

## DESAFIOS E AVANÇOS NA FIBROSE CÍSTICA – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### AUTORES

**OLIVEIRA RUIZ, Talicya Renata**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**CALSAVERINI LEAL, Renata**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

### RESUMO

Este estudo é uma revisão de literatura que busca analisar o impacto da fibrose cística na sociedade brasileira e a tecnologia que contribuem para diagnóstico e conduta efetivos. Para abordar o assunto, foram selecionados dezessete artigos de revisão, descritivos, relatos e até mesmo diretrizes, publicados nos últimos dez anos acerca do diagnóstico e tratamento de Fibrose Cística. Tendo em vista o comprometimento dessa doença na sociedade e a dificuldade de proporcionar qualidade de vida ao paciente, é de extrema importância que se amplie os estudos sobre o tema e amplie a capacitação de equipe multidisciplinar, com objetivo de oferecer qualidade de vida ao paciente, diagnóstico precoce e efetividade de tratamento.

### PALAVRAS - CHAVE

Fibrose cística, diagnóstico, tratamento, equipe multidisciplinar.

## ABSTRACT

This study is a literature review that seeks to analyze the impact of cystic fibrosis on Brazilian society and the technology used for diagnosis and effective management. To address the subject, these review articles, descriptives, reports and even the same guidelines, published in the last ten years on the diagnosis and treatment of Cystic Fibrosis, were selected. Considering the disease's impact on society and the difficulty of providing quality of life to the patient, it is extremely important to expand studies on the subject and increase the training of a multidisciplinary team, with the aim of offering quality of life to the patient, early diagnosis and treatment effectiveness.

**Keywords:** Cystic fibrosis, diagnosis, treatment, multidisciplinary team.

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística também é conhecida por mucoviscosidade, pois altera o funcionamento das glândulas exócrinas. A obstrução das vias aéreas é causada pela produção excessiva de secreção, propiciando a presença de inflamação crônica e infecções recorrentes. Em consequência, o aumento da resistência das vias aéreas e do trabalho respiratório, a hiperinsuflação pulmonar, o déficit nutricional, a alteração da complacência e o desarranjo do equilíbrio tóraco-abdominal, podem determinar alterações na força dos músculos respiratórios. Essa doença é genética autossômica recessiva é resultado da disfunção do gene “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” (CFTR), que codifica uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro. Trata-se de uma doença multissistêmica mais frequente em populações descendentes de caucasianos. No Brasil, estima-se que a incidência de fibrose cística seja de 1:7.576 nascidos vivos; porém, apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul. (ATHANAZIO et al, 2017; MUCHA et al, 2020)

Antes, era comum que os acometidos pela fibrose cística fossem pediátricos. No entanto, os avanços tecnológicos no tratamento impactaram positivamente na expectativa de vida, podendo encontrar adultos. Assim, por meio do diagnóstico precoce, o aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com essa doença. Inclusive são aspectos importante como a atividade física e alimentação podem contribuir nesse processo de longevidade como ressaltado por SILVA et al, 2021.

Em uma análise mais acurada, percebe-se uma série de desafios que crianças e adolescentes com fibrose cística enfrentam. A falta de avaliação psicológica específica, individual e familiar, e de consequentes e possíveis intervenções clínicas, incluindo aconselhamento psicológico, individual e familiar, foi uma lacuna identificada nas propostas multiprofissionais de atendimento à fibrose cística. (BORGES et al, 2022)

Embora os desafios enfrentados para assegurar os avanços no tratamento e cuidado dos pacientes com fibrose cística, a ciência tem conseguido oferecer novas possibilidades terapêuticas para as doenças raras. As discussões no campo da saúde pública precisam abraçar essa complexidade. Assim, coloca-se em questionamento a função social de empresas que podem financiar estudos e o incentivo governamental para ampliar cada vez mais os estudos e tecnologias acerca da fibrose cística. (PIZZIGNACCO et al, 2011)

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Uma revisão da literatura com artigos que foram publicados nos últimos anos sobre o tratamento de fibrose cística, com o intuito de ressaltar os avanços e desafios dessa doença, os meios de diagnóstico e tratamento que viabilizam um melhor prognóstico.

A revisão tem a finalidade de reunir o conhecimento produzido e aproxima-lo da atividade clínica. Por meio de uma abordagem ampla e sistêmica é possível observar diversos estudos e difundir uma compreensão ampla do assunto revisado. Assim, analisou-se o conhecimento produzido nos últimos dez anos sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico da fibrose cística.

Tendo em vista a revisão integrativa da literatura, foi necessário o uso das seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Scielo e PubMed. Os descritores utilizados foram: fibrose cística, aconselhamento genético, capacidade de exercício, tratamento de fibrose cística. O material selecionado com a leitura dos resumos e, após isso, foram escolhidos os que atendiam os seguintes critérios: publicados nos últimos dez anos, em língua portuguesa ou inglesa que se reportassem sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico das complicações associadas a fibrose cística.

Os trabalhos escolhidos avaliaram: o diagnóstico precoce da fibrose cística; o método de condução da fibrose cística; meios de melhora da qualidade de vida do paciente com a fibrose cística; complicações associadas a fibrose cística.

Após a leitura integral dos artigos selecionados, os dados foram filtrados e organizadas de acordo com o nome do autor, título do trabalho, ano de publicação, tipo de estudo e suas conclusões.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A incidência de Fibrose Cística (FC) pode variar em diferentes regiões do Brasil e entre diferentes grupos étnicos. Estudos epidemiológicos têm fornecido estimativas sobre a prevalência da FC no país. Conforme todos os relatórios do GBEFC desde 2009, a maior concentração deles encontra-se na região Sudeste (47,5%), sendo que o estado de São Paulo apresenta a maior quantidade em todo o país, com 27,4%. A maior concentração de CRTs nessa região pode estar associada às condições de tratamento e, sobretudo, de diagnóstico são essenciais à ocorrência de novos registros de pacientes e oferecimento de assistência adequada. É importante ressaltar que a FC é considerada uma doença rara, e a sua incidência pode ser influenciada por fatores como a diversidade genética da população e a disponibilidade de recursos de diagnóstico. (BORGES et al, 2022)

A prevalência da faixa etária pediátrica entre os pacientes de FC é apontada como realidade de algumas regiões no mundo, entre elas, a América Latina. Comparativamente, nos Estados Unidos, em 2017, dos 30.139 pacientes, 46,4% deles eram menores de 18 anos (Cystic Fibrosis Foundation [CFF], 2018). Os piores resultados na América Latina decorrem do menor nível socioeconômico dessas populações, do acesso desigual à saúde, do baixo orçamento para saúde e da carência de organizações especializadas no tratamento da doença. (BORGES et al, 2022)

Dados epidemiológicos apontam que 27% das crianças e 41% dos adolescentes com FC sofrem um ou mais episódios de exacerbações respiratórias, necessitando de internação por 10 a 11 dias em média. O período de internação leva ao afastamento do ambiente escolar e familiar, causando prejuízo na qualidade de vida. A quantidade de exacerbações e o tempo inferior a seis meses entre estas, aumentam a morbidade e mortalidade por FC. (SZULCZEWSKI et al., 2021; RIBEIRO et al, 2002)

O estudo de RIBEIRO et al, 2002 mostrou um aumento significativo e contínuo das taxas de mortalidade relacionada à FC no Brasil nos últimos anos, com um aumento concomitante da mediana da idade de óbito. Acreditamos que esses achados resultem de um aumento do diagnóstico de FC no país e esperamos que essa tendência de aumento das taxas de mortalidade relacionada à FC diminua nos próximos anos, o que indicará melhor assistência à saúde dos pacientes.

### **3.1. DIAGNÓSTICO**

Nos últimos anos, houve avanços significativos no diagnóstico da FC e têm permitido a identificação de mutações genéticas específicas associadas à FC. A implementação da triagem neonatal para a FC em alguns estados brasileiros tem contribuído para a detecção precoce da doença em recém-nascidos assintomáticos. A triagem neonatal é fundamental para identificar casos de FC logo nos primeiros dias de vida, permitindo um diagnóstico precoce e o início do tratamento adequado. (FARRELL et al., 2017).

Em 2017, os diagnósticos de FC via teste do pezinho tiveram média de idade de 0,44 anos, enquanto entre os realizados a partir de sintomas clínicos, a média foi de 8,65 anos. Um diagnóstico dito precoce, ou seja, aquele que acontece ainda nos primeiros meses de vida, pode implicar no início da assistência ao paciente de FC, o que é fundamental para sua sobrevivência, além de promover melhores condições clínicas em comparação aos pacientes diagnosticados com idade mais avançada. No entanto, apesar da importância da testagem para FC na triagem neonatal, em 2017, os diagnósticos via sintomas clínicos persistentes, sobretudo os respiratórios, ainda foram mais abundantes (56,9%) em relação aos detectados via teste do pezinho (35,4%). Dentre o total de pacientes com FC registrados no Brasil, a média de idade diagnóstica é de 5,74 anos. (BORGES et al, 2022)

#### **3.1.1- Métodos Diagnósticos da Fibrose Cística:**

**Teste do Suor:** O teste do suor é o método padrão para o diagnóstico de fibrose cística. É uma avaliação quantitativa da concentração de cloreto no suor e é usado para triagem e confirmação do diagnóstico (RATJEN & DÖRING, 2015).

**Triagem Neonatal:** A triagem neonatal é amplamente utilizada em muitos países para o diagnóstico precoce da FC. O teste de triagem mede a tripsina imunorreativa (IRT) no sangue do recém-nascido, e se os resultados forem elevados, são realizados testes adicionais para confirmar o diagnóstico (FARRELL et al., 2017).

**Testes Genéticos:** A análise de mutações no gene CFTR é crucial para o diagnóstico de fibrose cística. A identificação de mutações específicas confirma o diagnóstico da doença (Castellani et al., 2018; MUCHA et al., 2020)

## **4. DIFICULDADES E DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO**

É frequente na literatura a referência à fibrose cística como a doença rara mais comum da infância. Nessa afirmação ainda aparece um traço histórico de um tempo em que poucos pacientes com fibrose cística chegavam à vida adulta. Nos países economicamente mais desenvolvidos essa realidade já foi superada. Em países como o nosso, com profundas desigualdades sociais e econômicas, organizar centros de tratamento para adultos tem sido mais um dos muitos desafios vividos pelos pacientes e profissionais de saúde que trabalham com essa doença. (ATHANAZIO et al, 2017; MUCHA et al, 2020)

A média de vida no nosso país continua próxima aos 20 anos, variando muito de acordo com a idade no diagnóstico e o acesso e a qualidade dos tratamentos recebidos ao longo do tempo. A FC apresenta uma ampla variabilidade clínica, com manifestações que variam desde formas leves até casos mais graves. Isso pode dificultar o diagnóstico, especialmente em pacientes com sintomas atípicos ou formas mais brandas da doença, que podem ser confundidas com outras condições respiratórias ou digestivas. (ATHANAZIO et al., 2017)

O diagnóstico preciso da FC requer acesso a serviços de saúde especializados, equipamentos e profissionais treinados. Em algumas regiões, especialmente em áreas remotas ou países em desenvolvimento, o acesso a esses recursos pode ser limitado, o que dificulta o diagnóstico precoce e o início do tratamento adequado. (AMARAL & REGO, 2020; ATHANAZIO et al., 2017)

No último Registro Brasileiro de Fibrose Cística, organizado pelo Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística (GBEFC), realizado em 2017, a média de idade dos óbitos registrados foi de 17,4 anos. As associações de fibrose cística pelo país têm reiterado junto aos centros de referência e às equipes médicas a preocupação com essa realidade. A expectativa de vida de um paciente brasileiro ainda é a metade do tempo da expectativa de vida de um paciente estadunidense, canadense ou europeu. Considerando as dimensões continentais do nosso país, ressaltamos que o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado na fibrose cística guarda heterogeneidades e descontinuidades, principalmente no que diz respeito às regiões Norte e Nordeste. Os métodos de diagnóstico da FC, especialmente os testes genéticos e a triagem neonatal, podem ser custosos. Os altos custos podem representar uma barreira para o acesso ao diagnóstico, principalmente em locais onde os sistemas de saúde não cobrem totalmente esses exames. Isso pode resultar em atrasos no diagnóstico e no tratamento adequado dos pacientes. (AMARAL & REGO, 2020)

O diagnóstico precoce da Fibrose Cística desempenha um papel crucial na melhoria dos resultados clínicos e na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ainda existem desafios a serem superados, como a variabilidade clínica da doença, o acesso a serviços especializados e o custo do diagnóstico. Esforços contínuos devem ser feitos para aprimorar os métodos diagnósticos e garantir que todos os pacientes com FC sejam diagnosticados precocemente e recebam o cuidado necessário para melhorar sua qualidade de vida. (ATHANAZIO et al., 2017)

## **5. TRATAMENTO**

O tratamento farmacológico da FC tem evoluído consideravelmente. Terapias como os moduladores da CFTR (reguladores do condutor transmembranar da fibrose cística) têm mostrado resultados promissores em estudos clínicos, melhorando a função pulmonar e reduzindo as exacerbações respiratórias. Além disso, terapias adjuvantes, como antibióticos inalatórios e mucolíticos, têm sido utilizadas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (ATHANAZIO et al., 2017)

As amostras de secreção respiratória são essenciais para o acompanhamento da infecção bacteriana crônica das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, bem como para a identificação de infecções oportunistas e como método de acompanhamento de intervenções terapêuticas. (ATHANAZIO et al., 2017; RATJEN & DÖRING, 2003)

O tratamento diário da doença pulmonar (nível de evidência 5) na fibrose cística inclui a nebulização de vários medicamentos que são fundamentais para manter a saúde pulmonar, e um sistema inalador é essencial para todos os pacientes com fibrose cística. (ATHANAZIO et al., 2017; RATJEN & DÖRING, 2003)

A abordagem multidisciplinar no cuidado dos pacientes com FC é fundamental para otimizar os resultados clínicos. Equipes compostas por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas e psicólogos trabalham de forma integrada para fornecer suporte abrangente aos pacientes. Essa abordagem inclui o manejo das complicações pulmonares, a promoção de uma nutrição adequada e a atenção às necessidades psicossociais dos pacientes. (BORGES et al, 2022)

Os moduladores da CFTR são terapias inovadoras que visam corrigir a disfunção do canal de cloreto de sódio causada pelas mutações genéticas na FC. Esses medicamentos, como o ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor, têm demonstrado eficácia em melhorar a função pulmonar, reduzir as exacerbações respiratórias e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, o acesso a esses medicamentos pode ser limitado devido a questões de custo e disponibilidade em diferentes países. (TERLIZZI et al., 2016)

Os antibióticos inalatórios desempenham um papel fundamental no tratamento das infecções pulmonares crônicas na FC. Eles ajudam a controlar as infecções bacterianas frequentes, reduzindo a inflamação e a deterioração pulmonar. Além disso, os mucolíticos, como a dornase alfa, auxiliam na redução da viscosidade do muco, facilitando sua eliminação. Essas terapias têm contribuído para a melhoria da função pulmonar e da qualidade de vida dos pacientes com FC. (RATJEN & DÖRING, 2003)

A fisioterapia respiratória desempenha um papel importante no tratamento da FC, ajudando a mobilizar as secreções pulmonares e melhorar a função respiratória. Técnicas como a percussão e a drenagem postural são utilizadas para promover a remoção das secreções e prevenir complicações pulmonares.

O exercício aeróbico é benéfico para pacientes com fibrose cística, melhorando a aptidão cardiorrespiratória e muscular. É recomendado instituir atividades vigorosas, com consumo de sete METs para crianças e adolescentes, permitindo assim melhora da resistência cardiopulmonar, composição corporal, força muscular, resistência muscular, e flexibilidade. Pacientes com fibrose cística muitas vezes têm limitações no exercício físico, mas estudos mostram que maior atividade física diária está associada a uma melhor tolerância ao exercício. (SZULCZEWSKI et al., 2021)

Devido à má absorção de nutrientes, os pacientes com FC frequentemente apresentam deficiências nutricionais. A suplementação nutricional, incluindo enzimas pancreáticas, vitaminas lipossolúveis e dietas hipercalóricas, é essencial para garantir um estado nutricional adequado e o crescimento e desenvolvimento saudáveis dos pacientes. É importante que haja acompanhamento e orientação nutricional em pacientes com FC como ressalta SZULCZEWSKI et al., 2021.

## **6- DIFICULDADES E DESAFIOS NO TRATAMENTO**

A adesão ao tratamento é um desafio significativo na FC, devido à complexidade e à quantidade de intervenções necessárias. O tratamento diário envolve várias terapias, medicamentos e procedimentos, o que pode ser cansativo e impactar a qualidade de vida dos pacientes. A adesão ao tratamento requer um suporte contínuo e uma abordagem multidisciplinar. O acesso a serviços especializados e equipes de saúde treinadas na FC pode ser limitado, especialmente em áreas rurais e países com recursos de saúde limitados. Isso pode dificultar o acesso a terapias inovadoras, exames de rotina e cuidados de acompanhamento, afetando a eficácia do tratamento. (AMARAL & REGO, 2020)

Apesar dos avanços no tratamento, a progressão da FC é inevitável. Com o tempo, a função pulmonar pode diminuir, as infecções podem se tornar mais recorrentes e as complicações podem surgir. O desafio é retardar a

progressão da doença e minimizar o impacto das complicações através de um tratamento adequado e de medidas preventivas.

Apesar dos avanços mencionados, a FC ainda apresenta desafios significativos. Um dos principais desafios é o acesso ao tratamento especializado, que pode ser limitado em algumas regiões e países devido a questões econômicas e estruturais. Além disso, os custos associados ao tratamento da FC são elevados, o que pode criar barreiras para o acesso a terapias inovadoras. A individualização do tratamento também é um desafio importante. A FC é uma doença complexa e heterogênea, com variações genéticas e clínicas entre os pacientes. Portanto, é necessário desenvolver abordagens terapêuticas personalizadas, levando em consideração as características específicas de cada paciente. (AMARAL & REGO, 2020)

## **7- PERSPECTIVAS FUTURAS NA FIBROSE CÍSTICA:**

**Terapia Genética:** A terapia genética é uma das perspectivas mais promissoras para o tratamento da fibrose cística. Pesquisas estão em andamento para desenvolver terapias que visam corrigir diretamente as mutações genéticas responsáveis pela disfunção do canal de cloreto de sódio no gene CFTR. Estudos como o de Alton et al. (2015) demonstraram melhorias significativas na função pulmonar em pacientes tratados com terapia genética. (MAULE et al, 2020)

**Moduladores da CFTR:** Os moduladores da CFTR, como o ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor, têm mostrado eficácia no tratamento de determinadas mutações genéticas da FC. Estudos como o de Taylor-Cousar et al. (2017) relatam melhorias na função pulmonar e redução das exacerbações respiratórias com o uso desses medicamentos. (TERLIZZI et al., 2016)

**Medicina Personalizada:** A medicina personalizada ou de precisão é uma área promissora no tratamento da fibrose cística. Com base nas características genéticas e clínicas individuais de cada paciente, espera-se que tratamentos personalizados possam ser desenvolvidos para obter melhores resultados. Estudos, como o de Sun et al. (2018), demonstraram que a identificação de biomarcadores preditivos pode ajudar a selecionar o tratamento mais adequado para cada paciente.

**Terapias Combinadas:** Estudos estão em andamento para investigar o uso de terapias combinadas, que visam alvejar diferentes vias fisiopatológicas da FC simultaneamente, com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento.

## **8. CONCLUSÃO**

A Fibrose Cística continua sendo um desafio clínico, mas os avanços científicos e terapêuticos têm proporcionado melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ainda existem desafios a serem superados, como o acesso ao tratamento especializado e a individualização do cuidado. As perspectivas futuras são promissoras, com o desenvolvimento de terapias inovadoras e a busca por abordagens personalizadas. A contínua colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes é fundamental para avançar no conhecimento e no cuidado da FC.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGES, Carla Cristina ; OLIVEIRA-MONTEIRO, Nancy Ramacciotti de. Problemas Internalizantes e Externalizantes de Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 42, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/hQHHhMYMwLnDMHNhG9mgH6J/> . Acesso em: 5 nov. 2022.

ALEXANDER, Lauren; CARSON, Jane; MCCAUGHAN, John; *et al.* Thinking inside the box: nebulizer care, safe storage, and risk of infection in cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 2, p. e20190226–e20190226, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/V5SdpWbVKP8GWshp9gZqDhR/?lang=en> . Acesso em: 5 nov. 2022.

AMARAL, Marise Basso ; REGO, Sergio. Doenças raras na agenda da inovação em saúde: avanços e desafios na fibrose cística. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 12, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/sVcPJbZbHPgXg4wjFjDq4gg/?lang=pt#:~:text=Baseando%2Dse%20no%20campo%20das,e%20possibilidades%20do%20tempo%20presente.> . Acesso em: 5 nov. 2022.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur; SILVA FILHO, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da; VERGARA, Alberto Andrade; *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687954/> . Acesso em: 5 nov. 2022.

TERLIZZI, Vito; CASTALDO, Giuseppe; SALVATORE, Donatello; *et al.* Genotype–phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. **Journal of Medical Genetics**, v. 54, n. 4, p. 224–235, 2016. Disponível em: <https://img.bmj.com/content/54/4/224.long> . Acesso em: 5 nov. 2022. ERIC W.F.W. ALTON; ARMSTRONG, David G; ASHBY, Deborah; *et al.* Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. v. 3, n. 9, p. 684–691, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673100/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

FARRELL, Philip M; WHITE, Terry B; REN, Clement L; *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. v. 181, p. S4-S15.e1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129811/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

HASIAK SANTO<sup>1</sup>, Augusto ; RIBEIRO FERREIRA DA SILVA-FILHO<sup>2,3</sup>, Luiz Vicente. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiple-cause-of-death study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. e20200166, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/qDPLC56NyT8gpDqn8bT3FzD/?lang=en> . Acesso em: 5 nov. 2022.

MAULE, Giulia; AROSIO, Daniele ; CERESETO, Anna. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 3903, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313467/> . Acesso em: 5 nov. 2022.

MUCHA, Francieli Camila; ROSA, Suellen Bitencourt; ALMEIDA, Ana Carolina da Silva; *et al.* Força muscular respiratória e qualidade de vida em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 27, n. 4, p. 377–384, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/JKpcTG3vghD6dCYKDCRXgWS/> . Acesso em: 5 nov. 2022.

MUNCK, Anne; BOURMAUD, Aurélie; BELLON, Gabriel; *et al.* Phenotype of children with inconclusive cystic fibrosis diagnosis after newborn screening. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 4, p. 918–928, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.24634>>. Acesso em: 5 nov. 2022.

PATIENT REGISTRY 2020 ANNUAL DATA REPORT PATIENT REGISTRY ANNUAL DATA REPORT 2020 CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2020. Disponível em: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> .

PIZZIGNACCO, Tainá Pelucio; MELLO, Débora Falleiros ; LIMA, Regina Garcia. A experiência da doença na fibrose cística: caminhos para o cuidado integral. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 3, p. 638–644, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reusp/a/rMbkXsg9vfCSQKWrNMPJxbm/?lang=pt> . Acesso em: 5 nov. 2022.

RATJEN, Felix; GERD DÖRING. Cystic fibrosis. v. 361, n. 9358, p. 681–9, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12606185/>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

RIBEIRO, Jose Dirceu; RIBEIRO, Maria Ângela G. de O. ; RIBEIRO, Antonio Fernando. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 171–186, 2002. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572002000800008&lng=es](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000800008&lng=es) . Acesso em: 20 jul. 2023.

SUN, Benjamin; MARANVILLE, Joseph C; PETERS, James F; *et al.* Genomic atlas of the human plasma proteome. v. 558, n. 7708, p. 73–79, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875488/>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SZULCZEWSKI, Leticia; RAMON; VIDAL, Pamela; *et al.* Capacidade de exercício e nível de atividade física diária de crianças e adolescentes com fibrose cística: associação com estado nutricional, função pulmonar, hospitalização e uso de antibióticos. v. 28, n. 2, p. 193–200, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/wzGmmFXkwf9XWbmXDZTjVvx/#:~:text=A%20avalia%C3%A7%C3%A3o%20da%20capacidade%20de,rotina%20de%20pacientes%20com%20fibrose> . Acesso em: 20 jul. 2023.

TAYLOR-COUSAR, Jennifer L; MUNCK, Anne; MCKONE, Edward F; *et al.* Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. v. 377, n. 21, p. 2013–2023, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099344/>>. Acesso em: 20 jul. 2023.