologianet.com/doencas/fibrose-cistica.htm>

Avanços no diagnóstico e tratamento da FC ocorridos nas últimas décadas mudaram o cenário da doença. No Brasil, um programa de triagem neonatal em centros de referência distribuídos na maior parte dos estados tem ajudado a identificar desde muito cedo o diagnóstico, distinguindo as formas atípicas de expressão fenotípica dos casos mais leves, levando o Brasil ao nível do aumento

global da expectativa e da qualidade de vida (ONG; RAMSEY, 2015; ATHANAZIO et al., 2017).

Sobre os aspectos epidemiológicos da FC, é comum a afirmação de que as mutações que lhe dão origem são mais frequentes em populações descendentes de povos caucasianos¹ (OMS, 2004). Essa classificação, é atualmente contestada e considerada desatualizada, é colocada de maneira diferente e segundo Raskin et al., (2008), a FC é causada por defeitos monogênicos mais comuns em populações de descendência europeia, com incidência de cerca de 1 em cada 2.500 nascidos vivos, ainda que essa frequência, não seja a mesma em todo o mundo, como indica a Figura 2, conforme se segue:

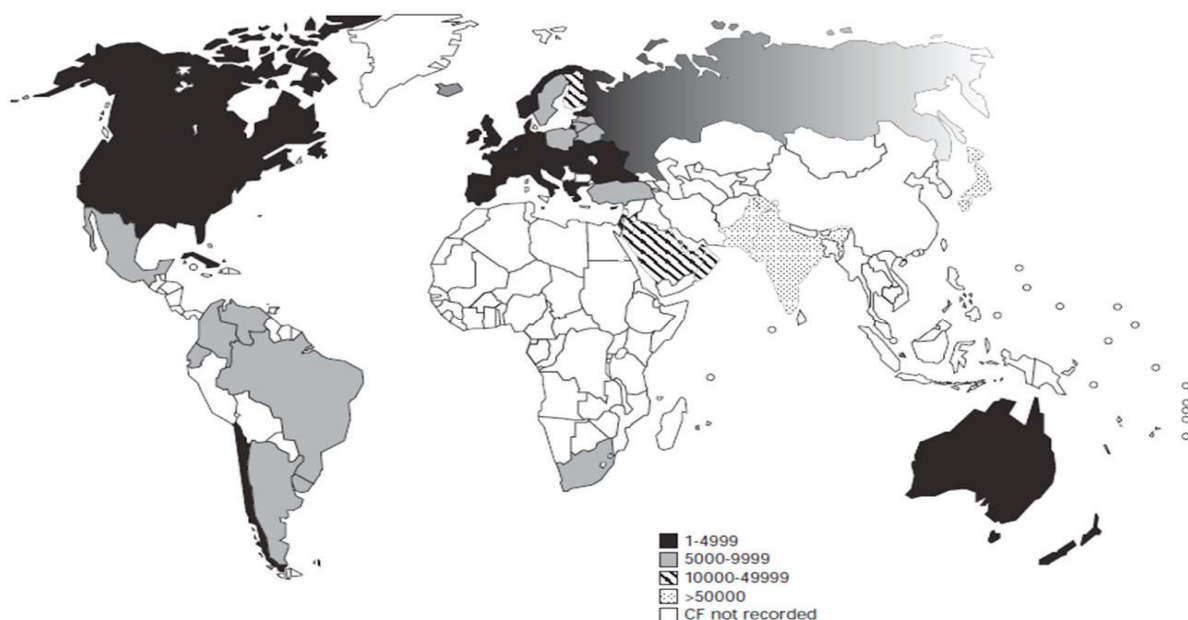


Figura 2. Incidência da fibrose cística pelo mundo. Fonte: OMS (2004); FIRMIDA; LOPES (2011).

No Brasil, a FC apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul, estimando-se uma incidência de 1 para cada 7.358 pessoas nascidas vivas (RASKIN, 2001), inferior aos 1 para cada 1.800 pessoas nascidas vivas na Irlanda, o mesmo na Espanha, com 1:3500 ou na Rússia, com 1:4900, todavia, superior à taxa de incidência na Finlândia, onde apenas 1 para cada

¹ Os caucasianos, apesar de ser uma classificação racial desatualizada e contestada, geralmente é associada às populações antigas e modernas da Europa e Ásia Ocidental, e África, focada na anatomia esquelética, especialmente na morfologia craniana, sem necessariamente considerar a cor da pele (PICKERING; BACHMAN, 2009).

25.000 pessoas nascidas vivas tem FC (OMS, 2004). Mas, a ocorrência de FC parece estar associada à história familiar do indivíduo, ao grau de miscigenação e às conexões com aqueles povos antigos, não apenas simplesmente à cor da pele.

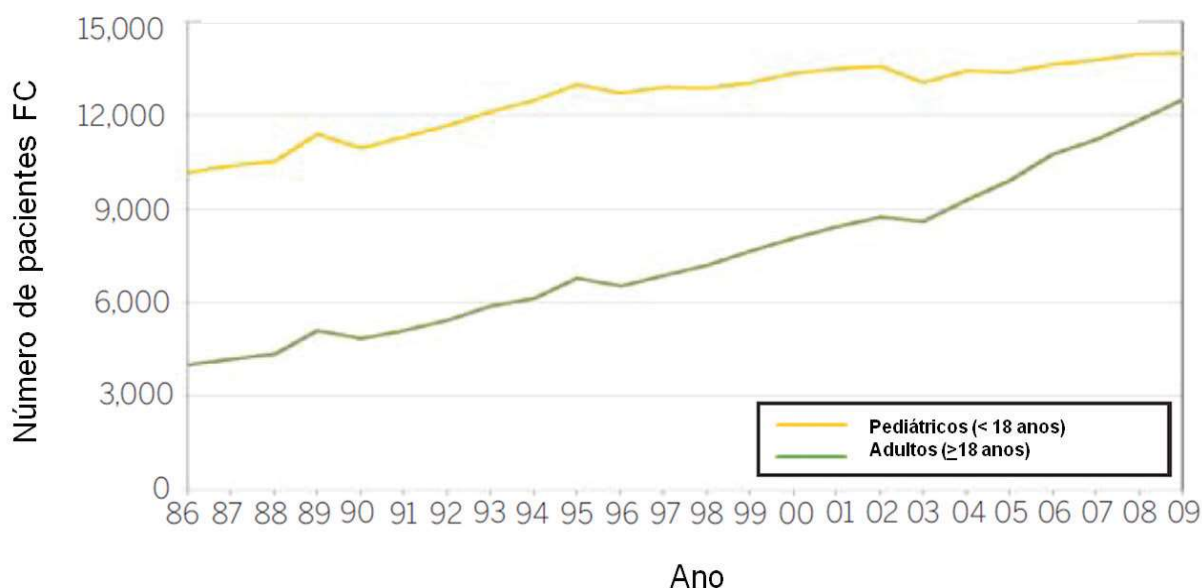
Contudo, de forma geral, estima-se a incidência da doença e maior frequência de portadores em cinco estados diferentes do Brasil: Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo e Minas Gerais, com tendência decrescente da incidência da doença e frequências de portadores no Brasil de Sul para Sudeste. Essa incidência pode diferir em quase 20 vezes da média: de 1 em 32.258 nascimentos em SP para 1 em 1587 no RS, onde a fibrose cística pode ser tão comum quanto na Escócia e no norte da Europa, por exemplo (RASKIN et al, 2008), diferenças atribuídas pelos autores à maior miscigenação do Sudeste.

Todavia, é preciso considerar que as altas taxas de miscigenação na população brasileira e o histórico de migração inter-regional, causam dificuldades em dividir os brasileiros com base em seu fenótipo e ancestralidade, o que pode comprometer a precisão dessas estimativas (RASKIN et al, 2008; 2003). Por isso, destacam os autores, que políticas uniformes de triagem populacional de pacientes e portadores de FC podem não ser apropriadas em um país caracterizado por tamanha diversidade étnica e marcantes diferenças regionais, o que tem feito da FC uma doença claramente subdiagnosticada no Brasil e também na América Latina.

Como dito, progressos não só no diagnóstico precoce, mas no tratamento da FC indicam avanços na qualidade de vida dos pacientes, tanto que no início deste Século os pacientes adultos já representavam mais de 30% de todos os doentes (LIMA et al, 2004); muitos deles chegando a viver além dos 50 ou 60 anos de idade.

Também, o número de adultos com FC tem crescido muito e proporcionalmente mais do que o número de crianças: em 1990, cerca de 30% dos registros da Cystic Fibrosis Foundation (CFF), organização sem fins lucrativos sediada nos Estados Unidos, tinham 18 anos ou mais. Em 2009, mais de 47% eram adultos e este número continua crescendo, apontam Firmida e Lopes (2011) no Gráfico 1.

Gráfico 1. Tendências em número de pacientes com fibrose cística (FC), 1986-2009.



Fonte: CFF (2009); FIRMIDA; LOPES (2011). Adaptado.

Segundo os autores, este progresso é encorajador, mas aponta para a necessidade de planejamento de cuidados específicos por conta de novas complicações como o diabetes, a osteoporose, problemas como fertilidade e necessidades de transplante pulmonar. Segundo a CFF, cerca de 20% das pessoas com FC têm doença óssea associada e mais de 95% dos homens fibrocísticos são estéreis; algumas mulheres com FC engravidam, entretanto, a função pulmonar limitada pode acarretar dificuldades na condução da gestação (CFF, 2009; FIRMIDA; LOPES, 2011).

3.2 Particularidades intracelulares da FC

Como dito, a Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva rara, crônica e multissistêmica, ou seja, que ataca diversos sistemas do corpo. Como adiantado, ao nível intracelular, mutações causam disfunção da Cysticfibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR).

Mais de duas mil mutações já foram catalogadas (MARSON et al., 2015), sendo a $\Delta F508$ ou F508del, uma deleção² no delta do códon fenilalanina,

² Mutações caracterizadas pela remoção de um segmento de cromossomo.

responsável por 66% a 80% dos fenótipos de FC em todo o mundo (BORTHWICK et al, 2011; SARAIVA-PEREIRA et al., 2011; PEREIRA et al., 2012). No Brasil, essa porcentagem é estimada em 47,48%, podendo variar conforme as regiões do país (REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA, 2014).

A mutação corresponde à perda da fenilalanina na posição 508 da cadeia de aminoácidos da CFTR e a figura 3 mostra a localização dessa principal mutação, no primeiro domínio de ligação ao nucleotídeo (NBF1) do gene relacionado à proteína CFTR (RASKIN et al, 2008).

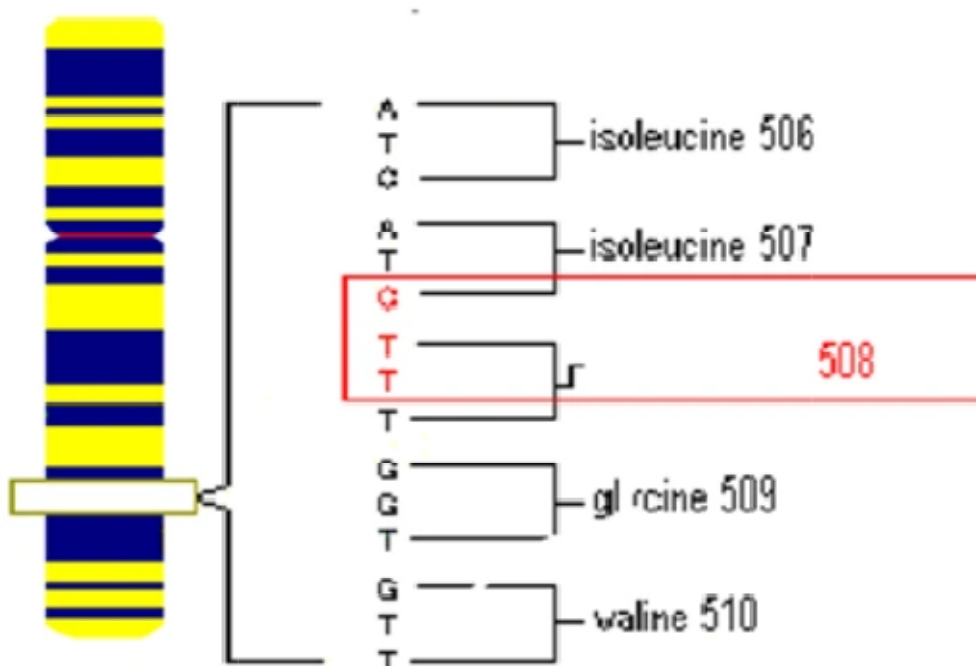


Figura 3. Localização da mutação $\Delta F508$ ou $F508del$.

Fonte: https://infomedica.fandom.com/pt-br/wiki/Fibrose_C%C3%ADstica. Adaptado.

Rowe, Miller e Sorscher (2005) destacam que, de maneira geral, já foram descobertas diferentes classes dessa mutação (ver Figura 4), sendo os pacientes de FC divididos em função delas. As chamadas mutações de Classe I incluem a ausência da síntese proteica. Pertencem a essa classe as mutações nonsense, que geram um códon de terminação prematuro UAA, UAG ou UGA (Premature Termination Códon - PTC), frameshift (deslocam a fase aberta de leitura) ou de splicing (geram ou destroem o sinal de splicing do éxon-intron), impedindo, assim, a formação do seu RNA mensageiro funcional (WELSH; SMITH, 1993; SERRANO, 2016, p.18).

As mutações de Classe II são caracterizadas pela ausência do processamento da proteína CFTR, maturação proteica defeituosa e a degradação prematura; o que resulta na ausência de proteínas funcionais (WELSH; SMITH, 1993; ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005; SERRANO, 2016), sendo a classe que apresenta o maior número de mutações descritas (VANKEERBERGERGHEN et al., 2002; BELCHER; VIJ, 2010), inclusive a F508del, sintetizada, mas não é transportada para a membrana celular por apresentar dobramento incorreto (SERRANO, 2016, p.19)³.

Na classe III estão as regulações desordenadas, tais como a diminuição de ligação, hidrólise de ATP e o clássico defeito na regulação do canal de Cl⁻ (ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005). São mutações do tipo missense que ocasionam a substituição de um par de bases por outro, levando à formação de um códon que codifica um aminoácido diferente do original, resultando numa probabilidade de abertura do canal de Cl⁻ cem vezes mais baixa em comparação com o tipo selvagem (ANDERSON et al., 1991; SERRANO, 2016).

É nas mutações de classe IV que ocorre defeito na condutância do cloro (Cl⁻) ou a abertura do canal alterada, estando tipicamente associados com a forma mais brandas da doença. Nas mutações Classe V ocorre a redução da síntese proteica, gerando canais de Cl⁻ com a função normal, porém em quantidade reduzida. Por fim, na Classe VI ocorrem mutações em que há turnover acelerado e precoce na superfície celular, o que diminui a estabilidade da proteína CFTR na membrana plasmática por mecanismos ainda não esclarecidos sendo rapidamente removida e degradada pela maquinaria celular (SERRANO, 2016, p.21).

³ Segundo Serrano (2016), estudos sugerem que uma quantidade residual de CFTR consegue alcançar a membrana plasmática em pacientes homocigotos F508del. Contudo, a proteína mutante é altamente instável, exibindo, assim, um defeito grave no canal de Cl⁻ (DALEMANS et al., 1991; MICKLE; CUTTING, 2000; ROWNTREE; HARRIS, 2003).

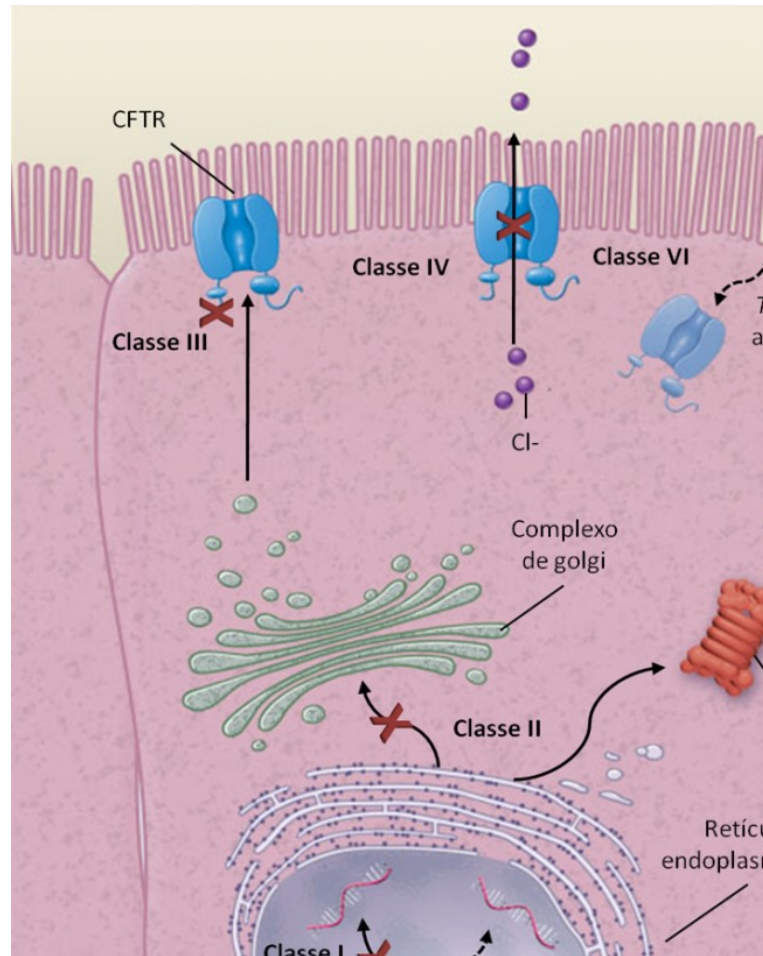


Figura 4. Categorias de mutações do gene CFTR. Fonte: ROWE; MILLER; SORSCHER (2005), Adaptado.

Em resumo, os pacientes com mutações das classes I, II ou III são considerados como de maior gravidade, pela ausência de proteína CFTR ativa em membrana apical. Ainda assim, observou-se que entre pacientes com mesma mutação havia diferença entre as manifestações clínicas e a evolução desses pacientes. Esse caráter diversificado e sistêmico da FC é devido à grande variabilidade de sinais e sintomas. Todavia, os diferentes graus de perda funcional da CFTR acarretam ampla gama de manifestações clínicas, inclusive manifestações leves e oligossintomáticas (SIMMONDS, 2010). Esse fato, possivelmente, relegou por muito tempo a FC à condição de doença desconhecida, sendo confundida com pneumonias, bronquiectasias, asma e mesmo, desnutrição ou doença celíaca.

Não obstante ao quadro grave de muitos pacientes, o monitoramento e a vigilância têm possibilitado melhora na qualidade de vida dos portadores de FC, otimizando a sobrevivência por meio de tratamento e prevenção de complicações

(BACCHIN; AMARAL; LEAL, 2016), complicações essas, que a literatura especializada relata atingirem especialmente os sistemas digestivo e respiratório. No primeiro caso, podem ocasionar má absorção intestinal, comprometimento hepatobiliar, íleo meconial; síndrome de obstrução intestinal distal, além de pancreatites, diabetes mellitus, cirrose biliar e doença da vesícula biliar (RASKIN et al, 2008).

De maneira geral, o mau funcionamento da proteína CFTR alterará a regulação da condutância transmembrana de cloro, o que vai levar à desidratação das secreções de diversos sistemas do organismo, tornando-as espessas e obstrutivas. No caso desta pesquisa, a atenção se dá nos efeitos observados no sistema respiratório, onde a disfunção da CFTR também causa secreção prejudicada de bicarbonato, resultando na retenção de muco e na redução do pH do líquido da superfície das vias aéreas, interferindo assim na capacidade do sistema imunológico inato de matar bactérias desencadeando os seguintes eventos: estase, obstrução, infecção e inflamação (PEZZULO et al., 2012; MALL; BOUCHER, 2014; STOLTZ et al., 2015; FAJAC; DE BOECK, 2017).

3.3 Fisiologia e Patologia da FC nos sistemas pulmonares

O comprometimento do sistema pulmonar ocorre em mais de 95% dos pacientes de FC, ou seja, trata-se do aspecto mais crítico da FC (HAACK; ARGÃO; NOVAES, 2015). Ali a doença pode causar quadro pulmonar obstrutivo crônico (Ver Figura 5) e supurativo, responsável por mais de 85% da mortalidade pela doença, com ciclos de obstrução, infecção e resposta inflamatória intensa, que vão resultar em lesões progressivas, destruição do tecido e consequente falência respiratória (GIBSON et al., 2003; CASTRO; FIRMIDA, 2011).

Nas vias aéreas superiores, o comprometimento decorre de rinosinusites observadas entre 92 a 100% dos casos, geralmente decorrentes de alterações viscoelásticas do muco sinusal, derivadas das alterações na condutância do íon cloreto e também da colonização bacteriana crônica no local (CASTRO; FIRMIDA, 2011; YANKASKAS et al, 2005; DALCIN; SILVA, 2005; FISHMAN et al, 2008). Menos comuns são as poliposes nasais (7 e 67% dos casos) geralmente observados na adolescência (SAKANO, 2010).



Figura 5. Vias aéreas afetadas pela fibrose cística. Fonte: <https://planetabiologia.com/o-que-e-fibrose-cistica/>

Já nas vias aéreas inferiores, o comprometimento é devido essencialmente à contaminação por *Staphylococcus aureus* (Sa), *Haemophilus influenzae* (Hi), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Burkholderia cepacia* (CBc), *Streptotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans*, dentre outros⁴. Esses microorganismos vão causar infecções e inflamações pulmonares agudas e crônicas, já nos primeiros meses de vida e na adolescência. Tais contaminações são facilitadas pela presença de muco espesso e pegajoso, com ou sem atelectasia e que estão entre as principais causas de morte na FC, seja por insuficiência respiratória ou por complicações inerentes à própria progressão da doença (CASTRO; FIRMIDA, 2011; GELLER, 2009; LEVY, 2010; VERONEZI, 2019).

No caso das primeiras identificações de Pa, normalmente é feita a erradicação através de tratamento antimicrobiano específico, todavia, com o passar do tempo, o microorganismo vai adquirindo resistência aos antibióticos (KAHL, et al, 1998), a ponto de desenvolver uma capa de proteção, o biofilme⁵, composto por

⁴ Desses, o *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) é o patógeno de maior prevalência na FC, de acordo com Castro e Firmida (2011).

⁵ Exopolissacarídes, exopolissacarídeos ou EPS são macromoléculas naturais encontradas em organismos vivos, compostas essencialmente por glicogênio nos animais. Quando associados a bactérias e fungos, fixam-se nas superfícies, bióticas ou abióticas, incluídas a matriz extracelular, formando substância polimérica, o *biofilme* (LUCCHESI, 2006).

exopolissacaride, assumindo a forma denominada mucoide, o que lhe confere melhor capacidade de dificultar os esquemas terapêuticos de erradicação, com o conseqüente retorno da atividade infecciosa (CASTRO; FIRMIDA, 2011)

Nesse contexto, a identificação correta destes microorganismos e as diversas associações observadas em infecções polimicrobianas, é mais um dos desafios apresentados pela doença, sendo essencial para o entendimento da epidemiologia e do tratamento individual apropriado. Para tanto, são necessárias a realização de culturas sistemáticas e periódicas das secreções respiratórias dos pacientes fibrocísticos (exames do escarro, swab de orofaringe, aspirados traqueais, lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar), preferencialmente com a frequência de, pelo menos, três vezes ao ano (CASTRO; FIRMIDA, 2011; YANKASKAS et al, 2005; DALCIN; SILVA, 2005).

Outras complicações do sistema respiratório podem ser a hemoptise, o pneumotórax e a exacerbação pulmonar. A hemoptise ou expectoração com sangue, leve, ocasional ou mesmo maciça, quando o sangramento for maior do que 240 mL, num período de 24 horas, ou maior do que 100 mL, durante vários dias (prevalência de 1% em crianças e de 4 a 10% nos adultos), poderá haver levar à aspiração, destruição da via aérea e choque, devendo ser tratada prontamente (BARBEN, et al, 2003; BRINSON et al, 1998; FLUME et al, 2005; HENSYL, 1990; VERONEZI, 2019).

A pneumotórax é a presença de ar dentro do espaço pleural e a incidência varia de 3,4 a 6,4% de todos os pacientes de FC. Estando associada à presença dos microorganismos citados anteriormente, em pacientes com doença mais avançada, a incidência aumenta para 18 a 20% nos adultos. Ela ocorre como resultado da ruptura de bolhas subpleurais na pleura visceral ou mesmo por alterações no fluxo aéreo nos pulmões que causam aprisionamento aéreo, aumento da pressão no tecido alveolar, resultando em dor, dispneia e nem casos extremos na ruptura do parênquima pulmonar (FLUME et al, 2005, FLUME, 2003; SCHIDLOW; TAUSSIG; KNOWLES, 1993; MCLAUGHLIN et al, 1982; SCHRAMEL; POSTMUS; VANDERSCHUEREN, 1997; VERONEZI, 2019).

Em geral, podem ocorrer nas vias aéreas dos pacientes com FC alterações no líquido de superfície, o que poderá promover desidratação e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução ductal, mais reações inflamatórias e posterior processo de fibrose sendo essas algumas das principais causas de óbitos relacionados (LEVY, 2010).

Por fim, a literatura médica reconhece por exacerbação pulmonar, os episódios de piora dos sinais e sintomas: piora da tosse, aumento na produção de secreção, dispnéia, diminuição da saturação periférica de oxigênio (SpO₂), febre e perda de peso impactando severamente na perda da qualidade de vida, no declínio da função pulmonar e na mortalidade precoce, justificando tratamentos mais agressivo (MAYER-HAMBLETT; RAMSEY; KRONMAL, 2007).

Nesse contexto, a antibioticoterapia e a administração de anti-inflamatórios, dentre outros tratamentos objetivam que os pacientes com FC cheguem à vida adulta com melhor qualidade de vida, transformando a numa doença do adulto, apesar de se manifestar desde a infância (HODSON et al, 2008). Além disso, as novas perspectivas terapêuticas, mais especificamente a terapia gênica, segundo Castro e Firmida (2011) trazem novas esperanças aos pacientes com fibrose cística, familiares e profissionais engajados.

4 - O DIAGNÓSTICO DA FC E AS TERAPÊUTICAS TRADICIONAIS

4.1 - Algoritmo de diagnóstico da FC

De acordo com Firmida e Lopes (2011), as suspeitas de FC surgem em função presença de características clínicas ou histórico familiar, provocando a realização de testes de rastreamento neonatal, cujos resultados confirmados levam à realização de exames que evidenciam a disfunção da proteína CFTR.

O diagnóstico precoce é importante pois o paciente precisará ser acompanhado e tratado em centros de referência desde muito cedo, tendo isso, forte influência no seu prognóstico, tanto que em países europeus e nos Estados Unidos, ele é feito predominantemente no primeiro ano de vida (MEHTA; MACEK JR; MEHTA, 2010). No Brasil, onde a fibrose cística é uma das doenças de rastreamento neonatal, segundo Reis et.al. (2000), a média de idade no diagnóstico de FC varia entre 1,6 a 9 anos, quadro parecido em outros países da América Latina (OMS, 2014).

Além do histórico familiar, as principais características clínicas sugestivas para o diagnóstico da fibrose cística, podem ser classificadas em função dos sistemas normalmente afetados, o gastrointestinal e o respiratório, cujas manifestações foram apresentadas no capítulo anterior, cabendo aqui acrescentar a osteoporose em pessoas menores de 40 anos de idade, o diabetes atípico, a artropatia hipertrófica pulmonar, a aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonias e infertilidade.

Identificado o histórico familiar, no caso da triagem neonatal, a principal ferramenta utilizada é o teste do pezinho, exame feito a partir do sangue coletado do calcanhar do bebê, logo após o nascimento, e que permite identificar doenças graves (SAÚDE, 2009). Na ocasião é então realizada a dosagem da tripsina imunorreativa (TIR), que em fibrocísticos se apresenta elevada, repetido então, antes do trigésimo dia de vida. Como o índice de falso-positivos nos testes neonatais é bastante alto, o resultado negativo não exclui o diagnóstico, portanto, a triagem neonatal para FC apenas identifica os recém-nascidos com risco de ter a doença, mas não confirma o diagnóstico, de acordo com Santos et al (2005). Para confirmar-

se o diagnóstico, em caso de duplo positivo, passa-se então ao teste do suor, considerado definitivo para o diagnóstico da doença (BITTENCOURT, 2015).

Esse teste, que faz a dosagem de cloretos por métodos quantitativos, além da verificação da condutividade do suor, por meio de duas amostras de 10 mg, no mínimo, e 100 mg, estimuladas e coletadas da parte inferior do braço ou da parte superior da perna do paciente, de maneira que a corrente de iontoforese não atravesse o coração. O local da coleta deve estar livre de inflamação, erupção cutânea ou cortes, o que poderia contaminar a amostra com fluidos serosos ou sangue. Ele pode ser realizado já após 48 horas de vida em crianças com peso superior a 3kg, principalmente em casos de manifestações clínicas severas, por meio de procedimentos de coleta e análise que minimizem a evaporação e/ou a contaminação das amostras (LEGRYS et al, 2007; COAKLEY et al., 2006; TACCETTI et al., 2004). A Quadro 1 indica os valores de referência para os dois parâmetros avaliados:

Quadro 1. Valores de referência do teste do suor.

	Crianças	Adultos	
	Cloreto, mmol/l		Condutividade, mmol/l
Normal/negativo para FC	< 30	< 39	< 60
Intermediário	30-59	40-59	60-90
Positivo para FC	≥ 60	> 60	> 90

Fonte: Athanazio et al., (2017); Collie et al., (2014).

Os intervalos de referência de cloreto no suor atualmente aceitos para o diagnóstico de FC em crianças são: aqueles superiores a 60 mmol/L, sendo os valores normais de referência, aqueles inferiores a 30 mmol/L. Os resultados obtidos na faixa de 30-59 mmol/L representam um dilema no processo do diagnóstico (BITTENCOURT, 2015), e crianças com essas concentrações no suor precisam de acompanhamento clínico cuidadoso. No caso de adultos, os valores de referência variam pouco, como observado na tabela 1.

Cabe destacar que há uma variedade de patologias que podem ser associadas à concentrações elevadas no suor, entre elas a insuficiência adrenal, a

displasia ectodérmica, o hipotireoidismo não tratado, além de doenças ligadas ao armazenamento de glicogênio, síndrome nefrótica, dentre outras. Contudo, tais condições se diferenciam da FC pelos sinais e sintomas.

Acerca da condutividade do suor, cujos valores de referência também foram indicados na tabela 1, segundo Athanazio et al (2017), apesar da rapidez e eficácia e da alta concordância com a concentração do cloreto no suor, ele ainda é considerado como um teste de triagem, por expressar a osmolaridade dos íons presentes no suor. Contudo, sustentam outros autores que ele é aplicável em países que ainda não dispõe de uma retaguarda para a triagem neonatal, de ampla oferta de exames genéticos ou ainda de um painel de mutações de cobertura populacional adequada (SILVEIRA, 2016). Sua simplicidade e rapidez poderiam implicar em um menor desgaste para o paciente e sua família, além de maior economia e produtividade de maneira que o centro de referência seja capaz de proporcionar um tratamento precoce, com possível redução da morbidade e de aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos portadores desta rara doença (SILVEIRA, 2016, p.19-20).

De toda forma, como alertam Legrys et al (2007), a regra habitual é que todos os testes positivos devem ser confirmados com a repetição do teste de cloreto no suor em outro momento ou outro teste diagnóstico para FC, entre eles a avaliação da função pancreática exócrina e a medição da diferença do potencial nasal, além de extensa análise de possíveis mutações no gene responsável pela função da proteína CFTR, sendo essa a terceira etapa do algoritmo de diagnose da FC, ilustrado na Figura 6.

Athanazio et al (2017) sustentam que todos os pacientes com fibrose cística devem ser submetidos ao exame genético, pois a identificação das mutações no gene CFTR tem implicações prognósticas e de planejamento familiar. Eles podem auxiliar na indicação de terapias específicas, conforme a mutação identificada; na investigação de formas atípicas de FC; ou mesmo para o aconselhamento genético de indivíduos assintomáticos e sem histórico familiar de FC, cujos cônjuges têm FC ou são portadores assintomáticos. Sem contabilizar que, apesar do alto custo para a realização desses procedimentos, o que torna a aplicação dos testes genéticos ainda restrita, eles se tornam imprescindíveis em casos de diagnóstico inconclusivo, em pacientes com forte suspeita de FC, mas com testes do suor negativos (BITTENCOURT, 2015).

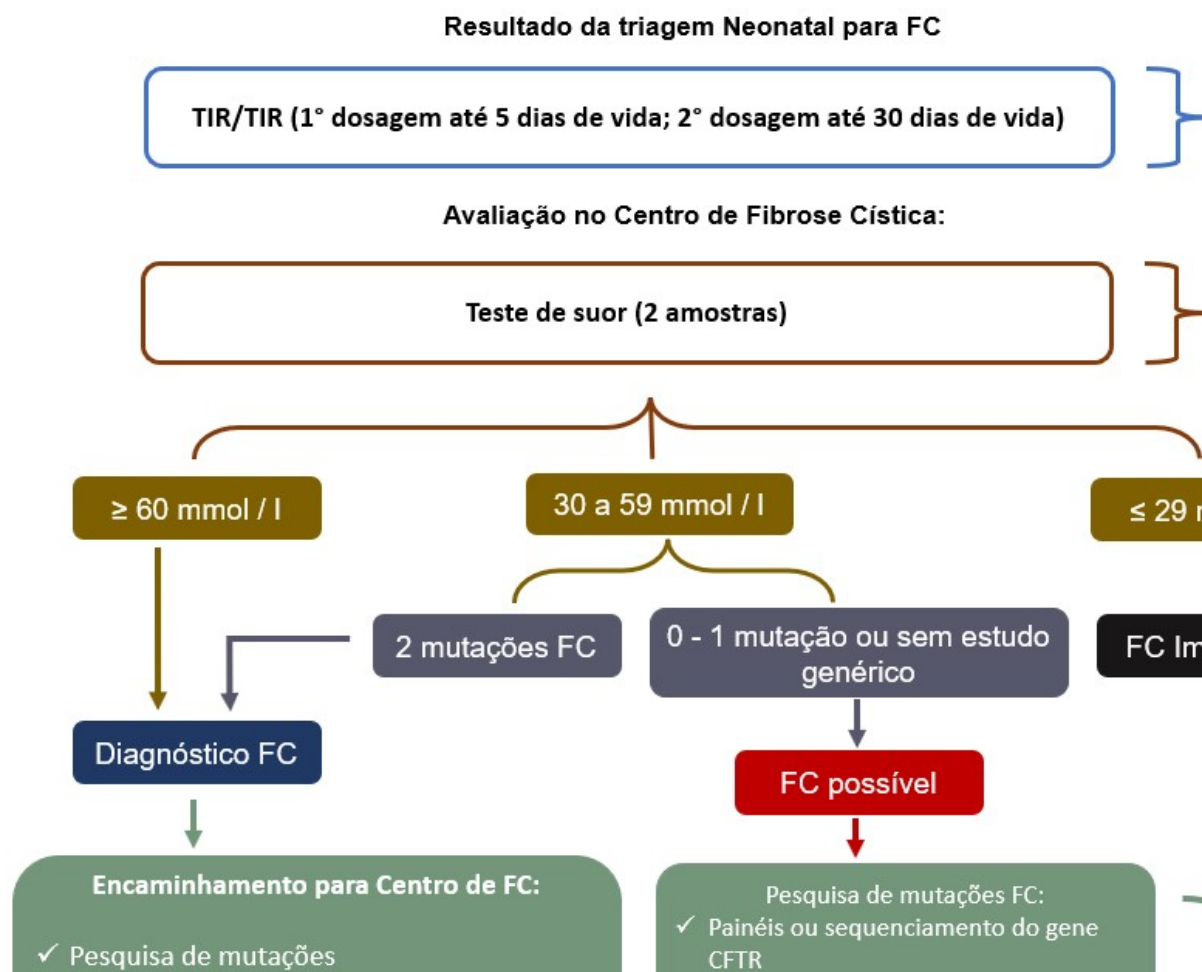


Figura 6. Algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado no Brasil. **Fonte:** Athanazio et al. (2017). Adaptado.

Segundo Espadinha (2010), os testes e análises moleculares da CFTR, assentam-se sobre os procedimentos de análise direta do gene para a detecção das mutações que causam a doença, com base nos conhecimentos sobre patologia molecular e disponibilidade de ferramentas para a detecção das referidas mutações, exemplificados no Quadro 2, que apresenta os métodos mais frequentes na Europa. O DNA necessário para análise pode ser obtido por amostras de bochechos, fricção bucal ou glóbulos brancos com as amostras geralmente testadas por meio de kits disponíveis comercialmente.

Imediatamente após a confirmação do diagnóstico, os pacientes devem ser encaminhados a um centro de referência de fibrose cística, pois o tratamento exige manejo multidisciplinar precoce, visando manter o estado nutricional normal e tratar -

as infecções resultantes em tempo oportuno, dado o carácter multissistêmico, crônico e progressivo da doença.

Quadro 2 - Métodos para detecção de mutações da FC frequentemente utilizados na Europa.

Métodos para detecção de mutações conhecidas	Mutações detectadas	Vantagens	Limitações
Heteroduplex analysis	Principalmente F508del e I507del	Simple e rápido	Padrão de migração não é específico para uma determinada mutação
Análise de enzimas de restrição (zonas de restrição que podem ser naturais ou criados pela utilização de primers)	Principalmente mutações individuais específicas. Possivelmente, um pequeno número de mutações pode ser combinados em um ensaio	Simple e rápido. Útil para testar cascata transportadora em caso de mutações raras	Não é específico para algumas mutações
Reverse dot blot hybridization	Até 20 mutações	Apropriado para grandes séries	
Innogenetics (Inno LIPA) ^a	36 mutações	Boa especificidade	
ARMS (amplification refractory mutation system)	Até 20 mutações	Apropriado para grandes séries	Desenho de primers é difícil. Resultados são baseados na ausência de produtos de PCR
Tepnel (Elucigen) ^a	28-30 mutações	Boa especificidade	
OLA (oligonucleotide ligation assay)		Apropriado para grandes séries	
Molecular Abbott (Ensaio de genotipagem para CF) ^a	32 mutações	Boa especificidade	
Métodos para detecção de mutações não conhecidas			
DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis)	Capacidade para detectar mutações na	Sensibilidade elevada (> 95 %)	Difícil de estabelecer, difícil automatização.

DHPLC (denaturing high pressure liquid chromatography)	região codificante e limites intronicos	Sensibilidade elevada (> 95 %)	Geralmente perde mutações homozigotas. Necessita de sequenciação nas regiões ricas em polimorfismos
SSCP (single strand conformation polymorphism assay)		Simple e rápido	Sensibilidade 80-85%
Sequenciação		Próximo de 100 % de sensibilidade	
PCR multiplex quantitative fluorescent	Capacidade para detectar deleções. Inserções e duplicações. Todas as regiões codificantes	Simple e rápido	Duplicações são difíceis de evidenciar Sensível aos métodos de extracção
MLPA (multiple ligationdependent probe amplification)			

^a Métodos de avaliação comercial .

Fonte: Espadinha (2010), adaptado de Dequeker et al. (2009).

4.2 – O comprometimento pulmonar e as terapias tradicionais

A mortalidade por FC está predominantemente relacionada ao comprometimento e às exacerbações das vias respiratórias, às complicações hepáticas e à desnutrição, com maior incidência no sexo feminino, por motivos ainda desconhecidos (FIRMIDA; LOPES, 2011). Como o comprometimento respiratório é responsável por mais de 85% da mortalidade pela doença, isso geralmente é causado pelas exacerbações pulmonares, agudas que se caracterizam entre outros, pelo aumento excessivo da tosse, alterações no aspecto das secreções, febre alta, alterações na ausculta pulmonar, queda do VEF₁⁶, além de queda da saturação, alterações radiológicas e perda ponderal (SMYTH et al, 2014).

Ali, o tratamento intravenoso de longa duração é recomendado, não raro o intra-hospitalar, com o uso de drogas de acordo com as culturas prévias realizadas e do histórico do paciente (GROOT; SMITH, 1987). No caso de contaminação por P.

⁶ VEF₁ é a sigla para Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo que representa o volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra forçada de ventilação.

aeruginosa, recomenda-se a combinação de dois ou mais antibióticos, geralmente um beta-lactâmico e um aminoglicosídeo ministrados pelo período necessário para resposta clínica, sendo recomendados de 8 a 14 dias (CASTRO; FIRMIDA, 2011; ATHANAZIO et al, 2017; FLUME et al, 2009). Os antibióticos mais utilizados são a ciprofloxacina, a oxacilina, a amicacina, a tobramicina e as cefalosporinas de terceira geração, com administração de meropenem, vancomicina e teicoplanina para casos de resistência dos patógenos (HAACK; ARGÃO; NOVAES, 2015).

O uso de terapia com anti-inflamatórios, no longo prazo, tem apresentado resultados favoráveis para a redução da inflamação sistêmica. No caso do uso de corticóides orais e corticóides inalados, cuja absorção também é dificultada pela através das secreções viscosas da superfície pulmonar, há que se alertar para o administração moderada, dado a controvérsia do uso de corticosteróide para tratar a inflamação pulmonar (LIMA et al, 2004) e os significativos efeitos colaterais. Já o ibuprofeno é potencialmente eficaz, exceto em pacientes pediátricos (HAACK; ARGÃO; NOVAES, 2015).

Também podem ser utilizados broncodilatadores de curta duração (Salbutamol spray), em quadros de hiper-reatividade brônquica, o que ocorre na maioria dos casos, pois fornece alívio sintomático, promovendo a depuração e a abertura das vias aéreas, prevenindo o broncoespasmo. Já o formoterol e o salmeterol são broncodilatadores de longa duração, sendo medicamentos bem tolerados, que na maioria das vezes trazem efeitos benéficos aos pacientes.

Mucolíticos à base de DNase humana recombinante ou dornase alfa⁷ vão atuar no controle da viscosidade anormal do escarro na FC, causada pelo DNA extracelular liberado pelos neutrófilos (DALCIN; SILVA, 2008; HAACK; ARGÃO; NOVAES, 2015).

Nas exacerbações leves, que podem ocorrer em vários momentos da vida do paciente, não há hipoxemia ou desconforto respiratório significativo, podendo ser utilizados os antimicrobianos por via oral, de acordo com o resultado da última cultura de secreção respiratória.

Não apenas para a identificação da gravidade da exacerbação, mas principalmente para a avaliação da resposta ao tratamento. Para isso, de acordo com Athanazio et al (2017) devem-se observar parâmetros clínicos como sintomas

⁷ A DNase humana recombinante é uma enzima que rompe a estrutura de DNA e, ao ser inalada, reduz a viscosidade da secreção.

respiratórios, redução da febre, ganho de peso e melhora geral da função pulmonar, visando seu retorno aos valores normais; no que, segundo Smyth et al (2014), apesar da intensidade do tratamento, aproximadamente 25% dos pacientes que apresentam uma exacerbação pulmonar aguda com necessidade de tratamento intravenoso, não recuperam totalmente a função pulmonar.

Além das terapias antimicrobianas, o tratamento das exacerbações vai requerer a suplementação de oxigênio e participação de equipe multidisciplinar composta por médicos em diversas especialidades, chamados a intervir para resolver problemas mais específicos, enfermeiros, fisioterapeutas e profissional de nutrição que apoiará na manutenção de uma dieta adequada, assistentes sociais para acompanhamento familiar, pessoal de apoio domiciliar, terapeuta ocupacional, farmacêutico e microbiologistas (FERNANDES, 2016). A atuação conjunta desses profissionais torna o custo médio do tratamento muito alto para as famílias, que contam com assistência do governo por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Para tanto, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu um protocolo clínico para os pacientes diagnosticados com FC, que são então atendidos nos serviços públicos, possuindo ainda o acesso às enzimas pancreáticas e a dornase alfa para o tratamento, o que indica que a FC já pode ser tratada a como um problema de saúde pública. Nesse sentido, em 2009, por meio da Lei nº 12.136/2009, foi criado o Dia Nacional de Conscientização Sobre a Fibrose Cística, o dia 5 de setembro, que suscita campanhas de divulgação e esclarecimento da população sobre a doença (Figura 7).



The image is a promotional poster for the National Day of Awareness about Cystic Fibrosis. At the top left, there is a stylized human silhouette with a magnifying glass over the chest area, highlighting the lungs. To the right, the text reads "Dia Nacional de Conscientização sobre a Fibrose Cística" in a mix of black and red fonts, followed by "5 de setembro" in a smaller font. Below this, a red rounded rectangle contains the title "Sinais e sintomas da Fibrose Cística". A list of symptoms follows, with some items highlighted in yellow. On the right side of the poster, there is an illustration of a laboratory setting with a person at a computer, a person pointing at a whiteboard, and various lab equipment.

Dia Nacional de Conscientização
sobre a **Fibrose Cística**
— 5 de setembro —

Sinais e sintomas da Fibrose Cística

- Suor "salgado"
- Infecções respiratórias frequentes
- Falta de ar
- Tosse crônica com expectoração
- Desnutrição
- Dificuldade para ganho de peso
- Dor abdominal
- Diarreia
- Sinusite crônica

Figura 7: Campanha do Dia Nacional de Conscientização Sobre a Fibrose Cística. **Fonte:** SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2019)

De forma geral, segundo Castro e Firmida (2011), a base do tratamento consiste em medidas para desobstrução, anti-inflamação e tratamento antimicrobiano, incluindo uso de antibióticos e mucolíticos, apoiados em suporte nutricional, suplementação de oxigênio e acompanhamento em serviços de referência. Trata-se de tratamento multidisciplinar baseado em sintomatologia e na prevenção, sendo importante o conhecimento atualizado da doença por parte de todos os profissionais da área da saúde (SANTOS et al, 2017).

4.3- A fisioterapia no tratamento da FC

Segundo Veronezi e Scortegagna (2011), a desregulação da CFTR responsável pela FC, causa a desidratação da secreção pulmonar, tornando-a espessa, e obstruindo as vias respiratórias. Nesse contexto, a Fisioterapia Torácica Convencional (FTC) foi introduzida na década de 1950 como importante cuidado aos pacientes com FC.

Na segunda metade do século e principalmente nas primeiras décadas do Século XXI, ela evoluiu favoravelmente quando disponibilizou técnicas ativas, realizadas em posições mais confortáveis. Entre elas: a pressão expiratória positiva (PEP), PEP oscilatória, ciclo ativo da respiração, AFE e drenagem autógena e drenagem autógena modificada (VERONEZI; SCORTEGAGNA, 2011, p.192).

Além disso, de acordo com Gomide, Matheus e Torres (2007, p. 227) as manobras para higiene brônquica auxiliam a eliminação de secreções reduzindo a obstrução de vias aéreas e suas consequências, estando entre as principais técnicas utilizadas em pacientes de FC:

(...) drenagem postural, percussão, vibração manual e mecânica, técnica de expiração forçada, máscara de pressão positiva expiratória, ciclo ativo da respiração, flutter, shaker, acapella e drenagem autógena (GOMIDE; MATHEUS; TORRES, 2007, p. 227) .

Já para Pisi e Chetta (2009),

(...) as técnicas de depuração mucociliar diminuem a obstrução melhorando a ventilação, prevenindo atelectasias, corrigindo o desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e diminuindo a atividade proteolítica nas vias aéreas.

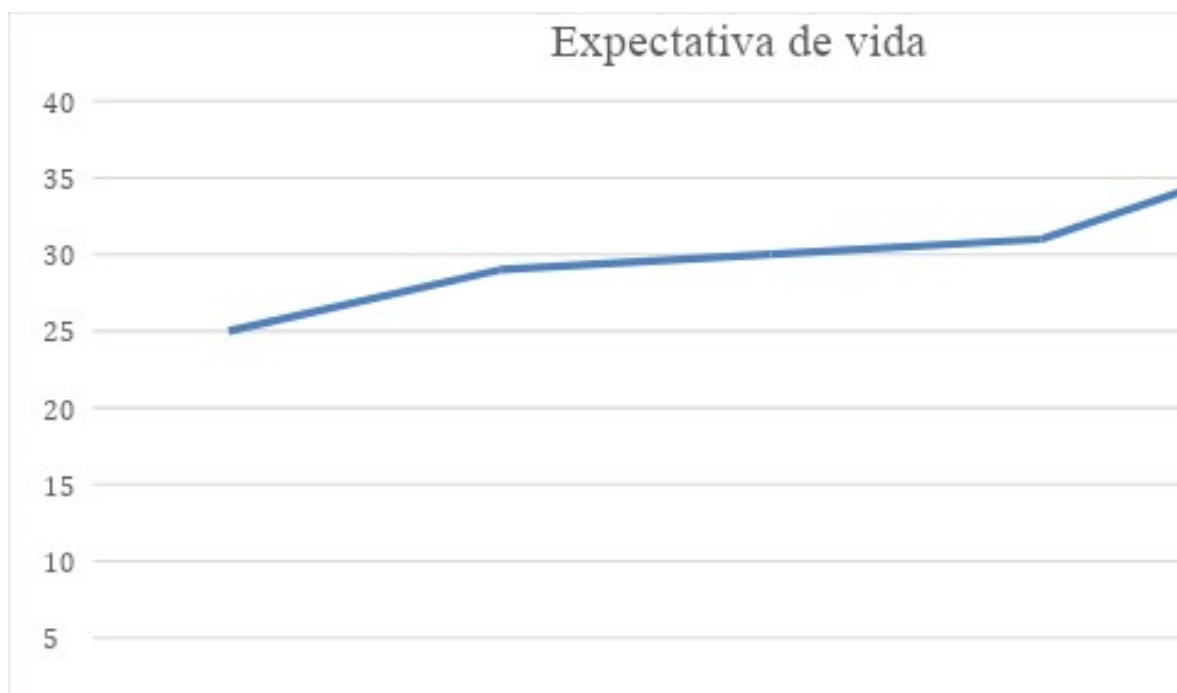
Entretanto, ainda que a fisioterapia respiratória seja sinônimo de qualidade de vida para pacientes de FC, uma das mais importantes ferramentas do tratamento, ainda não há um consenso a respeito da forma de intervenção mais efetiva sendo necessária a comprovação científica, em longo prazo, dos efeitos de cada técnica (GOMIDE; MATHEUS; TORRES, 2007, p.231). No que é sendo fundamental o estabelecimento de uma boa relação entre fisioterapeuta e paciente, sendo que o último deve conhecer e eventualmente participar da definição da técnica mais apropriada (VERONEZI; SCORTEGAGNA, 2011).

Para tanto, novamente Gomide, Matheus e Torres (2007), devem ser considerados, entre outros aspectos, os objetivos e a idade do paciente, sua capacidade de concentração e facilidade de aprendizado, além da necessidade de equipamentos, custos e eventuais vantagens da combinação dos métodos disponíveis.

4.4 Melhoria da qualidade de vida dos pacientes

Desde a sua descoberta na década de 1930, as muitas terapias desenvolvidas para enfrentamento da FC, e conforme é possível observar no Gráfico 2, têm ocasionado o aumento da expectativa de vida dos pacientes com FC.

Gráfico 2. Expectativa de vida de pacientes com FC, 1985 - 2005.



Fonte: BOYLE; JAMA (2007); FIRMIDA; MARQUES; COSTA (2011b). Adaptado

Nos Estados Unidos, a mediana de sobrevida passou de 27 anos em 1985 para 35,9 anos em 2009, indicando clara tendência de aumento no decorrer do tempo. Atualmente, naquele país, de acordo com a Cystic Fibrosis Foundation (2020), a taxa de expectativa de vida para os indivíduos com FC representa em torno de 50 a 60 anos de idade.

Por outro lado, tem sido observado o incremento do número de diagnósticos, o que pode ser causado por inúmeros fatores, entre eles, mais conhecimento sobre a doença em si, disponibilidade de novos recursos diagnósticos, tais como a pesquisa de mutações e o rastreamento neonatal. Nesse caso, o objetivo é garantir, logo após o nascimento, o diagnóstico e a consequente preparação da terapêutica adequada, abordando o paciente e a família com o foco no futuro e na promoção de qualidade de vida (FIRMIDA; LOPES, 2011, p.14).

Nesse caminho de melhoria da qualidade de vida dos pacientes, já estão disponibilizados no mercado farmacêutico, drogas que têm atuado em mutações específicas, o que torna essencial os exames genéticos com extensa análise das mutações no gene responsável pela CFTR, bem como um painel nacional que permita as conclusões.

São medicamentos, chamados moduladores e potencializadores da proteína CFTR, conformam verdadeiras terapias gênicas, exemplo considerável de medicina personalizada (DERICHS, 2013), estando entre eles o Ivacaftor e o Lumacaftor, potencializador e modulador do CFTR, respectivamente (FERNANDES, 2016)

No caso do Ivacaftor, desenvolvido pela farmacêutica pela Vertex, em conjunto com a Cystic Fibrosis Foundation é o primeiro medicamento que trata a causa subjacente da doença e não os seus sintomas. De acordo com Kotha e Clancy (2013) e Eckford et al. (2012), estudos in vitro realizados por ocasião do desenvolvimento do medicamento, descrevem que o uso ivacaftor induz a abertura do canal independente de ligação e hidrólise de ATP nas células. Além disso, ele aumenta a secreção de cloreto em células de epitélio brônquico de indivíduos com FC, produzindo 50% da atividade total de CFTR na superfície da célula em mutações de classe III, aumentando assim, o fluxo de cloreto através do canal CFTR.

Já segundo Boyle e Boeck (2013), houve uma redução de 55% na incidência de exacerbações pulmonares, ganho de peso médio entre 2 e 7 kg e redução média da concentração de cloreto no suor, responsáveis por destacada melhoria na qualidade de vida.

Exceções, segundo Bittencourt (2015), ficam com o fato de que, apenas algumas mutações podem ser sensíveis ao Ivacaftor, estando as mutações de classe I entre as de tratamento mais desafiador, pois, como destaca a Autora:

(...) para corrigir a função da CFTR em pacientes com estas mutações é necessária a substituição do gene CFTR defeituoso através de terapia gênica ou alteração no processo de confecção da proteína; ambas estratégias estão sendo consideradas (BITTENCOURT, 2015, p.14).

Na América Latina, os brasileiros elegíveis portadores de FC foram os primeiros a receber o tratamento, com reembolso garantido via Sistema Único de Saúde, a partir de 2020 (CONITEC, 2020).

O Lumacaftor como modulador ou corretor da ação da CFTR, promove a maturação e o transporte da proteína para a sua localização final na membrana

celular, prevenindo a hiperabsorção de água através da superfície epitelial (FERNANDES, 2016). Sua eficácia in vitro foi verificada na correção da F508del da CFTR, em aproximadamente 14% de sua função do CFTR. Entretanto ele é seletivo para a correção do processamento do CFTR mutante, dado que não corrige outras proteínas mutantes como hERG, P-gp, alfa 1 antitripsina Z ou N370S-beta-glucosidase. Do que conclui-se que o passo seguinte deverá ser combinar terapias moduladores e potenciadores para aumentar o resgate da proteína mutada (FERNANDES, 2016, p.35-36).

Outros medicamentos como o Tezacaftor, outro corretor do funcionamento da proteína CFTR, foi aprovado pelo FDA dos EUA em 2018, e como os demais, em vista do que já foi exposto, não representam a cura efetiva, mas já têm sido capazes de proporcionar aos pacientes o prolongamento da vida com alguma qualidade. Na sequência, novos compostos chamados amplificadores e estabilizadores e que podem ser combinados com corretores e potencializadores serão apresentados.

Assim o óbito prematuro é raro e chegar à vida adulta tem sido a realidade para a maioria dos afetados pela FC. Isso é devido ao seu diagnóstico precoce, às novas terapêuticas e também à disponibilidade de acompanhamento com serviços especializados (SIMMONDS, 2010; FIRMIDA; LOPES, 2011). Nada disso, contudo, ainda retira dela a classificação como doença crônica.

5 NOVOS TRATAMENTOS COM MODULADORES DA DISFUNÇÃO DA CFTR

5.1 - Procedimentos e instrumentos

Segundo Conforto, Amaral e Silva (2011), embora a revisão bibliográfica sistemática seja comum a todas as pesquisas científicas, ela não tem recebido a devida atenção, em especial nos temas considerados emergentes. Trata-se de uma forma de obter mais rigor e mais confiabilidade a partir da aplicação de métodos que reduzam os erros e minimizem o viés do pesquisador.

No caso da revisão aqui empreendida, ela foi realizada a partir de plataforma digital de busca considerando-se as palavras-chave: fibrose cística, diagnóstico, qualidade de vida, tratamentos não convencionais e medicamentos, além de seus equivalentes em língua estrangeira. Nessa primeira seleção foram identificados 3.140 artigos.

Uma linha temporal (2012 – 2022) foi aplicada e reduziu-se para 725 artigos. O ano de 2012 foi escolhido por ser o ano da aprovação do Ivacaftor pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (HERPER, 2012; NOCERA, 2014). Como citado, mas principalmente como será visto adiante, esse medicamento desenvolvido pela farmacêutica Vertex em conjunto com a Cystic Fibrosis Foundation, é um marco no tratamento da FC, sendo o primeiro medicamento que trata a causa subjacente da FC e não os seus sintomas, aumentando o tempo de abertura da CFTR na superfície da célula em pacientes acima de 6 anos, que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N OU S549R, servindo para aumentar o fluxo de cloreto através do canal CFTR (CONITEC, 2020).

Do exposto, considerando que:

Um profissional qualificado e atualizado não apenas necessita de o domínio das ferramentas que estão disponíveis atualmente para busca de evidências, mas precisa de um olhar crítico sobre aquilo que é publicado, para que assim possa confiar ou não nas informações com que está se deparando (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013, p.38).

A pesquisa aplicou nessa segunda amostra, os seguintes critérios de exclusão de artigos: i) aqueles fora da cronologia apresentada; ii) artigos sobre a FC mas com ênfase no comprometimento de funções não-respiratórias; iii) artigos fora do tema específico que é a terapia com moduladores da disfunção da CFTR e; iv) os

artigos fora da relevância aos propósitos da pesquisa sistemática: diagnóstico, epidemiologia, patologia e tratamentos da FC. Com isso, a nova seleção resultou em 7 artigos que foram então objeto da análise apresentada na Figura 8, na sequência.

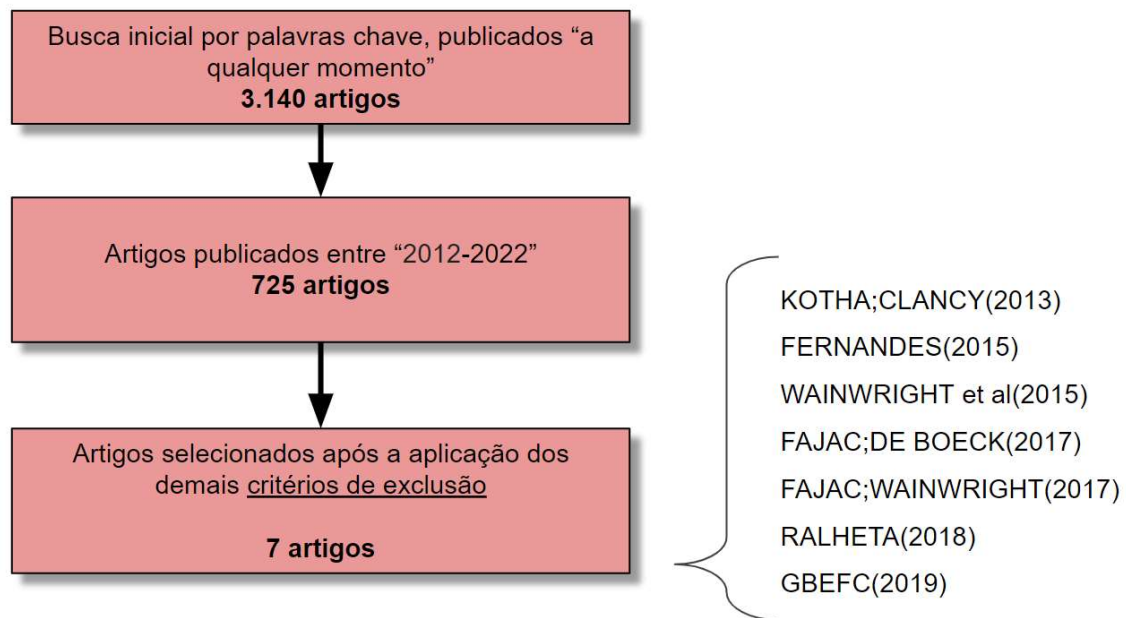


Figura 8: Fluxograma de pesquisa bibliográfica sistemática, com aplicação de critérios de inclusão e exclusão. **Fonte:** Elaboração própria.

5.2 - Resultados

Assim, os artigos selecionados, conforme a metodologia descrita, consideram os impactos das novas terapias na prorrogação da vida com qualidade dos pacientes de Fibrose Cística. As informações obtidas estão integradas no Quadro 3, para permitir a interpretação por meio da triangulação concomitante (CRESWELL; CLARK, 2013), combinando-os para extrair sentido de maneira ampla.

Quadro 3 – Informações dos artigos selecionados para revisão bibliográfica sistemática

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÕES
KOTHA;CLANCY	2013	Analisa os resultados de quatro publicações, resumindo a experiência clínica do ivacaftor em pacientes com FC.	<p>(ACCURSO et al., 2010) <u>Grupo 1:</u> NPD = -4,7 mV, p = 0,003 e média - 5,4 mV, p = 0,01, VEF₁=10% para a dose de 150 mg, sem melhorias significativas no grupo placebo ou no de 25 mg de ivacaftor</p> <p><u>Grupo 2:</u> NPD = -3,4 mV, p = 0,02 para o grupo 150 mg de ivacaftor, com menores melhorias de VEF₁ (8,7%); NPD = -5,4mV e VEF₁ = 4,4% para o grupo de dose 250 mg;</p> <p>(FLUME et al, 2012) VEF₁ = 1,7%, p = 0,15 para 150 mg de ivacaftor;</p> <p>(RAMSEY et al., 2011) VEF₁ = +10,5%, p < 0,001, com uma redução de 55% no risco de exacerbação pulmonar, além da elevação no peso médio de dos pacientes em 2,7 kg com 150 mg a cada 12 h de ivacaftor;</p> <p>(DAVIES et al., 2013) VEF₁ = +12,5%; p < 0,001), elevação de 2,8 kg em média e evidentes efeitos na função pulmonar, para ivacaftor 150 mg a cada 12 h.</p>	<p>O ivacaftor ativa o G551D e leva a melhorias estatisticamente significativas na função pulmonar, diminuição das taxas de exacerbação pulmonar e aumento de peso.</p> <p>Foram os resultados desses estudos que sustentaram a aprovação da US Food and Drug Administration da monoterapia com ivacaftor.</p>

FERNANDES	2015	<p>Estudos realizados na Clínica Universitária de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, naquela Capital.</p> <p><u>Estudo 1</u> - Pacientes FC com 12 ou mais anos, mutação G551D CFTR, tratados com ivacaftor (dose de 150 mg a cada 12 horas por 48 semanas) comparados a indivíduos tratados com placebo.</p> <p><u>Estudo 2</u> - Pacientes com mais de 18 anos, homocigotos para a mutação F508del CFTR, tratados com lumacaftor (doses de 25, 50, 100 e 200 mg por 7 dias).</p> <p>Os pacientes continuaram a medicação habitual prescrita com a exceção de soro hipertônico.</p>	<p><u>Estudo 1</u> (ivacaftor) - aumento médio de 10,4% no VEF₁ e uma diminuição de 0,2% nos doentes sujeitos a placebo (p<0,001); 67% dos doentes livres de exacerbações pulmonares; redução na média de dias totais de hospitalização por doente por cada exacerbação pulmonar: de 3,9 +/- 13,6;</p> <p>Tendência à redução da quantidade de patógenos bacterianos tradicionais da FC com o ivacaftor (média de 13,9; p=0,11).</p> <p><u>Estudo 2</u> (lumacaftor) - não houve diferença significativa quanto à medição da função respiratória, nem mesmo quanto à incidência de exacerbações pulmonares. Verificados efeitos adversos graves (fadiga, congestão nasal, desconforto músculo esquelético, dois eventos de tosse e três de exacerbações pulmonares agudas).</p>	<p>Modulação CFTR vem dar uma esperança renovada aos doentes com FC, permitindo alguma regressão da doença (p.65).</p>
-----------	------	---	---	--

WAINWRIGHT et al	2015	<p>Avaliados dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes com 12 anos de idade, homozigotos para a mutação F508del:</p> <p><u>Estudo 1</u> - lumacaftor (600 mg uma vez ao dia) em combinação com ivacaftor (250 mg a cada 12 horas) durante 24 semanas;</p> <p><u>Estudo 2</u> - lumacaftor (400mg a cada 12 horas) em combinação com ivacaftor (250 mg a cada 12 horas) durante 24 semanas.</p>	<p>Em ambos os grupos houve melhorias no VEF₁, variando entre 2,6% e 4,0% (p<0,001), sustentada até ao final das 24 semanas de tratamento; reduções na taxa de exacerbações pulmonares:</p> <p><u>Estudo 1</u> - 30% mais baixa, p=0,001 (lumacaftor 600mg/dia + ivacaftor);</p> <p><u>Estudo 2</u> - 9% mais baixa, p<0,001 (lumacaftor 400mg a cada 12 horas + ivacaftor).</p>	<p>Lumacaftor em combinação com ivacaftor, melhorou-se o VEF₁ e reduziu a taxa de exacerbações pulmonares, incluindo níveis aceitáveis de efeitos colaterais.</p>
------------------	------	---	---	--

FAJAC; DE BOECK	2017	Ensaio clínico (fase II e III) com ivacaftor e lumacaftor.	<p>Ivacaftor bem tolerado e eficaz em crianças (6 anos) e pacientes adultos com FC que tinham pelo menos uma mutação G551D no gene CFTR; aumento médio de 10% do VEF1, aumento no peso e na queda na taxa de exacerbações pulmonares após 144 semanas; reduções nas concentrações de cloreto no suor.</p> <p>Lumacaftor melhorou o processamento de CFTR e a secreção de cloreto em aproximadamente 14%.</p> <p>Combinação lumacaftor+ivacaftor: VEF₁= +3% do previsto, e menor taxa de exacerbações pulmonares.</p> <p>Combinação tezacaftor+ivacaftor, levou a uma melhora significativa na função respiratória.</p>	<p>Esses resultados, entre outros, levaram à aprovação em 2012 na União Europeia do ivacaftor para pacientes com FC com idade igual ou superior a 6 anos com pelo menos uma cópia da mutação G551D (SAWICKI et al., 2015).</p>
FAJAC; WAINWRIGHT	2017	Descrição qualitativa dos estudos de fase III com tezacaftor combinado ivacaftor, administrado a pacientes homocigotos para F508del.	Melhora significativa na função respiratória	<p>Novas drogas em desenvolvimento: riociguat da Bayer, o GLPG2222 da farmacêutica Galápagos NV, o FDL-169 da Flatley Discovery Lab, o amplificador PTI-428 da Proteostasis Therapeutics e o estabilizador cavosonstat da Nivalis, além de combinações de corretores como VX-152 ou VX-440 com o tezacaftor.</p>

RALHETA	2018	<p>Descrição de terapêuticas convencionais da FC (guidelines) e também as modeladoras de CFTR como o ivacaftor e lumacaftor, além de um novo medicamento, o Ataluren.</p> <p>Em nos ensaios clínicos de fase III realizados em pacientes elegíveis aleatoriamente designados, tratados com 10 mg/kg de manhã, 10 mg/kg ao meio-dia e 20 mg/kg à noite ou placebo por 48 semanas.</p>	<p>Não foram verificadas alterações significativas na função pulmonar nem na concentração de Cl⁻ no suor;</p> <p>O ataluren não apontou melhoras na função pulmonar;</p> <p>Na combinação lumacaftor + ivacaftor, o VEF1 aumentou 2,6% e o risco de exacerbações pulmonares que requerem internamento ou terapêutica com antibióticos caiu 39%, além do aumento de 15,7% no transporte de Cl⁻.</p>	<p>O ivacaftor melhora a atividade da proteína aumentando a probabilidade de abertura do canal iônico de Cl⁻;</p> <p>O lumacaftor consegue que um maior número de proteínas alcance a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações de classe II e VI</p>
---------	------	--	--	---

GBEFC	2019	<p>Descritas as associações dos três moduladores disponíveis: ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor</p> <p><u>Estudo 1</u> - combinação lumacaftor+ivacaftor (400 mg/ 250 mg de 12/12 horas);</p> <p><u>Estudo 2</u> - combinação tezacaftor+ivacaftor (100mg de tezacaftor e 300mg de ivacaftor);</p> <p><u>Estudo 3</u> - Ivacaftor administrado em pacientes com variantes das classes III e IV.</p> <p>Indicações adicionais, para a prescrição das drogas.</p>	<p><u>Estudo 1</u> - combinação lumacaftor+ivacaftor, apontou melhora de aproximadamente 3% no percentual do predito do VEF₁ em relação ao placebo; melhora significativa do índice de massa corporal e diminuição do número de exacerbações pulmonares e perfil aceitável de tolerabilidade da medicação;</p> <p><u>Estudo 2</u> - incremento do VEF₁ na faixa de 4-6%, e menos 35% na frequência de exacerbações pulmonares agudas.</p> <p><u>Estudo 3</u> - resultados iniciais extremamente positivos, com incrementos de função pulmonar (VEF₁) na faixa de 10%, redução dos valores de cloretos no suor ao redor de 50mmol/L, ganho ponderal e redução significativa das exacerbações pulmonares, quando comparados ao grupo que recebeu placebo (GBEFC, 2019, p.3).</p>	<p>As associações das três drogas (ivacaftor + tezacaftor + lumacaftor) encontram-se em fase final de estudo (Fase III) e poderão em breve ser incorporadas no tratamento dos pacientes de FC.</p>
-------	------	--	---	--

5.3 - Discussões

O primeiro estudo, intitulado Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence, é de autoria de Kotha e Clancy (2013) e analisa os resultados de quatro publicações (ACCURSO et al., 2010; FLUME et al., 2012; RAMSEY et al., 2011; DAVIES et al., 2013), resumindo a experiência clínica dos medicamentos em pacientes com FC.

O primeiro estudo apresentado foi um estudo de fase II, randomizado, duplocego, controlado por placebo de ivacaftor realizado em 39 adultos com FC com pelo menos uma cópia da mutação G551D CFTR e medida de base da função pulmonar VEF₁ de 1 segundo e pelo menos 40% do previsto (ACCURSO et al., 2010). O estudo foi realizado em duas partes: 20 pacientes aleatoriamente designados para receber doses crescentes de ivacaftor (25, 75 ou 150 mg) a cada 12 horas ou placebo por 14 dias. Para esses, observou-se mudanças significativas na atividade de CFTR: NPD (Nasal Potential Difference) desde a linha de base até o 14º dia foram para a dose 75 mg de ivacaftor: média - 4,7 mV, p = 0,003 e média - 5,4 mV, p = 0,01, VEF₁=10% para a dose de 150 mg, sem melhorias significativas no grupo placebo ou no de 25 mg de ivacaftor.

Na segunda parte do estudo, os outros 19 pacientes foram aleatoriamente designados para receber ivacaftor (150 ou 250 mg) a cada 12 horas ou placebo por 28 dias em desenho paralelo. Aqui, os resultados para o NPD foram de - 3,4 mV, p = 0,02 no dia 28, para o grupo 150 mg de ivacaftor, com menores melhorias de VEF₁ (8,7%). Os resultados foram expressivos também no grupo de dose 250 mg (NPD = -5,4mV e VEF₁ = 4,4%) (ACCURSO et al., 2010).

No experimento de Flume et al (2012], um estudo de fase II com ivacaftor (150 mg a cada 12 h) em 104 pacientes com FC que possuíam duas cópias da mutação F508del CFTR, apresentaram alteração VEF₁ = 1,7%, p = 0,15 até a 16ª semana em comparação com aqueles que receberam placebo.

Os dois últimos ensaios destacados por Kotha e Clancy (2013) são ensaios de fase III. Um conduzido por Ramsey et al. (2011), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou a resposta ao ivacaftor (150 mg a cada 12 h) em pacientes com 12 anos de idade por 48 semanas, em pacientes com FC que possuem a mutação G551D. Nele detectou-se um VEF₁ = +10,5%, p < 0,001, com uma redução relativa de 55% no risco de exacerbação pulmonar, além da elevação

no peso médio de dos pacientes em 2,7 kg. O segundo estudo, por Davies et al. 2013, sob as mesmas condições, encontrou valores muito próximos: no VEF1 = +12,5%; $p < 0,001$), elevação de 2,8 kg em média e evidentes efeitos na função pulmonar.

Em conclusão, os estudos ensaios clínicos apresentados por Kotha e Clancy (2013) mostraram que o ivacaftor ativa o G551D, mutação classe III, a terceira mais prevalente causadora da FC (SOLOMON et al., 2013). Além disso, leva a melhorias estatisticamente significativas na função pulmonar (VEF1 % previsto), diminuição das taxas de exacerbação pulmonar e aumento de peso.

Foram os resultados desses estudos que sustentaram a aprovação na US Food and Drug Administration da monoterapia com ivacaftor (150 mg a cada 12 h) para o tratamento de pacientes com FC com idade superior a 6 anos com a mutação G551D CFTR (KOTHA; CLANCY; 2013, p.293).

O segundo trabalho analisado nesta revisão sistemática, Modulação da proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) (FERNANDES, 2016), é uma Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, defendido pela Autora junto à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, apresenta dois estudos realizados na Clínica Universitária de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, naquela Capital.

O primeiro foi realizado em doentes com 12 ou mais anos, com diagnóstico estabelecido de FC, também com a mutação G551D CFTR, que se submeteram ao tratamento de até 48 semanas com ivacaftor oral na dose de 150 mg a cada 12 horas, comparados a indivíduos tratados com placebo.

As medições no final da 24^a semana demonstraram um aumento médio de 10,4% no VEF₁ e uma diminuição de 0,2% nos doentes sujeitos a placebo ($p < 0,001$). No final da 48^a semana, 67% dos doentes no grupo ivacaftor, contra 41% no grupo placebo, estiveram livres de exacerbações pulmonares, havendo ainda redução na média de dias totais de hospitalização por doente por cada exacerbação pulmonar: de 3,9 +/- 13,6 no grupo ivacaftor, contra 4,2 +/- 8,7. Também verificou-se a tendência à redução da quantidade de patógenos bacterianos tradicionais da FC com o ivacaftor (média de 13,9; $p = 0,11$), ainda que a diversidade bacteriana da expectoração não tenha mudado significativamente com o tratamento.

O segundo estudo foi realizado para determinar quais os benefícios do uso do lumacaftor (doses de 25, 50, 100 e 200 mg) em doentes com FC com mais de 18

anos, homozigotos para a mutação F508del CFTR, com um valor de cloro no suor maior ou igual a 60 mmol/L e um VEF₁ de pelo menos 40% do valor previsto para a idade, género e altura (linha base), com avaliações realizadas com sete dias de uso. Como resultado, não houve diferença significativa quanto à medição da função respiratória, nem mesmo quanto à incidência de exacerbações pulmonares (17% dos tratados com lumacaftor e 12% dos com placebo; p=0,62). Quanto ao valor de cloro no suor, os resultados foram 2,2 mmol/L no grupo placebo, -0,5 mmol/L no grupo de 25 mg, -3,7 mmol/L no grupo de 50 mg (p=0,03), -2,3 mmol/L no de 100 mg e -6,6 mmol/L no de 200 mg (p=0,0008), sendo que após 7 dias sem administração da droga, os valores médios retornaram aos níveis encontrados previamente ao estudo.

Por outro lado, os efeitos adversos foram considerados graves e incluíram fadiga, congestão nasal, desconforto músculo esquelético, dois eventos de tosse e três de exacerbações pulmonares agudas (FERNANDES, 2016). Cabe destacar que durante os estudos, todos os doentes continuaram a tomar a medicação habitual previamente prescrita com a exceção de soro hipertónico.

Como conclusão, Fernandes (2016, p.65) afirma que a modulação CFTR vem dar uma esperança renovada aos doentes com FC, permitindo alguma regressão da doença.

No estudo de WAINWRIGHT et al (2015), intitulado Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR foram conduzidos dois estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo que foram desenhados para também avaliar os efeitos do lumacaftor (VX-809, 600 mg uma vez ao dia ou 400mg a cada 12 horas) em combinação com ivacaftor (VX-770, 250 mg a cada 12 horas) ou placebo durante 24 semanas, em pacientes com 12 anos de idade ou mais que tinham fibrose cística e eram homozigotos para a mutação F508del.

Após 15 dias de tratamento houve uma significativa melhoria do VEF₁, variando entre 2,6% e 4,0% (p<0,001), sustentada até ao final das 24 semanas de tratamento e reduções clinicamente significativas na taxa de exacerbações pulmonares em ambos os grupos, sendo as taxas destes grupos significativamente mais baixas que as do grupo placebo: 30% mais baixa no grupo lumacaftor 600mg/dia + ivacaftor (p=0,001) e 39% mais baixa no grupo lumacaftor 400mg a cada 12 horas + ivacaftor (p<0,001) (WAINWRIGHT et al, 2015).

Em conclusão, nos estudos de lumacaftor em combinação com ivacaftor, um corretor e potencializador de CFTR, melhorou-se o VEF₁ e reduziu a taxa de exacerbações pulmonares em pacientes com FC que eram homozigotos para a mutação F508del, incluindo níveis aceitáveis de efeitos colaterais (WAINWRIGHT et al, 2015, p.230).

Fajac e De Boeck (2017) em *New horizons for cystic fibrosis treatment*, apresentam ensaios clínicos de fase II e III com ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor e combinações, cujos resultados mostraram que o ivacaftor foi bem tolerado e eficaz em crianças (6 anos) e pacientes adultos com FC que tinham pelo menos uma mutação G551D no gene CFTR. A principal evidência desse benefício clínico foi a melhora sustentada e robusta na função respiratória (aumento médio de 10% do VEF₁ previsto em 1 segundo), aumentos no peso e queda na taxa de exacerbações pulmonares após a administração por até 144 semanas. Os pacientes com FC que receberam ivacaftor também apresentaram concentrações reduzidas de cloreto no suor, mostrando uma melhora da função do CFTR nas glândulas sudoríparas.

O estudo também mostrou que o lumacaftor melhorou o processamento de CFTR e a secreção de cloreto em células epiteliais brônquicas homozigotas para a mutação F508del e também restaurou a função CFTR em indivíduos com a mutação F508del em aproximadamente 14% (FAJAC; DE BOECK, 2017).

De outra forma, o estudo indicou melhora significativa na função respiratória e uma menor taxa de exacerbações pulmonares com a administração combinada de lumacaftor + ivacaftor, embora menor (VEF₁=+3% do previsto) do que a observada com ivacaftor em pacientes com mutação de classe III, que apresentaram aumento médio de 10% do VEF₁ previsto.

Esses resultados, entre outros, levaram à aprovação em 2012 na União Europeia do ivacaftor para pacientes com FC com idade igual ou superior a 6 anos com pelo menos uma cópia da mutação G551D (SAWICKI et al., 2015).

Fajac e Wainwright (2017) em seu artigo *New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis*, uma descrição qualitativa dos estudos de fase III com tezacaftor combinada ao ivacaftor, afirmam que o corretor tezacaftor levou a uma melhora significativa na função respiratória em pacientes homozigotos para F508del.

Também apresentam outras drogas ainda em desenvolvimento clínico, como o riociguat da Bayer, o GLPG2222 da farmacêutica Galápagos NV, o FDL-169 da Flatley Discovery Lab, o amplificador PTI-428 da Proteostasis Therapeutics e o

estabilizador cavosonstat da Nivalis, além de combinações de corretores como VX-152 ou VX-440 com o tezacaftor. Elas ainda são promessas, mas ao atuar para disponibilizar mais CFTR nas células, possibilitam mais interações com corretores e potencializadores, ou mesmo, estabilizam o CFTR modulado na membrana celular (FAJAC; DE BOECK, 2017).

Como conclusão, afirmam as Autoras que um dos grandes desafios para o futuro dos moduladores de CFTR é desenvolver terapias que sejam eficazes para todos os pacientes, ou seja, que não sejam específicas da classe de mutação.

Em sua dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas no Instituto Universitario Egas Moniz, em Lisboa, intitulada Terapêutica genética aplicada à fibrose cística, Ralheta (2018) descreve as terapêuticas convencionais da FC (guidelines) e também as modeladoras de CFTR como o ivacaftor e lumacaftor, além de um novo medicamento, o Ataluren ou PTC-124, produzido pela PTC Therapeutics.

Desenvolvido originalmente para pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, de fenótipo ainda mais severo que a FC e resultante de uma mutação nonsense classe I no gene da distrofina (DMDmn) (ANVISA, 2019), o Ataluren é um fármaco não-aminoglicosídeo seletivo que, quando administrado por via oral, interage com o ribossoma e permite a leitura integral do gene CFTR, o que faculta a produção de proteínas CFTR normais (RALHETA, 2018; ZAINAL ABIDIN et al., 2017; HUBERT et al., 2016).

Em ensaios clínicos de fase III realizados em pacientes elegíveis com fibrose cística de mutação nonsense (idade \geq 6 anos; NPD anormal; cloreto no suor $>$ 40 mmol/L e; VEF₁ \geq 40% e \leq 90%), aleatoriamente designados, tratados com 10 mg/kg de manhã, 10 mg/kg ao meio-dia e 20 mg/kg à noite ou placebo por 48 semanas, não foram verificadas alterações significativas na função pulmonar nem na concentração de Cl⁻ no suor (KEREM et al., 2014). Embora o ataluren não tenha melhorado a função pulmonar dos pacientes testados, ele pode ser benéfico para pacientes que não tomam tobramicina⁸ inalatória crônica (RALHETA, 2018).

⁸ O antibiótico, da classe dos aminoglicosídeos, é usado para o tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística.

Por outro lado, Ralheta (2018) afirma que com a combinação lumacaftor + ivacaftor, o VEF1 aumentou 2,6% e o risco de exacerbações pulmonares que requerem internamento ou terapêutica com antibióticos caiu 39%, além do aumento de 15,7% no transporte de Cl⁻. Dessa maneira, a Autora conclui que os mecanismos dos dois fármacos se complementam:

(...) o ivacaftor melhora a atividade da proteína aumentando a probabilidade de abertura do canal iônico de Cl⁻, contornando os defeitos provocados pelas mutações da classe III, e o lumacaftor consegue que um maior número de proteínas alcance a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações de classe II e VI (RALHETA, 2018, p. 31).

A estratégia de combinações de moduladores parece ser um caminho possível (GBEFC, 2019). No documento Recomendações para uso de drogas moduladores da função da proteína CFTR, um relatório técnico do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística⁹ (GBEFC), associação civil de direito privado e sem fins lucrativos, que objetiva estudar e ampliar o entendimento da doença, priorizando a sua inclusão na agenda pública da saúde no Brasil, são descritas as associações dos três moduladores disponíveis: ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor.

Na combinação lumacaftor+ivacaftor (400 mg/ 250 mg de 12/12 horas), ministrada em pacientes homocigotos para a variante F508del, dois estudos randomizados, controlados por placebo, verificou-se uma melhora de aproximadamente 3% no percentual do predito do VEF₁ em relação ao placebo, segundo o documento, estatisticamente significativa. Houve também melhora significativa do índice de massa corporal e diminuição do número de exacerbações pulmonares, em longo prazo inclusive, além de um perfil aceitável de tolerabilidade da medicação (GBEFC, 2019).

Para a combinação tezacaftor+ivacaftor (100mg de tezacaftor e 300mg de ivacaftor) administrada em comparação ao grupo placebo, em pacientes com fibrose cística e idade acima de 12 anos, homocigotos para a variante F508del, por 24 semanas, apresentou-se incremento do VEF₁ na faixa de 4-6%, e - 35% na frequência de exacerbações pulmonares agudas.

Por fim, foi analisada a administração de Ivacaftor em pacientes com variantes das classes III e IV, apresentando resultados iniciais:

⁹ <http://portalgbefc.org.br/site/index.php>

(...) extremamente positivos, com incrementos de função pulmonar (VEF1) na faixa de 10%, redução dos valores de cloretos no suor ao redor de 50mmol/L, ganho ponderal e redução significativa das exacerbações pulmonares, quando comparados ao grupo que recebeu placebo (GBEFC, 2019, p.3).

Esse estudo recomendou o monitoramento da toxicidade hepática do Ivacaftor. Também apresenta algumas indicações adicionais, sendo necessário para a prescrição das drogas, que sejam atendidos aos três requisitos listados na sequência:

Para o ivacaftor:

1. Estar vinculado a um Centro de Atendimento Especializado à FC;
2. Ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional (qualquer dos itens):
 - FEV1 < 90% do predito ou perda funcional >5% ao ano por 3 anos consecutivos;
 - Sinais de impactação mucóide/bronquiectasias na tomografia de tórax;
 - Exacerbações pulmonares frequentes com necessidade de admissão hospitalar (> 2x ao ano);
 - Sinusopatia crônica com repercussão clínica (dor facial crônica/recorrente, descarga nasossinusal persistente, polipose nasal ou mucocetes);
 - Desnutrição com IMC < 15;
 - Infecção respiratória crônica por bactéria típica da FC (*Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia* e/ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina - MRSA).
3. Ter boa adesão ao tratamento: retirada regular e frequente de medicação no Centro de Atendimento, comparecimento regular às consultas ambulatoriais e de fisioterapia.

Para a combinação Lumacaftor + Ivacaftor:

1. Estar vinculado a um Centro de Atendimento Especializado à FC;
2. Ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional (qualquer dos itens):
 - FEV1 < 70% do predito OU perda de VEF1 > 5% ao ano por 3 anos consecutivos;

- Sinais de impactação mucóide/bronquiectasias na tomografia de tórax;
 - Exacerbações pulmonares frequentes com necessidade de admissão hospitalar (> 2x ao ano);
 - Sinusopatia crônica com repercussão clínica (dor facial crônica/recorrente, descarga nasossinusal persistente, polipose nasal ou mucocelos);
 - Desnutrição ou percentil IMC < 15;
 - Infecção respiratória crônica por bactéria típica da FC (*Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia* e/ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina - MRSA).
3. Ter boa adesão ao tratamento: retirada regular e frequente de medicação no Centro de Atendimento, comparecimento regular às consultas ambulatoriais e de fisioterapia.

Para a combinação tezacaftor + ivacaftor:

1. Estar vinculado a um Centro de Atendimento Especializado à FC;
2. Ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional (qualquer dos itens):
 - FEV1 < 70% do predito ou perda de VEF1 > 5% ao ano por 3 anos consecutivos;
 - Sinais de impactação mucóide/bronquiectasias na tomografia de tórax;
 - Exacerbações pulmonares frequentes com necessidade de admissão hospitalar (> 2x ao ano);
 - Sinusopatia crônica com repercussão clínica (dor facial crônica/recorrente, descarga nasossinusal persistente, polipose nasal ou mucocelos);
 - Desnutrição ou percentil IMC < 15;
 - Infecção respiratória crônica por bactéria típica da FC (*Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia* e/ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina - MRSA).
3. Ter boa adesão ao tratamento: retirada regular e frequente de medicação no Centro de Atendimento, comparecimento regular às consultas ambulatoriais e de fisioterapia.

Ainda de acordo o documento, a associação das três drogas (ivacaftor + tezacaftor + lumacaftor) encontra-se em fase final de estudo (Fase III) e poderá em breve ser incorporada no tratamento dos pacientes de FC e assim como a descoberta dos primeiros moduladores da função da proteína CFTR, resultarão em descobertas e entusiasmo para pacientes e profissionais de saúde envolvidos no tratamento da FC (GBEFC, 2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa dissertação teve como tema os novos medicamentos à base de moduladores da disfunção da CFTR que atuam no tratamento da fibrose cística.

Como problema de pesquisa, examinou-se o comprometimento das vias respiratórias, verificando-se o impacto das novas terapias na prorrogação da vida com qualidade dos pacientes de FC.

Como objetivo geral, buscou-se estudar o quadro atual de tratamento da doença e as condições de vida dos pacientes, justificada pelas inúmeras e severas complicações crônicas enfrentadas pelos pacientes, o que oportuniza essa investigação sobre o comportamento da doença, os tratamentos convencionais e aqueles que utilizam moduladores da disfunção da CFTR disponíveis no mercado.

Nesse sentido, apurou-se que, não obstante aos tratamentos convencionais, o objetivo das novas terapias e medicações como o ivacaftor, o lumacaftor e o tezacaftor é, como destaca Fernandes (2016, p.65) conseguir uma estabilização da doença sem progressão, evitando, entre outros, infecções, exacerbações pulmonares e declínio da função respiratória. Também verificou-se que a modulação da função da proteína CFTR é, neste momento, a melhor arma para corrigir, ainda que parcialmente, a disfunção na produção dessa proteína, permitindo mesmo, alguma regressão da doença .

Ficou evidenciado que é previsível que combinações desses fármacos tendem a melhorar a sua ação e ainda que, as novas terapêuticas não sejam curativas, elas apresentam perspectivas da população portadora da FC, cuja esperança média de vida projetada é de valores superiores a 50 anos (MACKENZIE et al., 2014). Assim, considerando-se a restrição das alternativas terapêuticas disponíveis e severidade da doença, os benefícios são considerados clinicamente significativos.

Como desdobramentos futuros da presente pesquisa, vislumbra-se a necessidade de estudar com mais profundidade os novos medicamentos em fase de testes e preliminarmente apresentados, bem como das combinações dos medicamentos já comercializados.

Por fim, cabe destacar que cerca de 40 a 45% dos pacientes com FC já poderiam se beneficiar desses novos medicamentos, que devido aos altos custos ainda não estão disponíveis em muitos países.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, M.P.; BERGER, H.A.; RICH, D.P.; GREGORY, R.J.; SMITH, A.E.; WELSH, M.J. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. **Cell**, v.67, n.4, p.775–784, 1991.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Registro: Translarna** (atalureno), Brasília, 2019. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=translarna-atalureno-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5491903&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content. Acesso: 25 out. 2022.

ATHANAZIO, R.A.; SILVA, L.V.R.F.D.; VERGARA, A.A.; RIBEIRO, A.F.; RIEDI, C.A.; PROCIANOY, E.D.F.A.; MELO, S.F.D.O. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 43, p. 219-245, 2017.

BACCHIN, Natalia Ferres; AMARAL, Thaynara Queiroz; LEAL, Renata Cristina de Angelo Calsaverini. Correlação clínico-epidemiológico em pacientes com fibrose cística. **Anais do Fórum de Iniciação Científica do UNIFUNEC**, v. 7, n. 7, 2016.

BARBEN, J.U.; DITCHFI, E.L.D.M.; CARLIN, J.B.; ROBERTSON, C.F.; ROBINSON, P.J.; OLINSK, A. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. **J Cyst Fibros**, v.;2, n. 3, p.105-111, 2003.

BELCHER, C.; VIJ, N. Protein processing and Inflammatory Signaling in Cystic Fibrosis. **Current Molecular Medicine**, v.10, p.82-94, 2010.

BEPARI, K. K.; MALAKAR, A. K.; PAUL P.; HALDER, B.; CHAKRABORTY, S. Allele frequency for Cystic fibrosis in Indians vis-a/-vis global populations. **Bioinformation**, v. 11, n. 7, p. 348-52, 2015.

BIOREDE BRASIL. **Anvisa aprova novo medicamento para o tratamento da Fibrose Cística em crianças: ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor)**. Bio-Notícias, 2018. Disponível em <https://www.bioredbrasil.com.br/anvisa-aprova-novo-medicamento-para-o-tratamento-da-fibrose-cistica-em-criancas-orkambi-lumacaftor-ivacaftor/>. Acesso: 14 jun. 2022.

BITTENCOURT, Thainá Gonçalves. **Aspectos genéticos e epidemiológicos acerca da fibrose cística**. 2015, 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília - UniCEUB, Brasília, 2015.

BRINSON, G.M.; NOONE, P.G.; MAURO, M.A.; KNOWLES, M.R.; YANKASKAS, J.R.; SANDHU, J.S. , et al. Bronchial artery embolisation for the

treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, n.6, p.1951-1958, 1998.

CARVALHO, A.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

CASTRO, Marcos César de; FIRMIDA, Mônica de Cássia. O tratamento na fibrose cística e suas complicações. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011.

CONFORTO, Edivandro Carlos; AMARAL, Daniel Capaldo; SILVA, SL da. **Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos**. Trabalho apresentado, v. 8, 2011.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório para Sociedade: informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS** - ivacaftor para pacientes acima de 6 anos e apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N OU S549R. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

COMUNICAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS). **Submissões: Modalidades de Trabalhos Aceitos Para Publicação**, 2022. Disponível em: <https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/about/submissions>. Acesso em: 21 out. 2022.

CRESWELL, John W. **Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CRUZ, Diná de Almeida Lopes Monteiro da; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. **Revista latino-americana de enfermagem**, v.13, p.415-422, 2005.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. **Patient Registry 2020 annual data report**. Bethesda, 2021.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF). **Patient Registry**. Annual Data Report, 2009.

DALCIN, P.T.R.; SILVA, F.A.A. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. **J Bras Pneumol**, n. 34, p.107-117, 2008

DAVIES, J.C.; WAINWRIGHT, C.E.; CANNY, G.J.; CHILVERS, M.A.; HOWENSTINE, M.S.; MUNCK, A. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. **Am J Resp Crit Care Med**, v. 187, n. 11, p.1219-1225, 2013.

DALEMANS, W.; BARBRY, P.; CHAMPIGNY, G.; JALLAT, S.; DOTT, K.; DREYER, D.; CRISTAL, R. G.; PAVIRANI, A.; LECOCQ, J.; LAZDUNSKI, M. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. **Nature**, v.354, n.6354, p.526-528, 1991.

DEQUEKER, E.; STUHRMANN, M.; MORRIS, M.A.; CASALS, T.; CASTELLANI, C.; CLAUSTRES, M.; CUPPENS, H.; GEORGES, M.; FEREC, C.; MACEK, M.; PIGNATTI, P.; SCHEFFER, H.; SCHWARTZ, M.; WITT, M.; SCHWARZ, M.; GIRODON, E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – update European recommendations. **Eur J Hum Genet**, v.17, n. 51-65, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ejhg2008136>. Acesso: 10 out. 2022.

DERICHS, N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. **Eur Respir Rev**, v.22, n.127, p.58-65, 2013.

ESPADINHA, A. S. F. **Diagnóstico Laboratorial da Fibrose Cística**. 2010. 66 f. (Dissertação) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Faro, 2010. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/1658/1/DIAGNÓSTICO_FIBROSECISTICA.pdf. Acesso: 11 out. 2022.

FAJAC, Isabelle; DE BOECK, Kris. New horizons for cystic fibrosis treatment. **Pharmacology & therapeutics**, v. 170, p. 205-211, 2017.

FAJAC, Isabelle; WAINWRIGHT, Claire E. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. **La Presse Médicale**, v.46, n.6, p. 165-175, 2017.

FARRELL, P. M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, p. 450-453, 2008.

FERNANDES, Denise Andreia Seixas Pereira. **Modulação da proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)**. 2016. 79 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

FIRMIDA, Mônica de Cássia; LOPES, Agnaldo José. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8875/6757>. Acesso: 14 jun. 2022.

FIRMIDA, Mônica de Cássia; MARQUES, Bruna Leite; COSTA, Cláudia Henrique da. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ. PP. 46-58. 2011. Disponível em: http://bjhbs.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/72_pt.pdf. Acesso: 08 dez. 2021.

FISHMAN A.P.; ELIAS, J. A.; GRIPPI, M.A, et al. **Pulmonary Disease and Disorders**. New York: McGraw Hill, 2008.

FLUME, P.A. Pneumothorax in cystic fibrosis. **Chest**, v. 123, n. 1, p.217-221, 2003.

FLUME P.A.; MOGAYZEL JUNIOR, P.J.; ROBINSON, K.A.; GOSS, C.H.; ROSENBLATT, R.L.; KUHN, R.J.; MARSHALL, B.C. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. **Am J Respir Crit Care Med**, v.

180, n.9, p. 802-808, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>. Acesso: 9 set. 2022.

FLUME, P.A.; YANKASKAS, J.R.; EBELING, M.; HULSEY, T.; CLARK L.L. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. **Chest**, v.128, n. 2, p.729-738, 2005.

GELLER, D.E. Aerosol Antibiotics in Cystic fibrosis. **Respir Care**, v. 54, p.658-670, 2009.

GIBSON, R.; BURNS, J.; RAMSEY, B. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v.168, p. 918–951, 2003.

GOMIDE, Liana B.; SILVA, Cristiane S.; MATHEUS, João P. C.; TORRES, Lídia A. G. M. M. Atuação da fisioterapia respiratória em pacientes com fibrose cística: uma revisão da literatura. **Arq. ciênc. saúde**, v. 14, n. 4, p. 227-233, out-dez 2007.

GROOT, R.; SMITH, A.L. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. **Clin Pharmacokinet**, v. 13, n.4, p.228-253, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003088-198713040-00002>. Acesso: 9 set. 2022.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC) **Recomendações para uso de drogas moduladoras da função da proteína CFTR**. GBEFC, 19 nov. de 2020. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=163&id=196> . Acesso: 10 out. 2022.

HAACK, Adriana; ARGÃO, Giselle Gonçalves; NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi. Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: O que devemos saber. **Com. Ciência Saúde**, v. 25, n.3/4, p.245-262, 2014. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/ccs_artigos/2014_fisiopatologia_fibrose_cistica.pdf. Acesso: 19 dez. 2021.

HENSYL, W. **Stedman's Medical Dictionary**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.

HERPER, Matthew. The Most Important New Drug Of 2012. **Forbes**, 27 dez. 2012. Disponível em: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/12/27/the-most-important-new-drug-of-2012/?sh=44e233003a6a>. Acesso: 19 out. 2022.

HODSON, M.E.; SIMMONDS N.J.; WARWICK, W.J.; TULLIS, E.; CASTELLANI, C.; ASSAEL, B.; DODGE, J. A.; COREY, M. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. **J Cyst Fibros**, v. 7, p.537-542, 2008.

HUBERT, D.; BUI, S.; MARGUET, C.; COLOMB-JUNG, V.; MURRIS-ESPIN, M.; CORVOL, H.; MUNCK, A. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. **Revue Des Maladies Respiratoires**, v.33, n.8, p.658–665, 2016.

IKUMA, M.; WELSH, M. Regulation of CFTR Cl⁻ channel gating by ATP binding and hydrolysis. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 97, p. 8675–8680, 2000.

KAHL, Barbara; HERRMANN, Mathias; EVERDING, Anne Schulze; KOCH, Hans G.; BECKER, Karsten; HARMS, Erik; PROCTOR, Richard A.; PETERS, Georg. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. **J Infect Dis**, v.;177, p. 1023-1029, 1998.

KEREM, E.; KONSTAN, M. W.; DE BOECK, K.; ACCURSO, F. J.; SERMET-GAUDELUS, I.; WILSCHANSKI, M. et al. . Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v.2, n.7, p.539–547, 2014. Disponível em: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc4154311>. Acesso: 25. out. 2022.

KOTHA, Kavitha; CLANCY, John P. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. **Therapeutic advances in respiratory disease**, v.7, n.5, p. 288-296, 2013. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1753465813502115>. Acesso: 19 jul. 2022.

KUK, Kelly; TAYLOR-COUSAR, Jennifer L. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. **Therapeutic advances in respiratory disease**, v.9, n.6, p.313-326, 2015.

LEVY, C.E. Microbiologia no trato respiratório na fibrose cística. In: PASCHOAL, I.A.; PEREIRA, M.C. **Fibrose Cística**. São Paulo: Yends, 2010. p.201-12.

LIMA, A.N.; LOPES, A. J.; JANSEN, U.; CAPONE, D.; JANSEN, J. M. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos, funcionais e tomográficos. **Pulmão RJ**, v.13, n 2, p.90-96, 2004.

LUCCHESI, E. G. **Desenvolvimento de sistema de obtenção de biofilmes in vitro e avaliação de sua susceptibilidade a biocidas**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

MACKENZIE, T.; GIFFORD, A.H.; SABADOSA, K.A.; QUINTON, H.B.; KNAPP, E.A.; GOSS, C.H.; MARSHALL, B.C. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. **Ann Intern Med**, v.161, p. 233-241, 2014.

MCLAUGHLIN, F.J.; MATTHEWS JR, W.J.; STRIEDER, D.J.; KHAW, K.T.; SCHUSTER, S; SHWACHMAN, H. Pneumothorax in cystic fibrosis: management and outcome. **J Pediatr**, v.100, n.6, p.863-869, 1982.

MALL, M. A.; BOUCHER, R. C. Pathophysiology of cystic fibrosis lung disease. **European Respiratory Monograph**, v. 64, p. 1 - 13, 2014.

MARQUES, Elizabeth A. Perfil Microbiológico na Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Disponível em: http://bjhbs.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/69_pt.pdf. Acesso em: 26/12/2021.

MATOS, Bruna de Almeida; MARTINS, Rita Cristina. Fibrose Cística: Uma revisão da literatura. **Brasilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v.29, n.2, p.114-119, dez. 2019-VEF. 2020. Disponível em:

https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200105_095238.pdf. Acesso: 06 dez. 2021.

MAYER-HAMBLETT, N; RAMSEY, B.W.; KRONMAL, R.A. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. **Proc Am Torac Soc**, v. 4, n.4, p.370-377, 2007.

MICKLE, J.; CUTTING, G. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. **Med Ci North Am**, v.84, n.3, p.597-607, 2000.

NASCIMENTO, Eric Lima Mendonça do. A medicina e as manifestações religiosas: Uma relação através da história. **XV Safety, Health and Environment Word Congress**, p. 384-388. July 19 - 22, 2015, Porto. Disponível em: <https://copec.eu/congresses/shewc2015/proc/works/86.pdf>. Acesso: 06 dez. 2021.

NOCERA, Joe. The \$300,000 Drug. **The New York Times**. 18 Jul. 2014. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2014/07/19/opinion/joe-nocera-cystic-fibrosis-drug-price.html>. Acesso: 19 out. 2022.

ONG, Thida; RAMSEY, Bonnie W. Update in Cystic Fibrosis 2014. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 192, n. 6, p.669-675, 2015.

PEZZULO, A.A.; TANG, X.X.; HOEGGER, M. J.; ALAIWA, M. H.; RAMACHANDRAN, S.; MONINGER, T. O.; ZABNER, J. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. **Nature**, v. 487, p. 109-113, 2012.

PICKERING, Robert. BACHMAN, David. **The Use of Forensic Anthropology**. Boca Raton: CRC Press, 2009.

PINTO, M. C.; SILVA, I.; FIGUEIRA, M. F.; AMARAL, M. D.; LOPES-PACHECO, M. Pharmacological Modulation of Ion Channels for the Treatment of Cystic Fibrosis. **Journal of experimental pharmacology**, v.13, p. 693–723, 2021.

PISI G.; CHETTA A. Airway clearance therapy in cystic fibrosis patients. **Acta Biomed**, v. 80, n. 2, p.102-106, 2009.

PROESMANS, Marijke; VERMEULEN, François; DE BOECK, Kris. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. **European journal of pediatrics**, v.167, n.8, p. 839-849, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-008-0693-2>. Acesso: 19 jul. 2022.

RASKIN S. **Estudo multicêntrico de bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras**. Curitiba, Universidade Federal do Paraná, 2001.

RASKIN, Salmo; PEREIRA-FERRARI, Lilian; REIS, Francisco Caldeira; ABREU, Fernando; MAROSTICA, Paulo; ROZOV, Tatiana; CARDIERI, Joselina; LUDWIG, Norberto; VALENTIN, Lairton; ROSARIO-FILHO, Nelson Augusto; CAMARGO NETO, Eurico; LEWIS, Eduardo; GIUGLIANI, Roberto; DINIZ, Edna Maria Albuquerque; CULPI, Lodercio; PHILLIP III, John Atlas; CHAKRABORTY, Ranajit. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by

screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **J Cyst Fibros**, v. 7, n. 1, p.15-22, 2008.

RASKIN, Salmo; PEREIRA-FERRARI, Lilian; REIS, Francisco Caldeira; ROSARIO-FILHO, Nelson Augusto; ABREU, Fernando; MAROSTICA, Paulo; ROZOV, Tatiana; CARDIERI, Joselina; LUDWIG, Norberto; VALENTIN, Lairton; ROSARIO-FILHO, Nelson Augusto; CAMARGO NETO, Eurico; LEWIS, Eduardo; GIUGLIANI, Roberto; DINIZ, Edna Maria Albuquerque; CULPI, Lodercio; PHILLIP III, John Atlas; CHAKRABORTY, Ranajit. High allelic heterogeneity between African-Brazilians and Euro-Brazilians impacts CF genetic testing. **Genet Test**, v.7, n.3, p.213–218, 2003.

RALHETA, Carolina Alexandra Chumbinho Farrajota. **Terapêutica genética aplicada à fibrose cística**. 2018. Dissertação - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Instituto Universitário Egas Moniz, Lisboa, 2018.

REIS, J.F.C.; DAMACENO, N. Fibrose cística. **J Pediatr**, v.74, n.1, 1998.

REIS, F.J.C.; OLIVEIRA, M.C.L.; PENNA, F.J.; OLIVEIRA, M. D. G. R.; OLIVEIRA, E. A.; MONTEIRO, A. P. A. F. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. **Rev Ass Med Brasil**, v. 46, n. 4, p. 325-330, 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/vTNRzgp3nGg78fmWn7ZFjD/abstract/?lang=pt>. Acesso: 14 jun. 2022.

RIBEIRO, Maria Natália Alves et al. Fibrose cística: histórico e principais meios de diagnóstico. **Research, Society and Development**, v.10, n.3, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13075/11802>. Acesso: 5 dez. 2021.

ROSENSTEIN B.J.; CUTTING, G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement, **Journal of Pediatrics**, v.132, n.4, p.589-595, 1998.

ROWE, S.M.; MILLER, S.; SORSCHER, E.J. Mechanisms of disease: Cystic Fibrosis. **N Engl J Med**, v. 352, p.1992-2001, 2005.

ROWNTREE, R. HARRIS, A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. **Ann Hum Genet**, v.67, p.471-485, 2003.

SAKANO, E. Vias aéreas superiores na fibrose cística. In: PASCHOAL I. A.; PEREIRA, M.C. **Fibrose Cística**. São Paulo: Yends, 2010. p.149-56.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v.15, n.3, [online] maio-junho, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?format=pdf&lang=pt>. Acesso: 19 jul. 2022.

SANTOS, Luana Azevedo Sampaio. **Tratamento da infecção por Pseudomonas aeruginosa em pacientes com Fibrose Cística: Revisão da literatura**. Monografia (Medicina) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013. Disponível em:

<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/13390/1/Luana%20Azevedo%20Sampaio%20Santos.pdf>. Acesso: 14 jun. 2022.

SAWICKI, G.S.; MCKONE, E.F.; PASTA, D.J.; MILLAR, S.J.; WAGENER, J.S.; JOHNSON, C. A.; KONSTAN, M.W. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, p. 836–842, 2015.

SCHIDLOW, D.V.; TAUSSIG, L.M.; KNOWLES, M.R. Cystic fibrosis foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v.15, n.3, p.187-198, 1993.

SCHRAMMEL, F.M.; POSTMUS, P.E.; VANDERSCHUEREN, R.G. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. v.10, n. 6, p.1372-1379, 1997.

SERRANO, Thaiane Rispoli. **Deteção de mutações no gene CFTR em pacientes com suspeita de fibrose cística**. 2016. 11 p (Dissertação) Mestrado em Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

SILVA FILHO, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da; VERGARA, Alberto de Andrade; LUDWIG NETO, Norberto. **Recomendações para uso de drogas moduladores da função da proteína CFTR**. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística - GBEFC, 2019, mimeo.

SIMMONDS, N.J. Cystic fibrosis in the 21st century. **Respiratory Medicine**, v. 24, p.85-96, 2010.

SMYTH, A.R.; BELL, S.C.; BOJCIN, S.; BRYON, M.; DUFF, A.; FLUME P.; KASHIRSKAYA, N.; MUNCK, A.; RATJEN, F.; SCHWARZENBERG, S.J.; SERMET-GAUDELUS, I.; SOUTHERN, K.W.; TACCETTI, G.; ULLRICH, G.; WOLFE, S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. **J Cyst Fibros**, v.13, 2014.

SOLOMON G.M.; FREDERICK C.; ZHANG S.; GAGGAR, A.; HARRIS, T.; WOODWORTH, B.A.; STEELE, C.; ROWE, S.M. IP-10 is a potential biomarker of cystic fibrosis acute pulmonary exacerbations. **PLoS One**, v.8, n.8, p. e72398-e72398, 2013.

STOLTZ, D. A.; MEYERHOLZ, D. K.; WELSH, M. J. Origins of cystic fibrosis lung disease. **The New England Journal of Medicine**, n. 372, p. 351–362, 2015.

VAN GOOR, Fredrick ; HADIDA, Sabine; Grootenhuis, Peter DJ; BURTON, Bill; STACK, Jeffrey H; STRALEY, Kimberly S.; DECKER, Caroline J.; MILLER, Mark; MCCARTNEY, Jason; OLSON, Eric R.; WINE, Jeffrey J.; FRIZZELL, Ray A.; ASHLOCK, Melissa; NEGULESCU, Paul A. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v.108, n.46, p.18843-18848, 2011. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1105787108>. Acesso: 24 out. 2022.

VANKEERBERGERGHEN, A.; CUPPENS, H.; CASSIMAN, J. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. **J Cyst Fibros**, v.290), p. L1117-L1130, 2002.

VERONEZI, Jefferson. Complicações respiratórias. In: ZIEGLER, Bruna. Parte 5. Exacerbação, complicações respiratórias e situações especiais na Fibrose Cística. **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 10, n. Supl 1, p. 171-148, 2019.

VERONEZI, Jefferson; SCORTEGAGNA, Daiane. Fisioterapia Respiratória na Fibrose Cística. **Rev HCPA**, v. 31, n. 2, 2011. Disponível em: <https://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/21163/12760>. Acesso: 19 out. 2022.

WAINWRIGHT, C. E.; ELBORN, J.S.; RAMSEY, B.W.; MARIGOWDA, G.; HUANG, X.; CIPOLLI, M. Colombo, C; DAVIES, J.C.; BOECK, K.; FLUME, P. A.; KONSTAN, M. W.; MCCOLLEY, S. A.; MCCOY, K; MCKONE, E.F.; MUNCK, ANNE; RATJEN, FELIX; ROWE, STEVEN, M.; WALTZ, D.; BOYLE, M.P. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p.220-231, 2015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409547>. Acesso: 14 jun. 2022.

WELSH, M.; SMITH, A. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. **Cell**, v.73, p.1251-1254, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis**. 2004. Disponível em: Http://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf. Acesso: 21 mai. 2011.

YANKASKAS, J.R.; MARSHALL, B.C.; RODMAN, D. et al. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. **Chest**, v. 125, n.S1, p.1-39, 2005.

YOUNG, S. Evidence-based management: a literature review. **J Nurs Manage**, v.10, n.3, p.145-151, 2002.

ZAINAL ABIDIN, N.; HAQ, I. J.; GARDNER, A. I.; ;BRODLIE, M. Ataluren in cystic fibrosis: development, clinical studies and where are we now? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v.18, n.13, p.1363–1371, 2017.

ZIEGLER, Bruna. Exacerbação, complicações respiratórias e situações especiais na Fibrose Cística. **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 10, n. Supl 1, p. 169-188, 2019.