



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Thiago da Silva Rodrigues Amaro

**DESFECHOS CLÍNICOS DE ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA INTERNADOS
NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA POR COMPLICAÇÕES PULMONARES:
ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO NA ERA PRÉ-MODULADORES DA
CFTR**

Porto Alegre, 2024

Thiago da Silva Rodrigues Amaro

Desfechos clínicos de adultos com fibrose cística internados na unidade de terapia intensiva por complicações pulmonares: estudo de coorte retrospectivo na era pré-moduladores da CFTR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Coorientadora: Dra. Josani da Silva Flores

PORTO ALEGRE, 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Amaro, Thiago da Silva Rodrigues
Desfechos clínicos de adultos com fibrose cística internados na unidade de terapia intensiva por complicações pulmonares: estudo de coorte retrospectivo na era pré-moduladores da CFTR / Thiago da Silva Rodrigues Amaro. -- 2024.
99 f.
Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Coorientadora: Josani da Silva Flores.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Fibrose cística. 2. Desfechos clínicos. 3. Unidade de Terapia Intensiva. I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth, orient. II. Flores, Josani da Silva, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, pela bolsa de pesquisa;

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, pela oportunidade oferecida;

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin;

À minha coorientadora Dra. Josani da Silva Flores;

Dedico esse trabalho à Sra. Tereza Cardoso Machado da Silva.
Mulher negra, de Ensino Fundamental incompleto e dona de uma sabedoria ímpar.
Dedico não somente este trabalho, mas tudo o que sou.
Muito obrigado, Mãe!!!

[...]
Às vezes a felicidade demora a chegar
Aí é que a gente não pode deixar de sonhar
Guerreiro não foge da luta e não pode correr
Ninguém vai poder atrasar quem nasceu pra vencer

É dia de Sol, mas o tempo pode fechar
A chuva só vem quando tem que molhar
Na vida é preciso aprender, se colhe o bem que plantar
É Deus quem aponta a estrela que tem que brilhar
[...]

Carlinhos Madureira/ Xande de Pilares/ Gilson Bernini

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética grave que afeta principalmente pessoas de etnia caucasiana, causando alterações pulmonares e outras complicações, como insuficiência pancreática e infertilidade. Mesmo com os avanços no tratamento, pacientes com FC sofrem declínio progressivo da função pulmonar, necessitando, em muitos casos, de internações em UTI e, eventualmente, transplante pulmonar. O estudo propõe avaliar retrospectivamente o manejo e os desfechos desses pacientes na UTI. **Materiais e Métodos:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo realizado com pacientes adultos com FC internados na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 2000 e 2019, com o objetivo de avaliar o tempo livre do transplante pulmonar até um desfecho negativo (readmissão na UTI ou óbito). Também foram analisados os fatores de risco associados a esses desfechos ruins. **Resultados:** Foram incluídos 15 pacientes, totalizando 27 internações. A maioria dos pacientes era do sexo masculino e todos eram caucasianos. A mediana de idade foi de 27 anos, com uma função pulmonar severamente comprometida. A mediana do tempo de sobrevivência na UTI foi de 66 dias, com altos índices de mortalidade. Fatores como a distância percorrida no teste de caminhada e a idade ao diagnóstico mostraram associações com a mortalidade, embora sem relação causal clara. **Discussão e Conclusão:** O estudo revelou alta mortalidade entre os pacientes com FC internados na UTI, com uma média de sobrevivência de 151,9 dias após a primeira internação. A função pulmonar severamente afetada e a idade ao diagnóstico foram fatores importantes associados à mortalidade. O estudo sugere que novos tratamentos, como moduladores de CFTR, podem melhorar o prognóstico desses pacientes no futuro.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Desfechos Clínicos. Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cystic fibrosis (CF) is a progressive autosomal recessive genetic disease, most commonly seen in Caucasians. The defect results from mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, which encodes a chloride channel present in epithelial surfaces. The presence of defects in this regulator leads to various organ system complications, especially affecting the lungs. Severe pulmonary complications are the primary cause of mortality and may lead to frequent admissions to the intensive care unit (ICU). In recent years, there has been an increasing number of studies focusing on the survival of patients with CF admitted to the ICU, but there are no studies evaluating the outcomes of ICU admissions for adult CF patients in Brazil. **OBJECTIVE:** To evaluate time free from lung transplant until poor outcomes (ICU readmission or death) in adult CF patients admitted to the ICU for severe pulmonary complications. Additionally, the study aimed to analyze risk factors associated with these poor outcomes. **METHODS:** This was a retrospective cohort study conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), including ICU admissions of adult CF patients from January 2000 to December 2019. Data were obtained through medical records and analyzed with descriptive statistics, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox proportional hazards regression to identify risk factors for poor outcomes. **RESULTS:** Fifteen patients were included, with a total of 27 ICU admissions. Twelve patients (80%) died during their ICU stay, with a median survival time of 66 days. The most significant factor associated with mortality was a reduced distance in the six-minute walk test ($p = 0.022$). **CONCLUSION:** Adult CF patients admitted to the ICU for severe pulmonary complications have a high mortality rate, with limited survival after ICU admission. Despite the study's limitations, the results highlight the severity of the disease and the need for new therapeutic strategies, including CFTR modulators, which may improve outcomes in this population.

Keywords: Cystic Fibrosis. Clinical Outcomes. Intensive Care Unit.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição do percentual de indivíduos na faixa etária pediátrica e adulta no período de 2009 a 2020.

Figura 2: Distribuição dos indivíduos quanto à função pulmonar segundo faixa etária, 2020.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA Associação Americana de Diabetes

ATS *American Thoracic Society*

CFTR *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* – proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística

CVF Capacidade vital forçada

DI Desvio interquartilico

DMRFC Diabetes melito relacionado à fibrose cística

DP Desvio Padrão

DPN Diferença de potencial nasal

FC Fibrose cística

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HP Hipertensão pulmonar

IMC Índice de massa corporal

IP Insuficiências pancreáticas

REBRAFC Registro Brasileiro de Pacientes com Fibrose Cística

SpO₂ Saturação periférica de oxigênio

TIR Tripsinogênio imunorreativo – inserido

TC6M Teste de caminhada de seis minutos

UTI Unidade de terapia intensiva – inserido

VEF₁ Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VMI Ventilação mecânica invasiva – inserido

VNI Ventilação não invasiva – Inserido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	FIBROSE CÍSTICA	13
2.2	ASPECTOS HISTÓRICOS	13
2.3	EPIDEMIOLOGIA	17
2.4	BASES MOLECULARES DA DOENÇA E FISIOPATOLOGIA	20
2.5	DIAGNÓSTICO	22
2.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	23
2.7	MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS	24
2.8	OUTRAS MANIFESTAÇÕES	25
2.9	FIBROSE CÍSTICA E PROGNÓSTICO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	27
2.10	TRATAMENTO	41
2.10.1	Higiene das vias aéreas e exercício	44
2.10.2	Agentes mucolíticos	44
2.10.3	Broncodilatadores	45
2.10.4	Agentes anti-inflamatórios	46
2.10.5	Suporte nutricional	46
2.10.6	Suplementação de oxigênio	47
2.10.7	Abordagem das manifestações extrapulmonares	48
2.10.8	Transição da equipe pediátrica para a equipe de adultos	49
2.10.9	Transplante pulmonar	49
2.10.10	Terapias moduladoras CFTR	50
2.10.11	Saúde mental, apoio psicossocial e social	52
2.10.12	Fibrose cística como uma doença crônica da idade adulta	53
2.10.13	Implicações para a prestação futura de cuidados de fibrose cística ...	53
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	55
4	OBJETIVOS	56
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL	56
4.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	56
5	MÉTODOS	57
5.1	DELINEAMENTO	57
5.2	POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	57
5.3	DEFECOS	58
5.4	MEDIDAS E PROCEDIMENTOS	58
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
5.6	CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	61
5.7	ASPECTOS ÉTICOS	62
5.8	RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO	62
6	ARTIGO	63

7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
	REFERÊNCIAS.....	89

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva, progressiva, hereditária, autossômica recessiva, observada mais comumente em indivíduos de etnia caucasiana, na qual o defeito é consequência de variantes no gene regulador de condutância transmembrana da FC (CFTR), que codifica um canal de cloreto amplamente distribuído em superfícies epiteliais (1,2).

O CFTR está presente nos epitélios das vias aéreas, seios paranasais, pâncreas, intestino, árvore biliar, canal deferente e canais de suor. A presença de defeitos na função desse regulador nesses órgãos causam alterações pulmonares, como bronquiectasias, infecções respiratórias de repetição e, em alguns casos, podem levar a insuficiência pancreática, doença hepática, episódios de obstrução intestinal e infertilidade (3).

Atualizações sobre as diretrizes de consenso de diagnóstico foram publicadas, em 2017, pela Cystic Fibrosis Foundation (4), em colaboração com parceiros globais. Em regiões sem programas de triagem neonatal, os critérios diagnósticos são: características clínicas sugestivas ou histórico familiar e evidência de disfunção do CFTR; ou histórico familiar e detecção de duas mutações no CFTR, causadoras de doenças (5).

Genótipos de consequências clínicas variáveis requerem um diagnóstico de cloreto de suor ou testes eletrofisiológicos avançados. No entanto, o teste de suor, feito em laboratório clínico credenciado, continua sendo o teste padrão-ouro da função CFTR, considerando que concentrações de cloreto superiores a 60 mmol/L são diagnósticas; concentrações entre 30-59 mmol/L estão na faixa intermediária; e concentrações inferiores a 30 mmol/L são consideradas normais (5).

A deterioração da função pulmonar ocorre devido ao prejuízo do *clearance* mucociliar das vias aéreas, resultando em infecção e inflamação crônica que levam a uma doença obstrutiva progressiva (6,7). As manifestações pulmonares incluem infecções persistentes com patógenos típicos da FC, como *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* (8).

Além disso, os pacientes apresentam tosse e produção crônica de escarro, sibilos, baqueteamento digital e anormalidades pulmonares persistentes, como

bronquiectasias, atelectasias e infiltrados nas radiografias de tórax (8). A evolução clínica da FC depende principalmente de complicações a longo prazo, as quais envolvem predominantemente o trato respiratório, sendo que a mais severa é a hemoptise (9).

As exacerbações pulmonares são caracterizadas pelos achados clínicos de aumento da tosse, alteração no aspecto das secreções, febre, alterações na ausculta pulmonar, queda do volume expiratório no primeiro segundo (VEF_1) queda da saturação periférica de oxigênio (SpO_2), alterações radiológicas e perda de peso (10). O aumento da longevidade tem ocasionado maior incidência de complicações em decorrência da piora progressiva da função pulmonar, do agravamento da insuficiência pancreática exócrina, do surgimento do diabetes melito, da progressão da hipertensão pulmonar (HP) e conseqüentemente da redução na resposta cardiorrespiratória (7).

Na FC, a doença pulmonar é o maior preditor de morte e o VEF_1 é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar (5). Nas exacerbações leves (sem hipoxemia ou desconforto respiratório significativo), utilizam-se antimicrobianos por via oral, de acordo com o resultado da última cultura de secreção respiratória. Para exacerbações graves ou com intolerância por medicamentos por via oral, o tratamento intravenoso é recomendado e normalmente ocorre de modo intra-hospitalar (11).

A maioria dos pacientes com FC morre por insuficiência respiratória. O primeiro episódio pode ser desencadeado por exacerbação infecciosa pulmonar em indivíduos com doença grave (12).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é centro de referência para tratamento da FC. O Programa de FC do HCPA iniciou-se em 1983 com a equipe de pneumologia pediátrica. Ao redor de um núcleo inicialmente pequeno foi se formando, progressivamente, uma equipe multiprofissional. A melhora da sobrevida dos pacientes e o crescente número de adultos exigiram que, em 1998, fosse criado o Programa para FC do Adulto do HCPA (13). O HCPA atualmente é um dos maiores centros do Brasil especializado em tratar FC pediátrica e adulta.

A partir do crescente número de pacientes adultos, as complicações da doença pulmonar progressiva passaram a exigir uma crescente atenção para o seu manejo clínico. As complicações graves, que exigem tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), surgiram como um dos maiores desafios para avaliação e tratamento. A partir de 2000, a indicação de internação em UTI passou a ser considerada para o

tratamento das complicações pulmonares graves em pacientes com FC no HCPA. Nos últimos anos, um crescente número de internações tem sido realizado, em especial para tratar insuficiência respiratória. Em nosso meio, os estudos sobre o desfecho das complicações pulmonares graves de pacientes com FC internados em UTI são escassos. Conjecturamos que a análise retrospectiva dos desfechos da internação em UTI, de pacientes adultos com FC com complicações pulmonares graves, poderia contribuir para o melhor planejamento futuro do manejo dessas complicações nessa população.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fibrose cística

A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva, progressiva, hereditária, autossômica recessiva, observada mais comumente em indivíduos de etnia caucasiana, na qual o defeito é consequência de variantes no gene regulador de condutância transmembrana da FC (CFTR), que codifica um canal de cloreto amplamente distribuído em superfícies epiteliais (1,2).

As características clínicas da FC resultam da redução ou da ausência de função da proteína CFTR. A proteína CFTR se constitui em um canal aniônico localizado na membrana apical do epitélio em múltiplos órgãos, incluindo pulmões, fígado, trato gastrointestinal e pâncreas (2).

Mutações no CFTR, quando presentes nos epitélios das vias aéreas, seios paranasais, pâncreas, intestino, árvore biliar, canal deferente e canais de suor, levam à hidratação e depuração prejudicadas do muco, podem causar doença. Entre as manifestações que podem ocorrer, estão alterações pulmonares, como bronquiectasias, infecções respiratórias de repetição e, em alguns casos, podem levar à insuficiência pancreática, doença hepática, episódios de obstrução intestinal e infertilidade (3).

2.2 Aspectos Históricos

A identificação da FC é apontada, por algumas pesquisas, como originária das sociedades primitivas do leste Europeu, quando se relata a existência de suor anormalmente salgado, que era identificado por parteiras, como um sinal de que o recém-nascido estaria destinado à morte precoce por congestão crônica das vias respiratórias, como também, por problemas no trato gastrointestinal (14). Nos séculos

XVIII e XIX, ocorreram as primeiras descrições sobre o fato de que crianças que apresentavam suor salgado morriam precocemente (3).

No início do século XX, em 1905, Landsteiner (15) foi o responsável pela primeira descrição anatomopatológica da FC em recém-nascido, falecido no quinto dia de vida devido a obstrução do íleo meconial. Em 1936, Fanconi e colaboradores (16) foram provavelmente os primeiros a descreverem a doença associada às bronquiectasias e às alterações pancreáticas da FC como diferentes da síndrome celíaca clássica.

Dorothy Andersen (17), patologista no *Babies and Children Hospital at Columbia Presbyterian Medical Center*, publicou, em 1938, o estudo “Fibrose Cística do pâncreas e sua relação com a doença celíaca: um estudo clínico e patológico”, no qual reconheceu a doença como entidade específica e a chamou de “FC do pâncreas”. Andersen (17) estudava características clínicas, laboratoriais e de autópsia de crianças com doença celíaca, tentando identificar critérios diagnósticos para uma condição causada por doença pancreática. Descreveu, com grandes detalhes, os achados de 49 crianças, tais como obstrução intestinal neonatal, complicações respiratórias, entre outras características da doença. Seu estudo se notabilizou pela descrição da histopatologia pancreática da doença.

Em 1944, Farber (18), a partir da formulação da hipótese de que o muco espesso e abundante presente em pacientes com FC resultava da estimulação alterada do sistema parassimpático e era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, criou o termo mucoviscidose, ao descrever que outras secreções do organismo também eram afetadas.

Andersen e Hodges (19), em 1946, descreveram a FC como uma doença genética com padrão autossômico recessivo. Paul di Sant'Agnesse, neste mesmo período, constatou que a nutrição adequada se aliava como componente primordial no tratamento e que o uso de antibióticos era fator de relevância para o estabelecimento da melhora clínica durante a tosse crônica (20).

Em 1948, Dr. Paul di Sant' Agnese et al. (21), durante uma onda de calor em Nova Iorque, observou que as crianças com FC apresentavam prostração acentuada associada com o calor. Observaram uma incidência elevada de pacientes com FC que haviam sido internados com prostração térmica e atribuíram tal fato à perda excessiva de sal no suor. Essa constatação tornou-se marco fundamental para o desenvolvimento do teste diagnóstico e orientou, a partir desse momento, o estudo

das células secretórias e glândulas exócrinas. Em 1953, identificou a partir da observação que o suor de crianças com FC tinha maior concentração de sal, foram as bases para o teste do suor e aprimorou o método diagnóstico de Gibson-Cooke (22). Assim, além de estabelecer a pedra fundamental do diagnóstico, abriu caminho para conhecer o defeito básico da doença (21,22).

A primeira publicação sobre FC, no Brasil (14), foi de autoria de Gesteira, em 1949, que ressaltou a existência da patologia no País e alertou sobre a inexistência de publicações acerca do assunto até aquela data, quando revisou os conhecimentos sobre a doença e seus métodos de diagnósticos (23).

Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation* (24), os primeiros centros especializados no tratamento da FC começaram a surgir na década de 1950, já antecipando que significativos avanços pudessem acontecer através de novas modalidades terapêuticas.

Estudos sobre testes de função pancreática, o uso de antibióticos e a flora bacteriana foram realizados, em 1956, por Schwachman et al. (25). Em 1958, Gibson e Cooke (22) desenvolveram e padronizaram um teste diagnóstico através da coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, permanecendo até hoje como o padrão áureo no diagnóstico da FC. Ainda em 1958, Schwachman e Kulczycki (26) elaboraram e publicaram um sistema – que ainda hoje é muito utilizado – de avaliação da gravidade da doença, considerando atividade diária, exame físico, aspectos nutricionais e aspectos radiológicos.

A partir da disponibilidade do diagnóstico padronizado pelo teste do suor, houve avanços nos cuidados multidisciplinares na década de 60: otimização da nutrição e das enzimas pancreáticas; início das técnicas de *clearance* de vias aéreas; evolução do tratamento antibiótico. Apesar desses avanços, a sobrevivência mediana até a década de 70 não ultrapassava a adolescência (27,28).

A partir da década de 80, ocorreram avanços no conhecimento do defeito básico fisiológico no transporte epitelial através das células epiteliais, o que culminou com o sequenciamento do gene da CFTR no braço longo do cromossomo 7 em 1989. Cientistas de Toronto e Michigan, em três artigos publicados na revista *Science*, em 1989, descreveram o isolamento do gene da CFTR, a sequência e a mutação mais comuns no *locus* FC (1,29,30).

Paralelamente a esses avanços, em 1985, a mediana de sobrevida já atingia 27 anos nos Estados Unidos. Assim, a FC passou a ser também uma doença de adultos (31).

A partir de 1996, a mediana de sobrevida em muitos países atingiu 31 anos; em 2005, a mediana de sobrevida atingiu 37 anos; e em 2020, no registro europeu, 50% dos pacientes tinham mais de 19 anos. Em 2020, ainda, no registro norte-americano, 57,2% da população tinha mais que 18 anos, comparado com 32,1% em 1990 (32).

Como se pode observar, muitos avanços ocorreram nesse período no que se refere a um melhor prognóstico da FC e os novos tratamentos têm possibilitado que o curso fatal da doença não seja a única perspectiva para o paciente. Mas, até o momento, o tratamento abrangia apenas as consequências da doença, de forma que muitos esforços têm sido direcionados para tratar a causa.

A terapia gênica – uma das estratégias que parecia promissora no tratamento do paciente com FC – envolve a administração do ácido ribonucleico ou do ácido desoxirribonucleico para as células epiteliais das vias aéreas, a fim de compensar o defeito genético. Uma das suas dificuldades técnicas é a necessidade de readministrações contínuas devido ao *turnover* das células alvos e à resposta imunológica. A baixa expressão da CFTR e o curso episódico da doença pulmonar também dificultam o processo. Além dessas dificuldades, a terapia gênica que vinha sendo considerada uma possível promessa de cura (33,34) também apresenta o problema da segurança e eficácia no seu uso quanto aos vetores disponíveis (33), pois a inflamação pulmonar está diretamente relacionada à morbidade e mortalidade na FC (35).

A terapêutica que se vale de células-tronco é uma outra perspectiva de tratamento, pois várias populações celulares derivadas da medula óssea adulta ou do cordão umbilical podem localizar uma variedade de órgãos e adquirir características fenotípicas e funcionais de células orgânicas específicas maduras (12,22). Esse procedimento permitiria a correção do defeito genético por meio da regeneração de células epiteliais respiratórias, entretanto, o conhecimento das células-tronco pulmonares é ainda muito escasso e a pesquisa está em fase muito inicial (12,22).

Em 2006, foi desenvolvido o ivacaftor (Kalydeco®), que se tornou o primeiro modulador a entrar em ensaios clínicos. Em 2010, um ensaio clínico mostrou melhora dos desfechos com ivacaftor em pacientes com pelo menos uma mutação G551D.

Melhora de 8,7% no VEF1 em % do previsto e redução mediana no cloro do suor de – 59 mmol/L (149).

Seguiram-se o desenvolvimento do lumacaftor e do tezacaftor, em uso associado com o ivacaftor. O ano de 2019 constituiu-se em marco histórico para o surgimento da terapia tripla (Trikafta®) com dois corretores (elexacaftor e tezacaftor) e um potencializador (ivacaftor). Em 21 de outubro de 2019, o FDA aprovou o Trikafta para pacientes ≥ 12 anos, com pelo menos uma mutação F508del no gene da CFTR. Essa tripla terapia passou a abranger 90% da população com FC. Estudos fase III evidenciaram significativa redução do cloro no suor de 41,8 mmol/L, melhora no VEF1% pred de 14,3%, em 24 semanas, 63% de redução das exacerbações pulmonares e melhora de 20,2 pontos no questionário qualidade de vida. Em 6 de junho de 2021, o FDA expandiu a indicação para crianças de 6 anos a 11 anos (2,36,37).

Assim, o surgimento dos moduladores, a partir de 2010, tem transformado o tratamento da FC, com grande impacto clínico sobre a doença.

2.3 Epidemiologia

Em 2022, estimou-se 105.000 pessoas vivendo com FC ao redor do mundo, sendo a maioria adultos. Para uma criança nascida entre 2017 e 2021, a idade mediana prevista de sobrevida é 53 anos (38).

A incidência da FC na população brasileira é amplamente variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, variando entre 1:1.000 nos estados da região sul (39) até 1:10.000 em São Paulo (40). Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram incidência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2004 a 2008 (41).

No Brasil, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) de 2020 (42) contém dados demográficos, de diagnóstico e de tratamento de indivíduos com FC. A REBRAFC é o principal recurso documentado sobre a real situação dos indivíduos brasileiros e a sua evolução ao longo dos anos. O relatório utilizado para esta pesquisa foi o de 2020, o mais recente até o momento.

Em 2020 havia registros de 6112 indivíduos com FC sendo que 3152 tiveram algum tipo de seguimento no próprio ano. Do total de indivíduos com FC, no Brasil, ressalta-se que o terceiro estado com mais casos de nascimento é o Rio Grande do Sul, o qual possui 634, ou ainda 10,4% dos casos; já quando se olha para a distribuição de centro de atendimento aos indivíduos, o estado aumenta sua participação para 705 indivíduos, ou ainda 11,5% dos casos (42).

Quando analisamos o dado cor/raça, o relatório traz uma incidência de 69,18% dos casos em pessoas brancas, 24,6% em pessoas pardas e 6,17% em pessoas pretas. Pessoas amarelas e indígenas ficam com menos de 1% cada (42).

Para tratar da idade dos indivíduos com FC em 2020, vale lembrar que o relatório leva em consideração apenas aqueles que tiveram seguimento no ano de estudo, sendo assim entraram nessa análise apenas 2928 indivíduos, uma vez que 51 indivíduos foram a óbito, 173 não fizeram espirometria nem antropometria e ainda 2960 não tiveram seguimento em 2020 (42).

O REBRAFC aponta que houve uma tímida variação da população adulta com FC na última década, ficando ainda inferior a 30%. A média da população brasileira segue de forma constante, fica ao redor dos 10 anos de idade. Em 2020 foram 752 adultos (maiores de 18 anos), equivalendo a 25,68%. O gráfico a seguir mostra a variação de percentual da população adulta com FC desde 2009, primeiro ano em que o relatório anual da REBRAFC foi publicado (42).

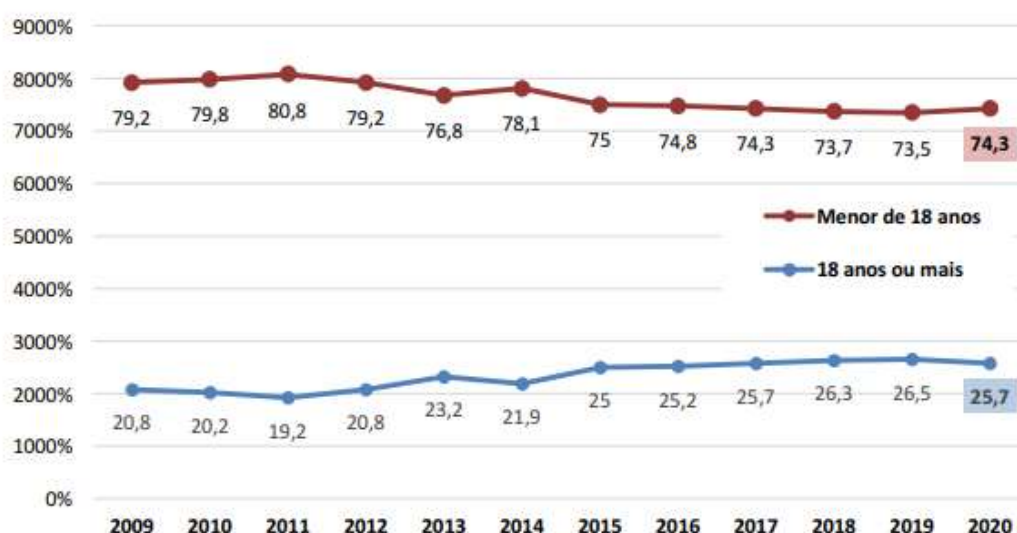


Figura 1: Distribuição do percentual de indivíduos na faixa etária pediátrica e adulta no período de 2009 a 2020.

O relatório apresenta outro dado importante, a idade na qual a FC é diagnosticada, apontando que nos últimos 8 anos o diagnóstico se manteve abaixo dos seis meses de idade e demonstra tendência de queda. Essa identificação sugere a importância da realização de pesquisas que fomentem políticas públicas que possam aumentar o tempo de vida desses indivíduos que recebem seu diagnóstico cada vez mais cedo (42).

Além disso, outro elemento de relevância apresentado pelo relatório são os casos de indivíduos com obstrução pulmonar moderada ou grave em 2020. Essas obstruções foram registradas em 40% dos indivíduos avaliados, a maior ocorrência se observou em adultos, sendo que, na faixa dos 18 aos 30 anos, 64,2% dos indivíduos possuíam obstrução pulmonar moderada ou grave, e acima dos 30 anos, 65,6%. A seguir, o gráfico que apresenta essas informações.

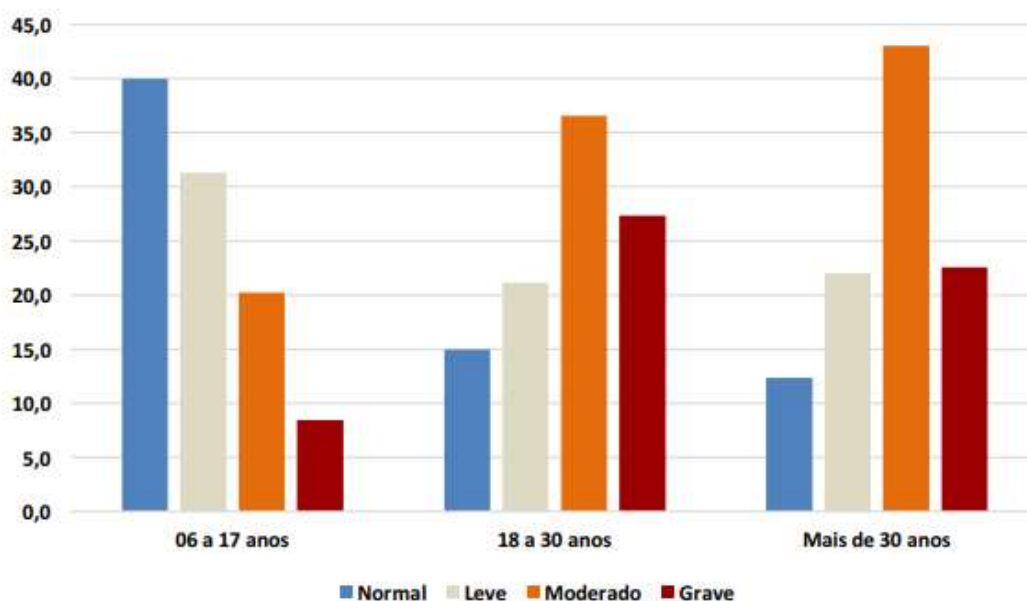


Figura 2: Distribuição dos indivíduos quanto à função pulmonar segundo faixa etária, 2020.

O relatório traz ainda dados importantes quanto ao tratamento clínico, mostrando que, em 2020, se observou uma mediana de três consultas ao ano por paciente. No que se refere ao número de óbitos, os registros evidenciam que a média de idade está em torno de 17 anos e que a maior causa desses óbitos, em 72,5% dos casos, deve-se a problemas respiratórios (42).

2.4 Bases moleculares da doença e fisiopatologia

O gene denominado CFTR está localizado no *locus* 7q31.2 do braço longo do cromossomo 7 (43,1). O CTR apresenta 27 éxons e está distribuído ao longo de aproximadamente 190 kb de DNA genômico (RefSeq: NG_016465.4). Após a transcrição e processamento, é obtido um RNAm maduro de cerca de 6,2 kb (NM_000492.4) que é traduzido em uma proteína composta por 1.480 aminoácidos com massa molecular de 180 kDa (45,46). A proteína da CFTR funciona como um canal direto na membrana epitelial que realiza o transporte do íon cloro, sódio e água através da membrana apical e o interior da célula (34,35).

CFTR é o gene que codifica o canal iônico epitelial que transporta cloreto e bicarbonato, através da superfície apical dos epitélios secretores, como a glândula sudorípara, as vias aéreas, o trato gastrointestinal, o pâncreas e o ducto deferente. Nos pulmões, a secreção de cloreto mediada por CFTR e a absorção de sódio pelo canal de sódio epitelial regulam a hidratação líquida da superfície das vias aéreas, que é essencial para a função ciliar e a atividade antimicrobiana. Dessa forma, as mutações desse gene implicam diversas disfunções e alterações e assim a doença acaba tendo um amplo espectro de manifestações clínicas junto a um comportamento multissistêmico. A fibrose cística clássica caracteriza-se por infecção pulmonar crônica e inflamação, além de insuficiência pancreática exócrina e outras comorbidades, como diabetes relacionada à fibrose cística e doença hepática por fibrose cística ou ainda infertilidade masculina (5,14).

A FC apresenta o padrão de herança genética autossômica recessiva, sendo necessário que duas mutações estejam presentes para que a doença se manifeste. Portadores de uma única mutação não apresentam anormalidades fenotípicas (42).

De acordo com a Base de Dados de Mutações da Fibrose Cística (CFTR1) – disponível em <http://www.genet.sickkids.on.ca/app> -, há mais de 2.100 variantes listadas, sendo variáveis quanto à distribuição ao longo do gene e frequência de acordo com a distribuição geográfica e etnia. Algumas variantes predispõem a maior gravidade clínica. Segundo o último relatório do “Clinical and Functional Translational of CFTR”, (disponível em <https://cftr2.org>), 360 variantes já foram anotadas como causadoras da FC (14).

A maior parte dessas variantes são mais raras, à exceção da p.Phe508del, cuja alteração de sequência é responsável pela deficiência no dobramento da proteína, resultando, posteriormente, na degradação da mesma pelo retículo endoplasmático. A variante p.Phe508del é em homozigose, bem como em heterozigose composta, a variante com maior frequência populacional, independente da faixa etária estudada. Aproximadamente, 70% dos alelos de pacientes com FC, em todo o mundo, apresentam essa variante (14).

Atualmente, mais de 2.000 variantes já foram identificadas ao longo de todo o comprimento do gene CFTR (14). Os tipos de variantes foram convencionalmente categorizados em classes de I a VI, de acordo com defeitos no processo de produção de proteínas. Algumas classes apresentam mais de um defeito. A gravidade da doença na FC pode ser geneticamente influenciada por classe de mutação, genes modificadores e a presença de alelos complexos (5).

A CFTR é encontrada nas glândulas sudoríparas, ductos pancreáticos, intestino, túbulos seminíferos, vias aéreas, canalículos hepáticos e em muitos outros tecidos. A proteína CFTR transporta cloreto e bicarbonato através da superfície apical dos epitélios secretores, principalmente a glândula sudorípara, vias aéreas, trato gastrointestinal, pâncreas e ducto deferente. Nos pulmões, a secreção de cloreto mediada por CFTR e a absorção de sódio pelo canal de sódio epitelial regulam a hidratação líquida da superfície das vias aéreas, o que é essencial para a função ciliar e atividade antimicrobiana (5).

O CFTR defeituoso desidrata a superfície das vias aéreas, resultando em espessamento mucopurulento secreções, depuração mucociliar prejudicada, infecção crônica, inflamação e dano pulmonar estrutural progressivo. O CFTR disfuncional também afeta mecanismos dependentes de bicarbonato, como o desdobramento e a expansão de mucinas que afetam a viscosidade do muco e a regulação do pH líquido da superfície das vias aéreas (5).

A lesão pulmonar inicial na FC é uma bronquiolite. A oclusão de bronquíolos por impactação de secreção ou estenose cicatricial e progressão do processo inflamatório, a ela associada, ao longo da parede de vias aéreas maiores explicam o aparecimento de bronquiectasias. Esse processo infeccioso representa uma predisposição à infecção no trato respiratório do indivíduo com FC, sendo que patógenos específicos serão adquiridos conforme a idade (46).

A doença pancreática em pessoas com fibrose cística começa no útero e é causada por obstrução ductal e dano epitelial. Proteínas pancreáticas se acumulam atrás dos ductos obstruídos, levando a concentrações sanguíneas aumentadas dessas proteínas, incluindo tripsinogênio, um teste imunorreativo que forma a base da maioria dos sistemas de triagem neonatal. Obstrução contínua do ducto, inflamação, fibrose e infiltração gordurosa causam até a destruição pancreática atual (5).

No trato gastrointestinal, a secreção defeituosa de bicarbonato pode resultar em obstrução do muco intestinal e íleo meconial. Da mesma forma, a doença hepática da fibrose cística é caracterizada por secreções biliares hiperviscosas, colestase e eventual cirrose (5).

A descoberta do gene CFTR que causa a fibrose cística sustentou aumentos substanciais na compreensão da fisiopatologia. Ao longo do tempo, a fibrose cística tornou-se um modelo para a harmonização do desenvolvimento de pesquisas e avanços clínicos, em que o progresso científico na fisiopatologia e biologia celular levou a avanços terapêuticos diretamente ligados a grandes melhorias no atendimento e na sobrevivência do paciente (5).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico de FC baseia-se no achado de uma ou mais características clínicas, história familiar ou teste do pezinho positivo somado ao teste do suor alterado ou ao estudo genético mostrando duas mutações conhecidas como causadoras de FC no gene CFTR. O teste do suor ainda é o exame padrão-ouro para o diagnóstico. O teste deve ser realizado pelo menos duas vezes para confirmação do diagnóstico, sendo que, valores de cloro acima de 60 mEq/l, em duas amostras adequadas, confirmam o diagnóstico. Valores entre 30 e 60 mEq/l são considerados limítrofes e valores inferiores a 30 mEq/l são considerados normais (48).

A identificação de mutações conhecidas como causadoras de FC em cada um dos genes da CFTR, associadas aos achados clínicos ou história familiar de FC estabelece o diagnóstico da doença. Já foram identificadas mais de 2000 diferentes variantes no gene CFTR. Dessas variantes, foram registradas 346 causadoras de FC, 37 com significado clínico variado e oito com significado desconhecido (48). A

genotipagem da mutação para FC não é importante somente para diagnóstico da doença, mas sim para o prognóstico e os métodos de tratamento, visto que atualmente são utilizados medicamentos moduladores direcionados de acordo com o tipo de mutação para o tratamento (49).

Para casos de diagnóstico mais difícil, existem ainda outros testes para avaliação da função da CFTR: teste da diferença de potencial nasal ou o teste da medida da corrente intestinal que são internacionalmente padronizados. Esses testes são de muita pouca disponibilidade em nosso meio, a não ser em protocolos de pesquisa (48).

Diagnosticar precocemente a FC é fundamental, pois diversas complicações advindas dela podem ser tratadas, reduzindo-as e melhorando a evolução da doença. O diagnóstico da FC pode ser feito a partir da triagem neonatal (teste do pezinho). Esse algoritmo baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida. Os valores de corte da dosagem dos níveis de TIR são definidos pelos laboratórios responsáveis. Frente a duas dosagens elevadas (positivas), está indicado o teste do suor, para confirmação ou exclusão diagnóstica da FC. É importante ressaltar que a triagem neonatal para FC identifica os recém-nascidos com risco de ter a doença, mas não confirma o diagnóstico. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo empregado no Brasil (duas dosagens de TIR) é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC (50).

2.6 Manifestações Clínicas

A disfunção da proteína CFTR diminui a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, trazendo dificuldades ao transporte e à secreção desse íon, o que faz com que a concentração de cloretos na membrana apical das células epiteliais se eleve. Cada órgão que depende da proteína CFTR – pulmões, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes – apresenta disfunção conforme a sua sensibilidade ao déficit funcional. Os tecidos dos canais deferentes são os que mais exigem o funcionamento adequado da CFTR, seguidos das glândulas sudoríparas e do pâncreas (51).

2.7 Manifestações Respiratórias

A doença pulmonar é responsável pela maior morbidade e mortalidade em pacientes com FC. O processo inflamatório e a infecção pulmonar crônica levam ao declínio da função pulmonar, à insuficiência respiratória, resultando em sintomas como tosse e expectoração crônica (52).

A doença respiratória crônica na FC se manifesta por colonização ou infecção persistente com patógenos típicos, tosse ou expectoração crônica, alterações persistentes na radiografia de tórax, obstrução das vias aéreas com sibilância e alçapamento aéreo, pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais e baqueteamento digital (53).

Na FC, devido à disfunção da CFTR, a membrana apical torna-se impermeável ao cloro, dificultando a sua saída. Como essa se acompanha normalmente de movimentação de água, a hidratação da superfície celular fica comprometida. Para manter a neutralidade elétrica, ocorre um influxo compensatório de sódio para as células, seguido de água, o que acentua ainda mais a desidratação da superfície celular (51).

A deficiência ou falta de CFTR nos pulmões origina menor teor de água no fluido periciliar e, portanto, em muco mais viscoso. A CFTR também regula negativamente o ENaC e o conseqüente aumento de reabsorção de sódio reduz a hidratação e aumenta a densidade do muco brônquico. As secreções viscosas acabam impedindo a atividade ciliar e seu mecanismo de limpeza (54).

A colonização e a infecção bacteriana crônica na FC ocorrem de maneira progressiva de acordo com o curso da doença pulmonar e a idade do paciente. Ainda que exista uma variedade de micro-organismos que podem infectar os pacientes com FC, alguns agentes bacterianos são mais característicos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* (51).

Nas fases iniciais, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* são os agentes mais comuns (53,55); em fases mais avançadas da doença pulmonar, há um aumento na prevalência de micro-organismos, como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* e *Aspergillus fumigatus*. Alguns pacientes infectados por *Burkholderia cepacia* apresentam rápida progressão da doença pulmonar e menor sobrevida (56,57).

A exacerbação pulmonar ocasiona uma piora na qualidade de vida do paciente, uma maior velocidade de declínio de sua função pulmonar e um aumento do custo para o tratamento (52). Na maioria dos pacientes com FC e doença pulmonar avançada, há elevação da pressão na artéria pulmonar, geralmente de grau leve e relacionada à destruição parenquimatosa ou à hipoxemia (58). O sono é geralmente alterado e fragmentado, relacionando-se parcialmente à gravidade da doença pulmonar (59).

Quanto mais cedo for estabelecido o diagnóstico e iniciado o tratamento da FC em centros de referência, maior a chance de se promover qualidade de vida. A tendência natural da doença pulmonar na FC é de evoluir com piora gradual, mas progressiva. As infecções crônicas e recorrentes causam intensa resposta inflamatória (51).

Os produtos da inflamação, além de agirem contra os agentes infecciosos, causam lesões no tecido pulmonar do hospedeiro. No decorrer dos anos, esse processo supurativo crônico resulta em lesões pulmonares permanentes e no comprometimento da troca de gases, levando ao óbito pela doença pulmonar crônica (51).

As manifestações radiológicas da FC também espelham a fisiopatologia dessa doença. Diferentes técnicas de imagem radiológica podem ser utilizadas para o estadiamento e a avaliação do prognóstico da lesão pulmonar na FC, incluindo radiografia de tórax convencional, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética (51).

2.8 Outras manifestações

As manifestações clínicas mais precoces da FC estão relacionadas a alterações gastrointestinais e nutricionais, tais como destruição do tecido acinar pancreático, obstrução dos ductos pancreáticos, insuficiência pancreática exócrina e doença hepática crônica (53,60).

O comprometimento nutricional é uma das manifestações iniciais mais comuns da FC, mas poucas vezes este diagnóstico é considerado quando o paciente apresenta apenas essa manifestação. Embora o déficit nutricional isolado seja mais

frequente por outras causas, como ingesta calórica inadequada, alergia alimentar ou refluxo gastroesofágico, ressalta-se a importância de se pensar na possibilidade de FC no diagnóstico diferencial, em especial quando este déficit ocorrer apesar de ingesta calórica adequada (51).

O estado nutricional desempenha um importante papel no curso clínico da FC. Prejuízos no estado nutricional acarretam alterações na função pulmonar e interferem na sobrevida do paciente. Todo o paciente deve ser avaliado regularmente a fim de monitorar o estado nutricional e assegurar uma adequada ingestão calórica, que possibilite a manutenção dos índices de massa corporal adequados a mulheres e homens (61).

O diabetes melito relacionado à FC (DMRFC) é comorbidade comum nos pacientes com FC, ocorrendo em aproximadamente 20% dos adolescentes e em mais de 40% dos adultos. O DMRFC é causado primariamente pela insuficiência de insulina, embora níveis flutuantes de resistência insulínica sejam comuns e o seu surgimento clínico se associe ao declínio acentuado do estado clínico, da função pulmonar e da sobrevida, especialmente nas mulheres (62).

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), os pacientes com FC devem realizar rastreamento anual com teste de tolerância oral da glicose a partir dos 10 anos de idade, com os critérios diagnósticos habituais. Os pacientes devem também ser monitorados anualmente para as complicações do diabetes após cinco anos do diagnóstico do DMRFC (63).

Na população de adultos com FC, é alta a prevalência de alterações esqueléticas em decorrência de distúrbios do cálcio. A baixa densidade mineral óssea tem etiologia multifatorial, como fatores genéticos, insuficiência pancreática, desnutrição, corticoterapia, níveis inadequados de hormônios sexuais, níveis elevados de citocinas inflamatórias, inatividade e má absorção da vitamina D. Os bifosfonados mostraram melhorar a densidade mineral óssea em pacientes com FC (64).

A maioria dos homens (aproximadamente 99%) com FC apresentam infertilidade devido à ausência congênita bilateral dos canais deferentes. A produção de esperma, no entanto, acontece normalmente, permitindo o emprego da técnica de reprodução assistida com microaspiração do epidídimo e fertilização in vitro (65). As mulheres com FC não parecem ter diminuição significativa da fertilidade e podem ter bom desfecho, dependendo do seu estado pulmonar e nutricional (66).

No pâncreas, a perda da função da proteína resulta na redução do conteúdo de água e pH reduzido das secreções pancreáticas. O aumento da viscosidade do conteúdo luminal e a presença de enzimas pancreáticas causam obstrução e destruição progressiva dos ácidos, inflamação (pancreatite), formação de cistos e fibrose (67,68,69).

O tripsinogênio, forma precursora da enzima pancreática tripsina, é elevado no recém-nascido com FC, por isso a dosagem do tripsinogênio imunorreativo (TIR) em sangue seco no papel filtro, é o pilar da triagem neonatal. Insuficiências pancreáticas (IP) exócrinas graves são detectáveis no nascimento em 60-80% dos recém-nascidos com FC, e causam má absorção de gordura, levando a desnutrição e baixo crescimento (70).

2.9 Fibrose Cística e Prognóstico na Unidade de Terapia Intensiva

A despeito dos avanços no tratamento, os indivíduos com FC apresentam deterioração lenta da função pulmonar, somada a diversas complicações da doença ao longo dos anos. Assim, os indivíduos que a manifestam estão sujeitos às exacerbações pulmonares infecciosas que lhes são frequentes. Essas exacerbações aumentam em frequência e gravidade na vida adulta. Em geral, as mais graves requerem internação hospitalar para tratamento, sendo que 13% dos pacientes que internam necessitam cuidados de terapia intensiva (71).

Como a doença pulmonar é o maior determinante da evolução e do prognóstico, muitos indivíduos evoluem precocemente para o óbito, sendo que o transplante pulmonar surge como opção de manejo na doença pulmonar muito avançada. No registro da Cystic Fibrosis Foundation, a mediana de óbito em pacientes com FC é 30 anos e 600 pacientes necessitaram transplante pulmonar em 2016. O transplante de pulmão fornece uma oportunidade para melhora dramática na função pulmonar e na qualidade de vida, porém enquanto o paciente aguarda na lista de transplante existe o risco de exacerbação grave com evolução para insuficiência respiratória agudizada. Além disso, outras complicações graves e com risco de morte, porém com potencial de reversibilidade, podem precipitar insuficiência respiratória na

FC (por exemplo, pneumotórax e hemoptise maciça). Essas complicações aumentam de frequência com a idade (72).

A grande maioria das hospitalizações em pacientes com FC são de natureza respiratória, correspondendo a 90% das admissões entre os pacientes com a doença (71). A seguir, será apresentada uma revisão sistematizada da literatura sobre FC e prognóstico na terapia intensiva.

O primeiro estudo sobre desfechos de pacientes com FC após admissão em UTI foi realizado em 1978 por Pamela Davis et al (73). Foi um estudo retrospectivo e multicêntrico em nove centros norte-americanos de FC. Foram incluídos 51 episódios de ventilação assistida em 46 pacientes com FC. Vinte e seis pacientes eram do sexo feminino. A idade variou de um mês a 31 anos. Trinta e cinco pacientes (69%) morreram enquanto em uso de ventilação assistida por um a 395 dias; seis (12%) outros pacientes morreram no hospital, um a 42 dias após descontinuar a ventilação assistida. Somente dez (20%) pacientes tiveram alta hospitalar. Apenas três pacientes sobreviveram mais de um ano após a alta. Os autores consideraram os resultados muito piores que os relatados para outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas. Concluíram que pacientes com FC que se deterioram progressivamente, a despeito de terapêutica ótima, não seriam considerados como bons candidatos a ventilação mecânica.

Em 2001, Sood et al. (74) publicaram estudo retrospectivo das admissões de pacientes adultos com FC nas UTIs dos Hospitais da Universidade da Carolina do Norte, durante os nove primeiros anos após o desenvolvimento do programa de transplante pulmonar, com o objetivo de avaliar a sobrevida denominada no estudo de aguda e a longo prazo, identificando fatores que influenciavam a sobrevivência. Assim, todos os pacientes com FC admitidos nas UTI de janeiro de 1990 a dezembro de 1988 foram identificados pelos registros em prontuários de internação. Os pacientes que já haviam sido submetidos a transplante de pulmão foram excluídos do estudo. Os desfechos foram sobrevida até alta da UTI, sobrevida até transplante de pulmão, óbito e sobrevida até um ano após a alta da UTI. As análises envolveram o número de episódios de internação em UTI, já que 28 dos pacientes incluídos no estudo tiveram várias admissões.

No período do estudo, 76 pacientes que apresentavam FC, com idade de 17 a 45 anos, tiveram 136 admissões em UTI. Sessenta e cinco (48%) das admissões foram por exacerbações pulmonares infecciosas e insuficiência respiratória; 33 (24%)

por hemoptises maciças; 30 (22%) para dessensibilização a antibióticos; 3 (2%) por pneumotórax; 5 (4%) por outras razões. Oitenta e seis por cento dos pacientes internados por hemoptise e todos os internados para dessensibilização e pneumotórax estavam vivos um ano após a alta da UTI. Dos 42 pacientes com insuficiência respiratória, 37 (88%) necessitaram ventilação mecânica. Vinte e três dos pacientes com insuficiência respiratória (55%) sobreviveram até a alta da UTI e 19 (45% morreram). Dezesete (40%) dos pacientes com insuficiência respiratória receberam transplante pulmonar e 14 deles estavam vivos um ano após a alta da UTI. Dos pacientes que tiveram insuficiência respiratória e sem transplante pulmonar, três (7%) estavam vivos um ano após a alta da UTI e três (7%) morreram. O estudo não identificou nenhum preditor clínico estatisticamente associado com a sobrevida dos pacientes com exacerbação infecciosa pulmonar e insuficiência respiratória. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e o índice de massa corporal (IMC) não se correlacionaram estatisticamente com a sobrevida. A sobrevida foi similar em ambos os sexos. Os autores concluíram que os cuidados de terapia intensiva foram apropriados e efetivos nos pacientes adultos com FC que tiveram complicações reversíveis. O suporte ventilatório foi apropriado para alguns pacientes candidatos a transplante pulmonar.

Berlinski et al. (75) publicaram, em 2002, estudo avaliando os desfechos de pacientes com FC que necessitaram intubação e Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) em pacientes com insuficiência respiratória, buscando fatores associados com desfechos precários. Foi em estudo retrospectivo, realizado no *Baylor College of Medicine* (Houston, Texas), incluindo os pacientes que necessitaram de VMI entre 1988-1998, que 38 episódios de VMI devido à insuficiência respiratória foram relatados em 33 pacientes. Três pacientes sofreram VMI em duas ou mais ocasiões, mas somente o primeiro episódio foi incluído na análise. Idade maior foi o único fator significativamente associado com a mortalidade: nove pacientes tinham idade < 5 anos (mortalidade de 22%), enquanto 24 pacientes tinham idade entre 5-34 anos (mortalidade de 75%; $p=0.013$). A razão de chance dos fatores preditivos de óbito evidenciou que uso de esteroides, diabete associada à FC, história de pneumotórax e hemoptise apresentam uma probabilidade de 3 a 6 vezes maior de óbito, mas sem diferença significativa. Além disso, houve maior risco de ter episódio de insuficiência respiratória e VMI nos pacientes desnutridos (OR=4,2, IC 95%=1,66 – 10,51) e naqueles com história de hemoptise (OR=6,3, IC 95%=1,75-22,65). Os autores

concluíram que crianças com FC (< 5 anos que necessitam VMI) apresentam prognóstico favorável, enquanto em pacientes com idade \geq 5 anos verifica-se uma maior taxa significativa de mortalidade. Desnutrição e hemoptise são importantes fatores de risco para insuficiência respiratória com necessidade de VMI.

Vedam et al. (76), no ano de 2004, apresentaram artigo sobre a melhora dos desfechos clínicos de pacientes com FC admitidos em UTI. O estudo teve o objetivo de revisar os desfechos de pacientes adultos admitidos em UTI do Royal Prince Alfred Hospital, na Austrália, analisando os fatores associados à evolução clínica. Foi um estudo retrospectivo, por revisão de prontuários, analisando todos os pacientes admitidos em UTI no período de 1988 a 2003. Os dados demográficos e clínicos foram registrados no momento basal. Os desfechos considerados foram a sobrevida imediata, sobrevida em um ano e transplante pulmonar. No período do estudo, 20 pacientes foram admitidos na UTI e nove (45%) sobreviveram até a alta hospitalar e permaneceram vivos até um ano após a alta. Cinco deles foram submetidos a transplante pulmonar após a alta hospitalar. Ainda, dos nove sobreviventes até um ano após a alta, cinco apresentavam condições clínicas potencialmente reversíveis (pneumotórax, anafilaxia, hemorragia digestiva por varizes gastroesofágicas e *overdose* medicamentosa. Os outros quatro sobreviventes, admitidos por exacerbações pulmonares, foram manejados com ventilação não invasiva (VNI). Os riscos relativos de óbito para os pacientes com IMC < 18 kg/m² e FEV₁ < 24% do previsto foram, respectivamente, 3,25 (1,27-3,25) e 3,68 (1.11 – 16.33). Concluiu-se que o estudo mostrou melhora na sobrevida dos pacientes com FC após internação em UTI, especialmente para aqueles com causas potencialmente reversíveis. Além disso, os resultados sugeriram que IMC < 18 kg/m² e FEV₁ < 24% podem permitir a predição de desfechos precários quando ocorre internação em UTI.

Estudo analisando os desfechos de pacientes adultos com FC, hospitalizados por exacerbações pulmonares graves de janeiro de 1997 a junho de 2001, foi publicado por Ellaffi et al. (77), em 2005. Os casos haviam sido admitidos tanto em enfermaria (n=46) como em UTI (n=23). Foi um estudo retrospectivo, em uma coorte de 245 adultos com FC, atendidos no Centro de Fibrose Cística do Departamento Pulmonar do Hospital de Cochin (*Faculty Cochin Port-Royal, University Paris 5, França*). A VNI foi utilizada em 61% dos casos atendidos na UTI (14 de 23) e 33% (15 de 46) nos atendidos em enfermaria; a VMI foi necessária em quatro de 23 casos tratados na UTI. A sobrevida em um ano foi de 52% (12 of 23), na UTI, e 91% (42 de

46), na enfermaria. Após a alta hospitalar, o transplante pulmonar foi realizado em dois pacientes internados na UTI e em cinco internados na enfermaria. Os fatores preditivos de óbito na análise multivariada foram: colonização prévia por *B. cepacia*, gravidade da hipoxemia na admissão e hospitalização em UTI. Os autores concluíram que o tratamento intensivo beneficia os desfechos de pacientes com FC que apresentam exacerbação pulmonar grave, mesmo que eles não sejam sujeitos a transplante pulmonar. As exacerbações pulmonares menos graves podem ser manejadas de forma bem-sucedida na enfermaria com bons desfechos a curto e longo prazo, principalmente com a utilização da VNI. Eles mencionam ainda que nos sobreviventes em um ano após a alta, a exacerbação não afetou a progressão da doença.

Texereau *et al.* (78) trouxeram a público, em 2006, estudo retrospectivo com a finalidade de determinar os desfechos em longo-prazo de pacientes adultos admitidos em UTI, identificando os fatores prognósticos. Foi um estudo multicêntrico, envolvendo 19 UTIs da área de Paris, abrangendo aproximadamente 200 pacientes adultos com FC. Dois investigadores independentes identificaram e revisaram os prontuários dos pacientes. Quando os pacientes foram transferidos de um para outro centro, apenas o primeiro episódio de internação foi considerado no estudo. Foram registrados os desfechos em seis e um ano após a alta hospitalar. No caso de múltiplas internações, a primeira internação em UTI foi considerada como a internação index. Para identificar fatores prognósticos, as análises se basearam em episódios, já que vários pacientes tiveram mais de uma internação em UTI durante o período do estudo. No período de janeiro de 2000 a junho de 2003, foram identificadas 60 admissões em UTI em seis UTIs de hospitais universitários, correspondendo a 42 pacientes adultos com FC. A idade variou de 18 a 54 anos (média de 28,1 anos), com média de VEF₁ de 28 ± 12% do previsto e média de PaCO₂ de 47 ± 9 mmHg. As razões para internação em UTI foram: exacerbações infecciosas pulmonares (n = 40), hemoptises moderadas a graves (n = 9), pneumotórax (n = 5), coma (n = 4 – epilepsia, intoxicação por benzodiazepínicos) e seguimento após tratamento cirúrgico de pneumotórax (n = 2). Ocorreram 19 episódios de intubação endotraqueal. A mortalidade geral na UTI foi de 14%. A mortalidade geral em seis meses foi de 26%, sendo que 19% dos pacientes foram submetidos a transplante pulmonar. A mortalidade geral em um ano foi de 33%, sendo que 24% foram submetidos a transplante pulmonar.

Entre os marcadores de gravidade da doença FC, apenas o VEF₁ se associou a desfecho precário (RC=1,47, IC 95%=1,18 – 1,85, p=0,001). Já dentre os marcadores de gravidade na UTI, o escore fisiológico agudo simplificado II (SAPSII, do inglês *simplified acute physiology score II*) (RC = 1,08, IC 95%=1.03–1,12, p<0.001) e intubação endotraqueal (RC=16.60, IC 95%=4,35–63,34, p<0.001) foram estatisticamente associados como preditores de mortalidade. Os autores concluíram que, a despeito da doença pulmonar avançada, pacientes adultos com FC admitidos na UTI tiveram taxas elevadas de sobrevivência. A intubação endotraqueal foi associada a prognóstico precário, devendo ser utilizada como último recurso. Dessa forma, os cuidados de terapia intensiva devem ser considerados para esses pacientes.

Slieker et al. (79) publicaram estudo, em 2006, com o objetivo de avaliar os desfechos da ventilação assistida em pacientes com FC e com insuficiência respiratória aguda, de forma a identificar os fatores de risco associados ao desfecho precário a curto e longo prazo. Secundariamente, compararam os desfechos a longo prazo das crianças submetidas a ventilação mecânica com aquelas não ventiladas. Foi um estudo retrospectivo, realizado na Holanda, nos centros *University Medical Centre Utrecht* e *Haga Teaching Hospital*. Na ocasião, esses centros prestavam assistência para aproximadamente metade da população dos pacientes com FC da Holanda. As estratégias de tratamento eram similares em ambos os espaços. Os pacientes com FC admitidos na UTI por insuficiência respiratória entre janeiro de 1990 a março de 2005 foram identificados, sendo revisados os dados clínicos dos prontuários. A insuficiência respiratória aguda foi definida como a deterioração respiratória que necessitou ventilação assistida, devido a doença aguda, em um paciente previamente estável. A ventilação assistida podia ser VNI por máscara nasal ou máscara *full face*, ou invasiva (VMI) por tubo endotraqueal. Pacientes com pneumotórax, hemoptise ou reação alérgica sem exacerbação respiratória aguda não foram incluídos, devido ao prognóstico ser significativamente melhor. Pacientes com transplante pulmonar foram excluídos do estudo. Para avaliar o desfecho a longo prazo de pacientes pediátricos com FC que sobreviveram à VMI, foi realizada uma análise caso-controle, pareando cinco controles por pacientes. Os controles deviam ser do mesmo sexo, genótipo e idade, mas sem insuficiência respiratória.

No período do estudo, 83 pacientes com FC foram admitidos na UTI. Desses pacientes, 31 preencheram os critérios para inclusão, dois deles tiveram readmissão

em UTI por insuficiência respiratória aguda após mais de um ano da primeira admissão. Nesse estudo, foram incluídas somente as primeiras internações. Assim, foram incluídos no estudo 31 pacientes: cinco crianças (idade de 2 meses a 18 meses), dois adolescentes (idade de 15 e 16 anos) e 24 adultos (idade \geq 18 anos). As cinco crianças foram admitidas na UTI por pneumonia. Devido à distribuição etária, os autores definiram dois grupos de pacientes para análise: “crianças” (idade $<$ 2 anos) e “adultos” (idade $>$ 15 anos). As cinco “crianças” sobreviveram até alta da UTI (100%); sete dos 26 “adultos” sobreviveram até alta da UTI (27%). Quando dois pacientes submetidos a transplante pulmonar foram excluídos da análise, a sobrevida em adultos foi de 29%. Nove adultos foram tratados somente com VNI (mortalidade de 56%) e 17 com VMI (mortalidade 82%). Após a alta da UTI, todos os pacientes sobreviveram um ano.

Na população total do estudo, o fator que se associou com desfecho precário foi a idade ($p=0,02$). Nos pacientes submetidos a VMI, a insuficiência respiratória crônica prévia (hipercapnia) foi um preditor de mortalidade (razão de chances de 26.0, intervalo de confiança de 1,12 – 604). Na análise caso-controle, a longo prazo, em crianças, não foi constatada nenhuma diferença significativa. Os autores concluíram que pacientes FC \leq 2 anos com insuficiência respiratória tratados com VMI apresentaram bom prognóstico e seus desfechos a longo prazo foram semelhantes a pacientes controle não submetidos a VMI. Entretanto, a insuficiência respiratória em adultos ainda era associada à alta mortalidade, especialmente nos pacientes com insuficiência respiratória crônica hipercápnica prévia.

Em 2011, Hayes et al. (80) realizaram estudo com pacientes portadores de FC com doença pulmonar avançada que necessitaram VMI por insuficiência respiratória aguda, avaliando o efeito de antibioticoterapia com antibiótico beta-lactâmico IV contínuo e alta dose de tobramicina IV em infusão estendida nos desfechos da internação. Foi um estudo retrospectivo, de 1º de junho de 2006 a 1º de dezembro de 2010, realizada na University of Kentucky Medical Center, Kentucky, EUA. Os desfechos foram sobrevida até alta da UTI, sobrevida até transplante pulmonar, óbito e sobrevida de seis meses após a alta da UTI. No período do estudo, foram incluídos 10 pacientes com FC (cinco masculinos e cinco femininos), sendo que três necessitaram de VMI mais de uma vez durante o estudo, um paciente masculino precisou de VMI em duas ocasiões e dois outros pacientes (um feminino e outro masculino) demandando VMI em três ocasiões diferentes. Todos os episódios de VMI

foram incluídos na análise e, desse modo, o total de episódios de VMI analisados foram 15. A média de idade foi $31,4 \pm 11,1$ anos (variação de 20-52 anos) e a média do VEF1 foi de $0,78 \pm 0,32$ L (variação de 0,44–1,44 L) e $23,6 \pm 7,8\%$ do previsto (variação de 12%–37%).

Todos os pacientes foram extubados e sobreviveram até a alta hospitalar. A média de dias em VMI foi de $9 \pm 6,6$ dias. Nenhum fator estudado se associou com o desfecho sobrevida. Todos os pacientes sobreviveram seis meses após a alta hospitalar e nenhum paciente da coorte necessitou transplante pulmonar nos seis meses após a alta. Os autores concluíram que uma nova estratégia antibiótica melhorou a sobrevida de uma pequena coorte de pacientes com FC com doença pulmonar avançada, submetidos a VMI por insuficiência respiratória. Recomendaram estudos adicionais com ensaios clínicos prospectivos e randomizados.

Sheikh et al. (81), em 2011, publicaram artigo avaliando retrospectivamente pacientes adultos com insuficiência respiratória hipercápnica admitidos em UTI e submetidos à intubação endotraqueal e VMI. O trabalho foi realizado no *Medical Intensive Care Unit of the Penn State Milton S. Hershey Medical Center*, Pensilvânia, EUA. De 2003 a 2009, incluindo pacientes FC com 18 anos ou mais, de 2003 a 2009. No período do estudo, 14 paciente adultos com FC necessitaram de intubação endotraqueal e VMI. Desses, onze morreram na UTI de insuficiência respiratória progressiva: um morreu de choque séptico, um teve alta para o domicílio e morreu logo a seguir, outro sobreviveu e teve alta para o domicílio em boas condições clínicas. Sete apresentaram pressão parcial de PaCO₂ maior que 20 kPa a despeito de altos níveis de VMI convencional. Os autores realizaram análise sobre as possíveis causas de hipercapnia persistente nesses sete pacientes. Concluíram que a VMI em pacientes com insuficiência respiratória apresenta alta mortalidade.

Jones et al. (82) apresentaram, em 2013, estudo avaliando o número de pacientes FC que necessitaram admissão em UTI e intubação, analisando seus desfechos. Secundariamente, buscaram avaliar se algum parâmetro pré-admissional estaria associado aos desfechos na UTI. Em terceiro lugar, buscaram avaliar os benefícios da intubação para os sobreviventes, analisando o tempo da alta da UTI até o óbito. Foi um estudo retrospectivo, realizado em um único centro, incluindo os pacientes com FC admitidos em UTI, entre 2002 e 2009, no Royal Brompton Hospital, em Londres. Os pacientes foram identificados pela revisão dos registros eletrônicos e foram excluídos aqueles que já tinham sido submetidos a transplante pulmonar e

aqueles que não necessitaram VMI. As características clínicas pré-admissionais foram obtidas por revisão dos prontuários. As clínicas, fisiológicas e de manejo da doença, foram obtidas por sistema eletrônico de registro automático e padronizado. Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em sobreviventes e não sobreviventes tanto após a alta da UTI como após a alta hospitalar.

De 2002 a 2009, 30 pacientes com FC foram admitidos em UTI e submetidos a VMI em 34 situações separadas. Um paciente necessitou quatro vezes de intubação e outro duas vezes, cada um durante a mesma internação hospitalar. Durante o período do estudo, houve um total de 3.816 internações hospitalares, resultando em uma taxa de intubação de 0,8%. A mediana de idade dos pacientes foi de 25 anos (22,5 – 32,5), sendo 14 (46,7%) do sexo masculino. As razões para admissão da UTI foram: exacerbação infecciosa pulmonar da FC em 12 pacientes (40%); pneumotórax em 12 pacientes (40%); hemoptise maciça em 11 pacientes (36,7%) e peritonite por perfuração colônica em um paciente (3,3%). Onze (37%) dos pacientes submetidos à VMI morreram na UTI. Outros sete morreram após a alta da UTI, mas antes da alta hospitalar. Assim, a mortalidade hospitalar foi de 52,9%. Dos 22 pacientes submetidos a VMI por pneumotórax e/ou hemoptise maciça, 13 (59%) sobreviveram até a alta hospitalar. Em contraste, dos 12 pacientes admitidos e submetidos a VMI por exacerbações infecciosas, apenas quatro (33%) sobreviveram até a alta hospitalar. Para aqueles que sobreviveram até a alta hospitalar, a mediana de sobrevida foi 447 dias (327 - 778 dias). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre sobreviventes ou não sobreviventes quanto às causas de intubação, considerando bactérias de colonização, frequência das exacerbações infecciosas, gravidade da doença ou fisiologia pulmonar. Osteoporose e maior decaimento no índice de massa óssea nos últimos 24 meses foi mais frequente nos não sobreviventes. Nem o declínio prévio do VEF₁ nem as taxas de hospitalizações prévias se associaram com a menor sobrevida. Os autores concluíram que as admissões por pneumotórax ou hemoptise tiveram desfechos melhores que aquelas por exacerbações pulmonares infecciosas. Os marcadores de doença crônica (presença de osteoporose e maior decaimento no índice de massa óssea nos últimos 24 meses) foram mais relevantes em termos prognósticos do que as taxas de hospitalização ou VEF₁. Assim, os pacientes com FC devem ser admitidos em UTI, em especial aqueles com pneumotórax ou hemoptise maciça.

No ano de 2015, Bucher et al. (83) apresentaram poster com resumo na *38th European Cystic Fibrosis Conference*. Avaliaram retrospectivamente as características clínicas, razões para admissão em UTI, suporte ventilatório e desfechos na alta da UTI. Relataram 26 pacientes na UTI do Hôpital Necker Enfants Malades, em Paris, cuja mediana de idade foi 13,4 anos (1,9 - 17,6). Antes da internação, 12 crianças (58%) estavam em VNI e 23 (88%) eram colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*. A mediana do VEF₁ foi de 32%. Dezoito (69%) crianças tinham sido admitidas por exacerbação respiratória da doença pulmonar. A VNI foi utilizada em 18 casos (69%) e 9 (35%) foram intubados e submetidos a VMI. Metade das 26 crianças tiveram desfechos desfavoráveis: cinco (19%) morreram e oito (31%) necessitaram transplante pulmonar de urgência. Os fatores associados aos desfechos precários foram: sexo feminino ($p=0,015$); história de hemoptise ($p=0,03$); suporte ventilatório antes da admissão ($p=0,001$); estado nutricional ($p=0,017$); uso crônico de antibiótico intravenoso ($p=0,001$); VEF₁ antes da admissão, sendo o valor de 27% (13%–49%), considerado desfecho desfavorável, e o valor de 40% (17%–101%) para desfecho de sobrevivência, $p=0.036$); admissão por exacerbação respiratória ($p=0,030$); hipercapnia ($p=0,010$); acidose metabólica ($p=0,007$) e hipocloremia ($p=0,013$). Os autores concluem que o estudo mostrou desfechos desfavoráveis em crianças admitidas em UTI.

No Texas (EUA), em 2017, Oud (84) publicou um estudo retrospectivo com base populacional, com o objetivo de avaliar: a) os padrões temporais de utilização dos cuidados de terapia intensiva; b) características, utilização de recursos e desfechos dos pacientes com FC admitidos em UTI; c) fatores associados com a mortalidade a curto prazo. Os arquivos do sistema público do Texas foram utilizados para identificar todos os pacientes FC com idade ≥ 18 anos, no período entre 2004 e 2013. O desfecho primário foi a mortalidade a curto prazo dos casos admitidos em UTI, definida como a combinação da mortalidade hospitalar e taxa de alta hospitalar. Os desfechos secundários incluíram padrões temporais de utilização de UTI, carga de doença crônica, insuficiência orgânica, uso de intervenções de suporte à vida, utilização de recursos e disposições hospitalares. Assim, de 9.579 hospitalizações de adultos com FC, 1.249 (13%) foram admitidos em UTI.

A incidência bianual de admissões em UTI no Texas aumentou entre 2004-2005 e 2012-2013 de 16,7 para 19,2 por 100 pessoas-anos ($p=0,0181$), sendo 80,3% da variação atribuída às admissões na UTI em pacientes com idade ≥ 30 anos. A taxa

de admissões em UTI aumentara com a idade, sendo 11,8%, 22,9% e 32,4%, respectivamente, para os grupos etários de 18 – 44 anos, 45 – 64 anos e ≥ 65 anos ($p < 0,0001$). Ainda, as seguintes varrições foram observadas de 2004-2005 para 2012-2013: qualquer insuficiência orgânica 30,2% *versus* 56,3% ($p=0,0004$); VMI 11,5% *versus* 19,2% ($p=0,0216$); hemodiálise 1% *versus* 8,1% ($p=0,0007$). A mortalidade a curto prazo para toda a coorte e para aqueles submetidos a VMI foi, respectivamente, 11,4% e 41,8%; as respectivas taxas de alta hospitalar entre os sobreviventes foram de 84% e 62,1%. Os fatores preditores da mortalidade incluíram idade ≥ 45 anos (razão de chances – RC=2,051, intervalo de confiança 95%=1,231 – 3,415), sexo feminino (RC=1,907, IC 95%=1,237-2,941 e VMI (RC=7,982, IC 95%=5,001-12,739). Os autores concluíram que os adultos com FC apresentam elevada e crescente carga de doença crítica em nível populacional. Ainda que as taxas de admissão em UTI estejam aumentando com o envelhecimento e com a carga de doença, a maior proporção dos indivíduos com FC internados em UTI sobrevivem a hospitalização e recebem alta para o domicílio, os desfechos a curto prazo justificam o suporte de terapia intensiva na presente coorte.

Em 2019, Siuba et al. (85) apresentaram dados sobre a taxa de mortalidade por hospitalização em pacientes adultos com FC submetidos a VMI por insuficiência respiratória. O banco de dados da *U.S. Nationwide Healthcare Cost and Utilization* foi utilizado para buscar os pacientes submetidos a VMI entre 2002 e 2014. Assim, foram identificadas 58.799 admissões por FC, de 2002 a 2014, em pacientes com idade de 18 anos ou mais, com 3.727 (6,3%) submetidas a VMI. Após as exclusões, permaneceram na análise 1.711 hospitalizações com 762 óbitos (44,5%). A mortalidade anual por hospitalização variou de 29,9% a 55,3%. A análise com tendência de Cochran-Armitage sugeriu aumento de sobrevivência ao longo do tempo. Os fatores que se associaram de forma significativa na análise multivariada incluíram o sexo feminino (OR=1.54, IC 95%=1.14–2.09), insuficiência renal (OR=1.99, IC 95%=1.32–3.01) e desnutrição (OR=1.44, IC 95%=1.01–2.06). Os autores concluíram que a mortalidade por hospitalização em adultos com FC que não estavam fazendo ponte para transplante pulmonar e necessitaram VMI foi de 44,5%, sugerindo que a VMI não é fútil nessa população de FC. Ainda, a mortalidade diminuiu ao longo dos anos do estudo.

Durante a pandemia de Covid19 e posteriormente, as limitações impostas pela alta demanda de cuidados hospitalares e intensivos fizeram com que surgissem em

vários serviços de saúde e hospitalares deliberações para limitar esses recursos em indivíduos com doenças crônicas. Naquela época, vários estados dos EUA criaram planos de triagens regionais que incluíam limitação para pacientes com FC. Por exemplo, o estado do Tennessee limitava admissão hospitalar para pacientes com FC e $VEF_1 < 30\%$ do previsto (86). Na ocasião, Ramos et al. (87) publicaram carta ao editor do *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* mencionando que o ponto de corte de $VEF_1=30\%$ do previsto estava totalmente desatualizado, pois o prognóstico de pacientes FC com doença pulmonar avançada já havia melhorado significativamente. Conforme a publicação de Ramos et al. em 2017 (88), que mostrava que os pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do previsto nos EUA já atingia 6,5 anos, antes da aprovação do Trikafta pelo *U.S. Food and Drug Administration*. Outros estudos mostraram melhora dos desfechos clínicos, com maior sobrevida e recuperação clínica e funcional, em pacientes com FC após insuficiência respiratória por influenza e outras infecções respiratórias agudas. Assim, a proposta de limitar o acesso à terapia intensiva a pacientes com FC, usando apenas o critério funcional pelo VEF_1 , é uma abordagem muito simplista que falha no reconhecimento da FC como uma doença de espectro clínico muito amplo. Colocar a FC na mesma categoria de outras doenças crônicas deixa de considerar o fato de que os indivíduos com FC são décadas mais jovens e mais funcionais do que aqueles com outras doenças crônicas. Como a racionalização de leitos é um tópico importante durante crises como a pandemia de Covid-19, a universidade de Pittsburgh propôs um algoritmo para ajudar a decisão de alocação de recursos na FC com indicação de terapia intensiva. Esse algoritmo utiliza um sistema multifatorial na avaliação clínica, considerava a expectativa de vida < 5 anos, calculada com dados antes da pandemia de Covid-19, como indicador de menor prioridade para a utilização de cuidados em terapia intensiva e de ventilação mecânica. Entretanto, a construção desse algoritmo ocorreu antes do surgimento da terapia de moduladores da CFTR (Trikafta) que transformou o prognóstico da doença. Os autores já alertavam que, com essa transformação no conhecimento e tratamento, mesmo os indivíduos com FC e doença pulmonar avançada podem ter prioridade para tratamento intensivo.

A *Cystic Fibrosis Foundation* (89) publicou, em 2020, diretrizes de consenso sobre os cuidados de indivíduos com FC com doença pulmonar avançada. O comitê do consenso criou uma definição de doença pulmonar avançada na FC, baseada em uma revisão sistemática da literatura. Assim, essa manifestação passou a ser definida

como $VEF_1 < 40\%$ do previsto quando estável ou referenciamento para avaliação de transplante pulmonar ou uma ou mais das seguintes características: a) admissão prévia na UTI por insuficiência respiratória; b) hipercapnia ($PaCO_2 > 50$ mmHg na gasometria arterial ou $PvCO_2 > 56$ mmHg na gasometria venosa); c) necessidade de oxigenoterapia diurna (excluindo o uso isolado da oxigenoterapia noturna); d) hipertensão pulmonar (estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar > 50 mmHg na ecocardiografia ou evidência de disfunção ventricular direita na ausência de jato de regurgitação tricúspide); e) prejuízo funcional grave pela doença respiratória caracterizado por classe IV pela *New York Heart Association*; f) distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) menor que 400 metros. Dessa forma, a CF Foundation recomendou que todos os indivíduos com FC e insuficiência respiratória aguda sejam considerados elegíveis para manejo em UTI, independente do status da avaliação de transplante pulmonar, se congruente com as metas de tratamento. Recomenda-se que esses indivíduos com insuficiência respiratória sejam submetidos a uma tentativa de tratamento com oxigênio por cânula de alto fluxo ou VNI. Para os indivíduos que evoluem para VMI, recomenda-se consideração de traqueostomia precoce quando é estimado a necessidade de VMI por mais de cinco a sete dias. Recomenda-se também que os casos de insuficiência respiratória refratária em VMI sejam considerados para transição precoce para suporte extracorpóreo, se congruente com as metas de cuidados.

Smith et al. (90) publicaram estudo, também no ano de 2020, sobre a mortalidade de crianças com FC internadas em UTIs pediátricas, analisando os fatores associados com óbito. Foi um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, utilizando as informações do banco de dados do *Virtual Pediatric Systems*, alimentado por 135 UTIs pediátricas norte-americanas. Os dados coletados foram de 01/01/2009 a 20/06/20218 e foram estudadas 2.893 internações em UTIs pediátricas de 1633 crianças com FC. O desfecho principal foi mortalidade durante a internação na UTI. Foram analisados preditores demográficos, antropométricos, diagnóstico, características clínicas e intervenções na UTI. A razão de chances da mortalidade foi calculada em análise uni e multivariada para analisar as associações entre mortalidade e variáveis preditoras. Quinhentos e trinta (19,6%) dos pacientes estudados tinha idade maior que 18 anos. A mortalidade geral na UTI pediátrica foi 6,6%. Os fatores que se associaram com maior chance de mortalidade foram: hemoptise/hemorragia pulmonar; pneumotórax; hemorragia gastrointestinal;

infecções bacterianas e fúngicas; IMC baixo ou desnutrição; e necessidade de suporte VNI ou VMI. Intubação e VMI ocorreram em 26,4% das 2.893 admissões e se associaram com 19,1% de mortalidade. Entre os não sobreviventes, 20,7% morreram sem receber ventilação mecânica. Essa foi a maior coorte de pacientes FC internados em UTIs pediátricas. Os autores concluíram que a mortalidade em pacientes FC durante a internação em UTIs pediátricas foi menor do que o descrito em estudos prévios.

O estudo mais recente na literatura médica sobre o tema é de Drummond et al., submetido como pré-print em 2024 (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3876030/v1>) e, nesse momento, em revisão no *BMC Respiratory Research*. Os autores buscaram determinar os desfechos a curto e médio-prazo de crianças admitidas à UTI pediátrica por insuficiência respiratória aguda decorrente de exacerbação pulmonar, buscando identificar fatores prognósticos. Foi um estudo retrospectivo, conduzido no Hospital Universitário *Necker Enfants Malades* (Paris, França), no período de 1/1/2000 a 31/12/2021. As crianças admitidas por pneumotórax, hemoptise e outras causas rapidamente reversíveis foram excluídas do estudo. O desfecho primário foi o tempo de sobrevida livre de transplante pulmonar na alta da UTI. O desfecho secundário foi a sobrevida livre de transplante pulmonar durante os 36 meses do estudo. Durante o período do estudo, 50 pacientes FC foram admitidos na UTI. Dentre eles, 29 (58%) foram admitidos por insuficiência respiratória e foram incluídos no estudo. A mediana de idade foi 13,5 (6,2-17,5 anos) e a mediana do VEF₁ % do previsto foi de 29% (13%-56%). Dos 29 pacientes admitidos, cinco (17%) morreram durante a internação na UTI por insuficiência respiratória e 10 (35%) tiveram alta livre de transplante pulmonar. Catorze dos 29 pacientes (48%) receberam transplante pulmonar durante a permanência na UTI. Dentre os dez sobreviventes não transplantados até a alta da UTI, três (30%) necessitaram de transplante no seguimento de três meses. Dentre os 14 pacientes transplantados durante a permanência na UTI, três morreram três meses pós-transplante em 1,5 anos. Um dos 29 pacientes necessitou oxigenação por membrana extracorpórea como ponte para o transplante. A mortalidade geral dos 29 pacientes foi: 31%, em três meses; 34%, em 12 meses e 42%, em 36 meses. Dos 17 pacientes vivos aos 36 meses (58%), 12 tinham sido submetidos a transplante pulmonar (70% dos sobreviventes). Dos 17 transplantados, cinco haviam morrido até os 36 meses.

Como se pode observar na revisão prévia, a literatura médica brasileira e latino-americana carece de estudos de coorte avaliando os desfechos na terapia intensiva de pacientes adultos com FC. Além disso, todos os estudos mencionados foram realizados ainda na era pré-moduladores da CFTR.

2.10 Tratamento

A FC é uma doença complexa que exige uma abordagem holística para o seu tratamento. A utilização do modelo de abordagem multidisciplinar para tratar a doença se fundamenta na observação de que a formação de centros abrangentes de cuidados em FC está relacionada com o progressivo melhor prognóstico dos pacientes. Assim, as recomendações para os centros de adultos seguem o modelo multidisciplinar bem-sucedido dos centros pediátricos. A equipe interdisciplinar deve incluir pelo menos um médico, uma enfermeira, um fisioterapeuta, uma nutricionista e uma assistente social (30).

Embora o conhecimento sobre FC viesse se desenvolvendo muito, o tratamento da doença era, até pouco tempo, baseado apenas no tratamento sintomático e na correção das disfunções orgânicas (44).

Ao longo das últimas décadas, o crescente conhecimento resultou no surgimento de novas terapias e no aumento progressivo da sobrevida. A chegada dos moduladores, a partir de 2010, tem transformado o tratamento da FC, mas o seu impacto na sobrevida ainda não está elucidado (44).

A FC é uma doença multissistêmica, mas o envolvimento pulmonar é a causa principal de morbidade e mortalidade. Embora o curso da doença pulmonar seja invariavelmente de deterioração progressiva, a abordagem terapêutica adequada pode retardar a evolução da doença pulmonar.

O regime terapêutico padrão para a doença pulmonar inclui: a) antibioticoterapia, b) higiene das vias aéreas e exercício, c) agentes mucolíticos, d) broncodilatadores, e) agentes anti-inflamatórios, f) suporte nutricional e g) suplementação de oxigênio (9).

Os antibióticos são a pedra fundamental do tratamento da doença pulmonar na FC (53) e podem ser utilizados de forma específica em três situações clínicas: no

tratamento das exacerbações infecciosas pulmonares, na erradicação precoce da infecção por *P. aeruginosa* e no tratamento supressivo da infecção crônica por *P. aeruginosa* (47,53).

O tratamento intermitente dessas exacerbações pode ser feito com antibióticos por via oral ou intravenosa, conforme a gravidade do quadro clínico (47,53), já para os pacientes com exacerbações mais graves, é necessária a internação hospitalar já que é preconizado o tratamento com antibióticos por um período mais longo, entre 14 e 21 dias, pela via intravenosa (1,53).

O alvo do tratamento antibiótico abrange os patógenos especificamente relacionados à FC, como a *P. aeruginosa*, o *S. aureus* e a *B. cepacia*. Sendo a *P. aeruginosa* o patógeno mais frequentemente isolado em adultos com FC, de modo geral, se utiliza para as exacerbações mais leves o tratamento com fluoroquinolonas, enquanto se indica para o tratamento das exacerbações mais graves uma combinação por via intravenosa de uma droga beta-lactâmica com um aminoglicosídeo (91,92,93,53).

O tratamento indicado para o *S. aureus* inclui, além do curso antibiótico, nos casos mais graves, um curso curto de antibiótico quando da identificação da cultura de escarro positiva e antibioticoterapia prolongada a partir do diagnóstico. Recomenda-se a erradicação precoce dessa bactéria, utilizando curso de antibiótico, por duas a quatro semanas, mesmo quando o paciente está assintomático (94,95,53).

O êxito da erradicação atinge um percentual de 75%, ainda assim ocorre recidiva da infecção após o término do tratamento (96,53). Por outro lado, a antibioticoterapia contínua com flucloxacilina, iniciada a partir do diagnóstico, resultou em menores taxas de culturas de *S. aureus*, menos tosse e menores taxas de internação; no entanto, no estado atual, não existem evidências suficientes para definir a utilização da antibioticoterapia profilática para o *S. aureus* (97,99,53). O tratamento antiestafilocócico contínuo, entretanto, resultou em taxas de aquisição de *P. aeruginosa* mais elevadas (98,53).

A aquisição e a persistência da *P. aeruginosa* no trato respiratório inferior de pacientes com FC estão associadas a maior morbidade e mortalidade e inicialmente, as cepas isoladas têm a aparência não mucoide e são multissensíveis aos antibióticos (101,100,53). Tais cepas de infecção recente podem ser eliminadas por meio de tratamento antibiótico agressivo, mas, com o tempo, podem se desenvolver cepas de

P. aeruginosa com fenótipo mucoide que se associam ao declínio mais acelerado na função pulmonar e maior risco de morte (53).

Diante da impossibilidade de erradicar a infecção crônica da *P. aeruginosa* de fenótipo mucoide, a meta do tratamento antibiótico passa a ser, então, a supressão do patógeno (102,53), sendo o tratamento precoce e agressivo a medida mais recomendada para tentar erradicar e prevenir essa infecção (53). A combinação da ciprofloxacina oral com o colistin inalatório, por um período de três a seis semanas, é uma alternativa (53).

Para os pacientes com recidiva ou com identificação inicial de cepas mucoides é sugerido um curso mais prolongado de três meses (103,53), a utilização da tobramicina inalatória por 28 dias também obteve uma significativa taxa de erradicação (104,53). A erradicação também foi demonstrada pela combinação de antibióticos intravenosos com antibióticos inalatórios, apresentando, porém, desvantagens econômicas e logísticas (103,53).

O uso inalatório de antibióticos tem sido empregado como forma de tratamento supressivo da infecção crônica pela *P. aeruginosa*, com evidências de melhora nos desfechos funcionais e curso clínico (105,53). Estudos iniciais utilizaram os aminoglicosídeos, em especial a tobramicina, nas doses de 60-80 mg, nebulizadas de duas a três vezes ao dia; o colistin (Polimixina E) largamente utilizado na Europa nas doses de 500.000-1.000.000 UI, nebulizado duas vezes ao dia; e uma preparação de tobramicina inalatória livre de fenol, administrada nas doses de 300 mg duas vezes ao dia, por 28 dias com intervalo livre de 28 dias, tem sido a forma de tratamento mais bem estudada por ensaios clínicos (53).

As evidências para o uso oral crônico de antibióticos em adultos com FC são muito precárias e não recomendadas (91,53); tem sido demonstrado, entretanto, que o tratamento oral com macrolídeo melhora a função pulmonar e diminui a frequência de exacerbações em pacientes com *P. aeruginosa*, cujos principais efeitos adversos são náuseas e diarreia, assim como têm se evidenciado a hepatotoxicidade e a ototoxicidade (53). Os macrolídeos parecem exercer seus efeitos através de ação sobre a bactéria patogênica e sobre o hospedeiro. O benefício do uso prolongado da azitromicina, que apresenta uma grande heterogeneidade no que se refere a sua resposta, parece se estender também aos pacientes sem infecção pela *P. aeruginosa*. As doses utilizadas de azitromicina foram 250 a 500 mg ao dia e 250 mg (peso < 40 kg) a 500 mg três vezes por semana (106,53).

2.10.1 Higiene das vias aéreas e exercício

Técnicas de fisioterapia, no processo de higiene das vias aéreas para assim aumentar o *clearance* mucociliar, têm sido consideradas um importante, e fundamental, agente no tratamento da FC (53,92,107).

Desenvolver técnicas que permitam a higiene das vias aéreas sem assistência se tornou cada vez mais necessário, uma vez que as convencionais, apesar dos importantes e evidenciados benefícios, além de poder causar hipóxia e refluxo gastroesofágico em pacientes com doenças graves, requerem dependência de auxílio para suas realizações em função das posições anatômicas e percussões torácicas (53).

Drenagem autogênica, drenagem autogênica modificada, ciclo ativo da respiração, técnica de expiração forçada, pressão expiratória positiva aplicada por máscara, técnicas com dispositivos oscilatórios orais, compressões torácicas de alta frequência e ventilação percussiva intrapulmonar são técnicas criadas mais recentemente que dão aos pacientes adultos a possibilidade de fazer a higiene das vias aéreas sem a necessidade de assistência, deixando-os com maior autonomia, uma vez que podem aplicá-las sozinhos (53).

O paciente deve ser orientado na escolha, na realização correta das manobras, na combinação de técnicas, assim como na frequência e duração do tratamento, que pode variar de acordo com a necessidade individual de cada caso. Assim como a fisioterapia, a atividade física se torna um importante recurso nas medidas de higiene brônquica, uma vez que o exercício melhora a função pulmonar e desempenho cardiovascular, além de melhorar a qualidade de vida desses adultos (53).

2.10.2 Agentes mucolíticos

A viscosidade anormal do escarro na FC é causada pelo DNA extracelular liberado pelos neutrófilos e pode ser combatida pela preparação de DNase humana recombinante ou alfadornase, administrada pela via inalatória, que diminui a viscosidade do escarro através da fragmentação do DNA extracelular (53). Em pacientes com doença pulmonar mais grave, observa-se um benefício funcional pulmonar, mas não redução nas exacerbações. A dose recomendada da alfadornase

é de 2,5 mg, nebulizada uma vez ao dia. Os principais efeitos adversos são rouquidão, alteração da voz e faringite. Na maioria dos casos, esses sintomas são autolimitados (107,53).

A nebulização de solução salina hipertônica aumenta o transporte ciliar, melhora as propriedades reológicas do escarro e a hidratação da superfície das vias aéreas, já a nebulização com solução salina de 3 a 7% na FC melhora o clearance mucociliar e a função pulmonar em curto espaço de tempo (108,53). Há pouco tempo, um ensaio clínico estudou a nebulização de 4 mL de solução salina hipertônica a 7%, durante um período de 48 semanas, mostrando significativa melhora funcional pulmonar e redução de 56% nas taxas de exacerbação e não se associando com piora na infecção bacteriana ou na inflamação. Ensaio clínico recente demonstrou que a nebulização de solução salina hipertônica, precedida pela inalação de um broncodilatador, é uma medida terapêutica barata e segura na FC, cujos benefícios parecem ser independentes do uso da alfadornase (109,53).

Ainda que a N-acetilcisteína, na forma nebulizada, tenha sido usada na FC para reduzir a viscosidade do escarro, sua utilização carece de evidências suficientes e na forma oral não possui fundamentação para o seu uso. Além disso, ela pode se mostrar irritante para as vias aéreas e causar broncoconstrição (53).

2.10.3 Broncodilatadores

Os broncodilatadores inalatórios são utilizados no tratamento da FC por conta da hiper-reatividade brônquica que acomete cerca de 50% dos pacientes (53,107). Os agentes mais utilizados são os agonistas beta2-adrenérgicos de curta ação, que normalmente precedem as técnicas de fisioterapia respiratória para auxiliar na clearance das vias aéreas. Esse tratamento contribui para uma melhora funcional para a maior parte dos pacientes que o utilizam (91,53).

A utilização do brometo de ipratrópio como broncodilatador na FC é um tratamento com poucas informações publicadas e a maior parte das pesquisas que trazem tais dados evidenciam que o seu benefício funcional ainda é discreto. Assim, todos pacientes com FC devem ser avaliados quanto à hiper-reatividade brônquica e um teste terapêutico com medicações broncodilatadoras deve ser realizado (53,92).

2.10.4 Agentes anti-inflamatórios

Inúmeras pesquisas buscam uma estratégia anti-inflamatória que detenha a progressão do processo fisiopatológico na FC, mas apesar de todos os esforços, ainda não foi identificada uma droga que seja eficaz e segura para esse fim (110,53).

Os corticosteroides orais parecem retardar a progressão da doença pulmonar, mas os benefícios são minimizados pela ocorrência de importantes efeitos adversos, especialmente o desenvolvimento de catarata e prejuízo no crescimento. Porém, as evidências são escassas para o uso sistêmico nas exacerbações; entretanto, os corticosteroides sistêmicos têm sido utilizados como recurso terapêutico em pacientes com exacerbações graves, especialmente na presença de hiper-reatividade brônquica (92,53). Os corticosteroides inalatórios também têm sido estudados na FC com o objetivo de reduzir o processo inflamatório e diminuir a lesão pulmonar, mas as evidências são insuficientes para estabelecer os benefícios de seu uso (111,53).

Doses elevadas de ibuprofeno (20 a 30 mg/kg ao dia) foram estudadas em pacientes com FC, evidenciando redução na taxa de declínio do VEF₁, redução nas hospitalizações e melhora no estado nutricional. A incidência de insuficiência renal e de hemorragia gastrointestinal, contudo, duplicou, limitando o seu uso. Há também a necessidade de monitorizar o nível sérico da medicação. Uma revisão demonstrou a falta de evidências para a recomendação do uso do ibuprofeno na rotina clínica (112,53).

2.10.5 Suporte nutricional

O estado nutricional do paciente representa um importante papel no curso clínico da FC, pois prejuízos nutricionais acarretam alterações na função pulmonar e interferem na sobrevida do paciente. Para evitar esses danos, a intervenção nutricional deve ser precoce (53).

Todo paciente com FC deve ter o seu estado nutricional monitorado a fim de assegurar uma adequada ingestão calórica (30,53). A recomendação para esses pacientes inclui uma dieta rica em gordura, com 35 a 40% das calorias a partir dessa fonte (91,53); e o paciente com FC pode precisar de 120 a 150% das necessidades diárias estimadas. Uma estimativa aproximada das necessidades energéticas pode

ser feita através da equação que considera: gasto energético total = taxa metabólica basal \times 1,1 (fator má absorção) \times 1,5 a 1,7 (fator atividade) + 200 a 400 kcal/dia (113,53). Suplementos orais comerciais podem ser utilizados em casos selecionados (91,53).

O acompanhamento desses pacientes pode ser feito pelo controle de ingestão alimentar, pela avaliação antropométrica (índice de massa corporal, circunferência do braço, circunferência muscular do braço, prega cutânea tricipital e percentual de perda de peso); pela análise da composição corporal (bioimpedância elétrica) e pela força muscular periférica (força do aperto de mão). A meta é manter o índice de massa corporal entre 20 e 25 kg/m², sendo que um índice menor que 19 kg/m² indica desnutrição significativa e necessidade de intervenção nutricional agressiva. São componentes importantes também, da abordagem nutricional, o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e do diabetes melito relacionado à FC (113,53).

2.10.6 Suplementação de oxigênio

Hipoxemia e hipertensão pulmonar fazem parte e compõem fases, em especial as mais avançadas, da doença pulmonar na FC, que tem caráter progressivo. Para retardar a hipertensão pulmonar, é fundamental tratar a hipoxemia e dessa forma a suplementação de oxigênio compõe estratégias de tratamento, porém ainda existem poucos dados sobre a oxigenoterapia na FC, sendo ainda bastante considerados os critérios utilizados em outras doenças pulmonares obstrutivas: pressão arterial de oxigênio menor que 55 mm Hg, na vigília e em ar ambiente; ou pressão arterial de oxigênio menor que 59 mm Hg, na presença de edema de membros inferiores, policitemia ou evidência eletrocardiográfica/ecocardiográfica de aumento de câmaras direitas ou hipertensão pulmonar. Nos casos de pacientes que apresentam hipoxemia apenas durante o sono, a indicação é quando a saturação de oxigênio for abaixo de 88 a 90%, assim como durante os exercícios, porém por 10% ou mais do tempo total de sono (53,91,92).

Em alguns casos, existe a necessidade de pressão positiva contínua nas vias aéreas durante o sono. A ventilação mecânica não invasiva pode ser uma medida de suporte temporária para os pacientes com insuficiência respiratória crônica que aguardam transplante pulmonar (53,107).

2.10.7 Abordagem das manifestações extrapulmonares

Insuficiência pancreática, doença hepática, diabetes melito e intolerância à glicose, osteoporose, infertilidade feminina e masculina são algumas das manifestações extrapulmonares da FC.

Os pacientes com FC e fenótipo de insuficiência pancreática exócrina precisam de suplementação de enzimas pancreáticas nas refeições e lanches, que deve ser ajustada de acordo com as necessidades clínicas até o máximo de 2.500 U de lipase/kg/refeição. Os pacientes com insuficiência pancreática estão predispostos à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K, cuja suplementação é recomendada de rotina (91,53).

Cerca de 20 a 25% dos pacientes com FC desenvolvem doença hepática, mas apenas 6 a 8% deles evoluem para cirrose. Há evidências de benefício do ácido ursodeoxicólico na doença hepática relacionada com a FC, cuja dose apropriada é 20 mg/kg/dia em duas tomadas. O transplante hepático tem sido uma estratégia terapêutica importante para os pacientes com doença hepática crônica avançada (91,53).

A prevalência de diabetes melito e de intolerância à glicose aumenta com a idade. O estado clínico e a função pulmonar deterioram-se nos anos precedentes ao diagnóstico do diabetes e ocorre piora na sobrevida. O rastreamento regular, com testes orais de tolerância à glicose, permite a intervenção precoce com insulina (114,115,53).

A prevalência de osteoporose varia de 38 a 77% em pacientes adultos. A prevenção da doença óssea necessita de vigilância intensa, principalmente durante a puberdade, quando se deve associar exercício físico e suplementação com cálcio e vitaminas D e K. Os bifosfonados, por via oral ou intravenosa, são úteis para tratar doença estabelecida (116,53).

A infertilidade, que atinge 95% dos homens com FC, decorre de anormalidades no trato reprodutivo, resultando em azoospermia obstrutiva (117,118,53), que é confirmada pela ausência de espermatozoides no espermograma. A aspiração microcirúrgica de esperma do epidídimo, aspiração percutânea de esperma do epidídimo e biópsia testicular são técnicas que permitem a obtenção de espermatozoides. A técnica de concepção assistida – de injeção intracitoplasmática

do espermatozoide no oócito – permite a paternidade biológica desses pacientes, porém, é um processo caro, disponível apenas nos grandes centros e com uma taxa de sucesso por ciclo de 12 a 45% (119,53).

Embora existam relatos sobre a redução na fertilidade feminina na FC, ainda não há um consenso sobre isso. A escolha do contraceptivo é difícil e precisa ser individualizada, já que a utilização da contracepção oral pode significar piora do diabetes, má absorção e disfunção hepática. Por outro lado, o uso de antibióticos de largo espectro pode afetar a absorção e a eficácia dos contraceptivos orais. Os desfechos fetais e maternos da gestação na FC, em geral, são favoráveis. O risco da gestação aumenta na doença pulmonar avançada ($VEF_1 < 50\%$ do previsto), no diabetes melito e na desnutrição, porém, não está estabelecido o ponto de corte para a contraindicação clínica da gestação (119,53).

2.10.8 Transição da equipe pediátrica para a equipe de adultos

A transição do paciente de uma equipe para outra, considerando as diferentes faixas etárias, precisa ser cercada de todos os cuidados e ser desenvolvida em todos os centros de FC. O programa voltado aos adultos deve realizar uma abordagem direcionada a problemas clínicos geracionais específicos, além de priorizar a independência e a autonomia do indivíduo. É necessário considerar a maturidade e o estado clínico do paciente (120,53) para realizar a transição, que poderá ocorrer entre os 16 e os 18 anos e requer estabilidade clínica da doença. Desse modo, pacientes com exacerbação grave, doença terminal ou em lista de transplante não são candidatos à transição (91,53).

2.10.9 Transplante pulmonar

O transplante pulmonar está relacionado a uma perspectiva de maior sobrevivência e de maior qualidade de vida em pacientes com a doença pulmonar avançada. Em virtude da natureza supurativa da FC, existe a necessidade de pneumonectomia bilateral para evitar infecção no pulmão enxertado. A técnica mais utilizada é o transplante pulmonar duplo, através de procedimento cirúrgico sequencial bilateral com doador cadavérico (53). O transplante lobar de doador vivo é uma alternativa, em

especial, para aqueles pacientes que não podem aguardar na lista por um doador cadavérico e requer pequena estatura do receptor e proporcionalidade de volume com os órgãos a serem enxertados (121,53).

Devido à maior sobrevida dos pacientes com FC, a utilização do VEF1 < 30% do previsto tem sido revista como critério de referenciamento para transplante e a taxa de declínio da função pulmonar tem sido sugerida como um critério mais fidedigno. A sobrevida pós-transplante, em cinco anos, tem sido de 50% (121,53).

A revisão de Ong e Ramsey (2) enfatiza as terapias de longo prazo e as terapias moduladoras CFTR. Os autores nomeiam como terapias de longo prazo tratamentos, como a depuração mucociliar, o uso de anti-inflamatórios e de antibióticos inalados para *P aeruginosa* crônica.

A progressão da doença é medida pelo monitoramento das tendências nutricionais, pela saúde dos pulmões (espirometria, microbiologia respiratória, imagens de tórax) e pela avaliação das exacerbações pulmonares. Essas se manifestam por meio de uma piora aguda dos sintomas respiratórios e da função pulmonar e geralmente requerem administração oral ou intravenosa de antibióticos específicos para microbiologia respiratória, o aumento de terapias de desobstrução das vias aéreas e dietas ricas em calorias e proteínas para limitar a perda permanente da função pulmonar (2,122,123).

2.10.10 Terapias moduladoras CFTR

As terapias moduladoras de CFTR atuam por meio de dois mecanismos para melhorar a sua função. O ivacaftor é um potencializador que aumenta a probabilidade de abertura do canal da proteína, facilitando a fluidez do cloreto ou bicarbonato através da membrana celular. Lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor são corretores que melhoram a quantidade de canais na superfície celular e ajudam a proteína a se dobrar adequadamente, permitindo o transporte para a superfície celular (2).

Moduladores aprovados pelas agências reguladoras de medicamento dos EUA e da Europa, como ivacaftor, disponível como monoterapia, e lumacaftor-ivacaftor, tezacaftor-ivacaftor e elexacaftortezacaftor-ivacaftor, disponíveis para terapias combinadas, podem ser prescritos para tratamento dependendo apenas da genética específica das variantes da CFPR (2). Ivacaftor foi o primeiro modulador CFTR testado em ensaios clínicos randomizados de pacientes com FC (2006). Foi testado

inicialmente em pacientes com FC que apresentavam uma variante G551D-CFTR, cuja proteína CFTR é transportada para a membrana celular, mas o canal CFTR não abre corretamente (2).

Em um ensaio clínico randomizado de pacientes com pelo menos uma cópia do G551D, em comparação com o placebo, esses apresentaram melhoras, redução nas exacerbações pulmonares e aumento de peso. Ivacaftor melhorou os escores de sintomas respiratórios em 8,6 pontos em relação ao placebo e foi aprovado para pacientes a partir de quatro meses (2). Para pessoas com dois exemplares da variante F508del, apenas o ivacaftor não melhorou a atividade do CFTR nem demonstrou eficácia clínica (124,2). Esses pacientes necessitaram de uma combinação de medicamentos corretores e potencializadores.

Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de corretores de primeira geração, lumacaftor ou tezacaftor, em combinação com ivacaftor demonstraram melhorias modestas no ppFEV1 e redução de exacerbações pulmonares em pacientes homocigotos para a variante F508del (125,126,127,128,129,2). Já a combinação de um corretor de segunda geração, elexacaftor (anteriormente VX-445), com o corretor tezacaftor de primeira geração (anteriormente VX-661) teve um efeito aditivo na estabilização da proteína CFTR nascente e facilitou o aumento da expressão da proteína CFTR madura na superfície da célula (130,131,2)

Quando os dois corretores foram combinados com o potencializador, ivacaftor, em ensaios randomizados de fase três, essa combinação tripla foi eficaz e teve respostas clínicas semelhantes para pessoas com FC que eram homocigotas para a variante F508del ou quem tinha uma cópia da variante F508del e uma cópia de uma variante de função mínima no segundo alelo (132,37,2).

A combinação elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor é aprovada para pacientes a partir de 2 anos de idade ou mais, aproximadamente 90% das pessoas com FC, inclusive para aqueles com variantes que demonstraram resposta ao tratamento (133,134,135,2). Essa técnica conhecida como teratipagem aumentou o acesso à terapia com medicamentos moduladores entre pessoas com variantes raras (<1%) de CFTR (135,2).

Embora a terapia moduladora seja altamente eficaz para a redução do risco de exacerbação pulmonar aguda, seu papel na infecção por patógenos oportunistas ainda não foi bem definido. Um estudo recente envolvendo pessoas com FC que

receberam elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor mostrou uma redução considerável nas densidades de patógenos típicos nas células de FC no escarro após um mês de terapia; a maioria dos pacientes, no entanto, permaneceu infectada com os patógenos que estavam presentes antes de iniciar o uso da medicação, o que pode indicar a necessidade contínua de agentes antimicrobianos eficazes visando atacar patógenos multirresistentes - pelo menos para a maioria dos pacientes com doença pulmonar relacionada à FC -, e potencialmente também a necessidade de uma terapia anti-inflamatória.

Quando iniciada precocemente, a terapia moduladora CFTR tem o potencial de prevenir ou retardar o início da insuficiência pancreática. Embora seja improvável que a recuperação funcional do pâncreas ocorra em adultos, a função exócrina em bebês e crianças, em idade pré-escolar, tratadas com ivacaftor, pode melhorar.

Dados de registros dos Estados Unidos e Reino Unido mostram que a incidência de diabetes relacionada à FC diminuiu entre quatro e cinco anos após a introdução do ivacaftor no mercado. Terapias moduladoras, incluindo elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor, podem resultar em melhor controle glicêmico, contudo, um estudo observacional recente não mostrou associação com a alteração na secreção de insulina de 12 a 18 meses após o início da utilização da combinação elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor (44,136,137,138).

Efeitos nas doenças do fígado ligadas à FC, assim como infertilidade masculina e saúde mental, ainda precisam de mais pesquisas quanto ao efeito dos moduladores de CFTR (11).

2.10.11 Saúde mental, apoio psicossocial e social

Ansiedade e depressão são patologias facilmente identificáveis em pacientes com FC devido à natureza da doença, que tem tratamento longo e demorado e encurta a vida (5).

Resumidamente, essas recomendações se concentram na identificação de um ambiente de saúde dedicado ao tratamento de problemas de saúde mental e a inclusão de farmacoterapia em casos graves ou resistentes.

A importância de administrar cuidados paliativos a pessoas em estágios avançados de FC é cada vez mais reconhecida. O planejamento de cuidados avançados inclui cuidados paliativos focados no alívio dos sintomas, mantendo os

cuidados habituais e planejando a morte. A implementação de um programa avançado de planejamento de cuidados foi associada ao alívio dos escores de ansiedade e depressão entre 47 pessoas com FC, embora apenas metade delas tivesse doença grave.

2.10.12 Fibrose cística como uma doença crônica da idade adulta

A melhoria dos cuidados com a FC nas últimas décadas aumentou a expectativa de vida das pessoas com a doença, sendo mais de 50% de adultos (28) e aqueles de países de alta renda, vivendo mais de 40 anos. Entre 2015-25, foi previsto um aumento de 50% no número de pessoas com FC, e em 75%, o número de adultos com FC; esta estimativa não considera os moduladores de CFTR altamente eficazes, então é provável que seja uma avaliação conservadora.

Novas complicações estão surgindo em adultos, atribuíveis às consequências do tratamento e à deficiência de CFTR. Obesidade (1), diabetes e dislipidemia podem estar associados a uma elevação da morbidade cardiovascular. O aumento da prevalência de cânceres gastrointestinais e linfomas - especialmente após o transplante -, levou ao desenvolvimento de novas diretrizes de triagem.

Embora os homens com FC sejam em sua maioria inférteis, devido à ausência congênita bilateral dos vasos deferentes, a subfertilidade pode se manifestar em mulheres com a doença, particularmente naquelas com insuficiência pancreática. A gravidez em mulheres com FC geralmente é bem-sucedida, às vezes, após a reprodução assistida. As complicações são mais frequentes do que em mulheres saudáveis, e a redução da função pulmonar está associada ao parto prematuro (5).

2.10.13 Implicações para a prestação futura de cuidados de fibrose cística

Os cuidados de saúde multidisciplinares, em centros especializados, foram globalmente considerados como a melhor prática. Visitas clínicas presenciais, variando de semestral a trimestral, e internações hospitalares por exacerbações pulmonares eram a norma. Antibióticos intravenosos foram administrados em grande parte a pacientes internados em muitos centros, embora os tratamentos intravenosos domiciliares estivessem aumentando em outros. Nos últimos 5 anos, algumas equipes

clínicas questionaram esse padrão único de vigilância e prestação de cuidados de saúde com base em riscos conhecidos de infecção cruzada, inconveniência para a vida diária dos pacientes e a crescente população de pessoas com FC tendo saúde melhorada. As revisões discutiram os prós e contras do atendimento remoto como o da telemedicina (5).

Em 2020, o mundo foi afetado pela pandemia do COVID-19. A velocidade com que o vírus se espalhou, o número sem precedentes de pessoas infectadas e as doenças e mortalidade muito graves encontradas por muitos transformaram a maneira como a sociedade funciona, pelo menos a curto prazo, com possíveis implicações a longo prazo. As lições devem ser aprendidas com a pandemia de COVID-19 para permitir que as equipes de saúde da FC aproveitem o melhor dessa experiência e construam uma nova abordagem para o tratamento da doença depois de passado esse momento (5).

A existência de um desenvolvimento tecnológico em que estão disponíveis sistemas de monitoramento remoto é muito importante. Para que qualquer tecnologia atinja seu potencial para pessoas com FC, o codesenvolvimento e o teste de aceitabilidade são essenciais. Como a população de pessoas com FC está aumentando, a disponibilidade de terapias moduladoras altamente eficazes pode acelerar ainda mais seu crescimento, já que se prevê que o início precoce dessas terapias tenha um efeito importante na sobrevida. Além disso, as complexidades psicossociais de sobrevivência melhorada e adesão prolongada ao tratamento crônico estão sendo estudadas à medida que esse cenário evolui (5).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é centro de referência para tratamento da FC. O Programa de FC do HCPA teve seu início em 1983 com a equipe de pneumologia pediátrica. Ao redor de um núcleo inicialmente pequeno foi se formando, progressivamente, uma equipe multiprofissional. A melhora da sobrevivência dos pacientes e o crescente número de adultos exigiram que, em 1998, fosse criado o Programa para FC do Adulto do HCPA (13). O HCPA atualmente é um dos maiores centros do Brasil para tratar FC pediátrica e adulta.

Devido ao crescente número de pacientes adultos, as complicações da doença pulmonar progressiva passaram a exigir crescente atenção para o manejo clínico e, dentre elas, as complicações graves que exigem tratamento em unidade de terapia intensiva surgiram como um dos maiores desafios para avaliação e tratamento. A partir de 2000, a indicação de internação em UTI passou a ser considerada para tratamento das complicações pulmonares graves em pacientes com FC no HCPA.

Nos últimos anos, um crescente número de internações tem sido realizado, em especial para tratar insuficiência respiratória. Em nosso meio, os estudos sobre desfechos das complicações pulmonares graves de pacientes com FC internados em UTI são escassos. Conjecturamos que a análise retrospectiva dos desfechos da internação em UTI de pacientes adultos com FC com complicações pulmonares graves poderia contribuir para melhor planejamento futuro do manejo destas complicações nesta população. Ainda, um fato importante é que no momento da realização desse projeto a terapia modificadora da CFTR não estava disponível em nosso meio. Assim, esse estudo marca a análise de uma era onde não havia tratamento da causa da doença.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

O objetivo deste estudo foi avaliar, em pacientes adultos com FC, internados em UTI por complicações pulmonares graves, o tempo livre sem transplante pulmonar até desfecho precário (reinternação em UTI por nova complicação pulmonar grave ou óbito).

4.2 Objetivo Secundário

Analisar os fatores de riscos associados com os desfechos precários (reinternação em UTI e óbito) das internações de pacientes adultos com FC internados em UTI por complicações pulmonares graves.

5 MÉTODOS

5.1 Delineamento

Estudo de coorte retrospectivo de todas as internações em UTI no HCPA de pacientes adultos com FC por complicação pulmonar grave (insuficiência respiratória, pneumonia, hemoptise ou pneumotórax) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2019. O desfecho principal (denominado evolução precária) foi a ocorrência de nova internação em UTI por complicação pulmonar grave ou óbito.

5.2 População e Critérios de Inclusão

A população do estudo foi constituída por pacientes adultos com FC internados em UTI no HCPA por complicação pulmonar grave (insuficiência respiratória, pneumonia, hemoptise ou pneumotórax) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2019.

Foram incluídos no estudo: pacientes com idade ≥ 18 anos cujo diagnóstico de FC tenha sido realizado de acordo com critérios de consenso (36), tendo como base achados clínicos compatíveis com a doença e teste do suor positivo (cloretos > 60 mg%) ou, ainda, nos casos com teste do suor limítrofe ou normal, tendo a presença de duas mutações conhecidas como causadora de FC (uma em cada gene regulador da condutância transmembrana da FC – CFTR) ou a evidência de uma medida da diferença do potencial nasal anormal; que tenham apresentado pelo menos uma internação na UTI do HCPA. A inclusão ocorrerá em cada internação em UTI.

Para este estudo foram identificados por revisão de prontuário todos os pacientes com FC que, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2019, tenham sido internados em UTI por complicação pulmonar grave (insuficiência respiratória, pneumonia, hemoptise ou pneumotórax). A data em que o paciente foi

admitido na UTI foi definida como “data de entrada no estudo” e serviu para gerar a curva de Kaplan-Meier para o grupo até ocorrência do desfecho principal.

5.3 Desfechos

Os desfechos principais foram definidos, como: a) tempo de sobrevida livre de transplante pulmonar até a alta da UTI; b) tempo de sobrevida livre de transplante pulmonar até alta hospitalar; c) tempo de sobrevida livre de transplante pulmonar até um ano após a alta hospitalar; e d) tempo de sobrevida livre de transplante pulmonar após a alta hospitalar, até a ocorrência de desfecho precário (reinternação em UTI por nova complicação pulmonar grave ou óbito) até o término do estudo. Esses desfechos foram avaliados até dezembro de 2021. Essa data foi definida como “fim do período do estudo”. Essa informação foi obtida por revisão de prontuário, por revisão de banco de dados de estudos prévios e por contato telefônico. Esse desfecho foi avaliado até março de 2020.

Os desfechos secundários foram definidos, como: a) fatores de risco associados a desfechos precários (óbitos ou reinternações em UTI) das internações de pacientes adultos com FC internados em UTI por complicações pulmonares graves.

5.4 Medidas e Procedimentos

Os dados das seguintes variáveis foram registrados na “data de entrada no estudo”:

- Data da entrada
- Data de nascimento
- Idade do diagnóstico de FC (anos)
- Sexo
- Etnia

- Presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto)
- Índice de massa corporal (IMC)
- *Status* pancreático: suficiência ou insuficiência
- Diabetes relacionada à FC (DRFC)
- História de pneumotórax
- História de hemoptise
- Embolização arterial prévia para hemoptise
- Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Síndrome da obstrução intestinal distal
- Doença hepática (registrar escore ecográfico)
- Transplante hepático
- Infecção / colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*
- Infecção / colonização crônica por *Burkholderia cepacia*
- Infecção / colonização crônica por *Staphylococcus aureus* metilino sensível

(MSSA)

- Infecção / colonização crônica por *Staphylococcus aureus* metilino resistente

(MRSA)

- Infecção crônica por micobactéria não tuberculosa (MNT)
- Uso da dornase alfa inalatória
- Uso do colistin ou colistimetato inalatório
- Uso da tobramicina inalatória
- Uso contínuo de azitromicina
- Listado para transplante pulmonar
- Espirometria
 - a) Capacidade vital forçada (CVF – em L e em % do previsto)
 - b) VEF₁ (em L e em % do previsto)
- Teste de caminhada de 6 minutos
 - a) Distância percorrida (em m e em % do previsto)
 - b) Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) basal
 - c) SpO₂ final
- Pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) estimada por Doppler

ecocardiografia

- Classificação da hemoptise:
 - a) hemoptise maciça (volume > 250 ml);

- b) hemoptise recorrente com volume > 100 ml por alguns dias;
- c) hemoptise recorrente < 100 ml por alguns dias, interferindo com o estilo de vida do paciente e/ou realização de fisioterapia efetiva.

Neste estudo, a insuficiência pancreática foi definida pelo uso de enzimas pancreáticas e suficiência pancreática pelo não uso de enzimas. Infecção / colonização crônica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ou *Staphylococcus aureus* foram definidas por cultura positiva para referida bactéria em três ou mais amostras de escarro nos últimos 12 meses. DMRFC foi identificada pelo uso de insulina durante o tratamento ambulatorial.

Para o registro da função pulmonar, foi utilizada a última espirometria (antes do episódio de internação em UTI) realizada em condições de estabilidade clínica. A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, utilizando o equipamento Jaeger – v 4.31a (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha). De rotina foram realizadas três manobras expiratórias forçadas com curvas aceitáveis tecnicamente, sendo selecionada aquela com valores mais elevados. Foram registrados o VEF₁ e a CVF. Os valores foram expressos em litros e em percentagem do previsto para sexo, idade e altura (13). Da mesma forma, foram registrados os dados obtidos no último TC6M realizado em condições clínicas de estabilidade no HCPA. O TC6 foi realizado no HCPA de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society (ATS) (14). A distância que o paciente foi capaz de percorrer em um período de 6 minutos foi determinada utilizando um corredor de 30 metros. A distância percorrida em 6 minutos foi registrada em metros e em % do previsto. O cálculo da distância prevista foi realizado através de equações de normalidade para a população brasileira (15). As medidas da SpO₂ basal e da SpO₂ final foram feitas através de um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton, CA, EUA).

5.5 Análise Estatística

As informações colhidas foram digitadas em base de dados no programa Microsoft Excel, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0.

Foi realizada análise descritiva para as variáveis em estudo. Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou como mediana (desvio interquartilico – DI) conforme a distribuição dos mesmos. Os dados qualitativos serão expressos em porcentagem.

Curvas atuariais de sobrevivência foram realizadas pelo método de tábua de sobrevivência. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para demonstrar a sobrevida ao longo do tempo. Pacientes que foram submetidos a transplante pulmonar foram censurados na data do evento. Os pacientes que permaneceram sem a ocorrência de novo desfecho precário foram censurados no “fim do período do estudo”.

O método de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar os fatores de risco para a ocorrência de desfecho precário e para determinar a associação entre as características basais dos pacientes e o desfecho. O tempo até a ocorrência do desfecho precário foi o desfecho principal. Análise de risco proporcional univariada será realizada para cada variável e o valor de p do qui-quadrado de Wald foi calculado. O método de razão de verossimilhança foi utilizado para determinar a razão de risco, e a razão de risco foi utilizada para aproximar o risco relativo. Após realizar a análise univariada de Cox para todas as variáveis preditoras, foram incluídas no modelo multivariado as variáveis não colineares que apresentaram valor de $p < 0,1$. Assim, as variáveis com $p < 0,1$ foram incluídas na análise de regressão de Cox multivariada pelo método stepwise forward. Um valor de $p > 0,1$ foi o critério para remover as variáveis do modelo.

Ainda, os pacientes foram analisados quanto ao tempo de sobrevida a partir da primeira internação em UTI. O método de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar os fatores de risco para a ocorrência de óbito e para determinar a associação entre as características basais dos pacientes e o desfecho.

Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais. Foi estabelecido nível de significância de 5%.

5.6 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando que a proporção esperada de eventos (morte e/ou nova internação em UTI) seria de 50% no ano

seguinte após a alta da UTI, com uma amplitude total de 0,30 e com um intervalo de confiança de 95%, resultaria em um número estimado de 47 internações em UTI a serem estudadas.

5.7 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido à avaliação da Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA sob o número 2020-0045 e aprovado sob o número CAAE 32478720.9.0000.5327.

Os pesquisadores do estudo se comprometeram com o sigilo das informações obtidas e assinaram Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

Os pacientes sobreviventes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado (TCLE), por ocasião de seu retorno ao ambulatório do HCPA.

5.8 Riscos e Benefícios do Estudo

O estudo trouxe como principal benefício para os pacientes acrescentar conhecimento médico sobre sua doença, fibrose cística, e principalmente a respeito da evolução clínica de complicações pulmonares graves que exijam internação em UTI. A ampliação desse conhecimento contribui com o tratamento dessa complicação.

Os riscos deste projeto estão relacionados a potencial quebra de confidencialidade dos dados. Os pesquisadores tomam o máximo cuidado para que isso não ocorra, utilizando sempre um código para identificação dos participantes.

6 ARTIGO

Desfechos Clínicos de Adultos com Fibrose Cística Internados em Unidade de Terapia Intensiva por Insuficiência Respiratória: Um Estudo na Era Pré-Moduladores CFTR

Thiago da Silva Rodrigues Amaro¹, Bruna Ziegler², Josani Silva Flores¹, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{1,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS, Brasil

² Serviço de Fisioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS, Brasil

³ Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS, Brasil

Thiago de Silva Amaro (Especialista, UFRGS), thiago.amaro22@gmail.com, ORCID: 0009-0003-6974-2264

Bruna Ziegler (PhD., UFRGS), brunaziegler@yahoo.com.br, ORCID: 0000-0001-7177-7085

Josani Silva Flores (PhD., UFRGS), josiflores@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-9925-0119

Paulo de Tarso Roth Dalcin (MD. PhD., UFRGS), pdalcin@hcpa.edu.br, ORCID: 0000-0002-9774-9135

Conflitos de interesse e fonte de financiamento: Nenhum dos autores possui conflito de interesse; Coordenação Nacional de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasil).

Agradecimentos: Esta pesquisa recebeu financiamento da Coordenação Nacional de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA). Em particular, agradecemos aos participantes pelo seu tempo e paciência durante este estudo.

Contribuição do autor: Todos os autores listados acima participaram do estudo de forma significativa. Thiago Amaro, Josani Flores e Paulo Dalcin trabalharam na concepção e desenho do estudo. Todos os autores trabalharam na análise e interpretação dos dados e na coleta de dados. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito submetido.

Autor correspondente: Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin., MD. Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pneumologia. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Honório Silveira Dias 1529/901, bairro Higienópolis, Porto Alegre, Brasil, CEP 90.540-070. E-mail: pdalcin@hcpa.edu.br

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética grave que afeta principalmente pessoas de etnia caucasiana, causando alterações pulmonares e outras complicações, como insuficiência pancreática e infertilidade. Mesmo com os avanços no tratamento, pacientes com FC sofrem declínio progressivo da função pulmonar, necessitando, em muitos casos, de internações em UTI e, eventualmente, transplante pulmonar. O estudo propõe avaliar retrospectivamente o manejo e os desfechos desses pacientes na UTI.

Materiais e Métodos: Este foi um estudo de coorte retrospectivo realizado com pacientes adultos com FC internados na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2000 e 2019, com o objetivo de avaliar o tempo livre do transplante pulmonar até um desfecho negativo (readmissão na UTI ou óbito). Também foram analisados os fatores de risco associados a esses desfechos ruins.

Resultados: Foram incluídos 15 pacientes, totalizando 27 internações. A maioria dos pacientes era do sexo masculino e todos eram caucasianos. A mediana de idade foi de 27 anos, com uma função pulmonar severamente comprometida. A mediana do tempo de sobrevivência na UTI foi de 66 dias, com altos índices de mortalidade. Fatores como a distância percorrida no teste de caminhada e a idade ao diagnóstico mostraram associações com a mortalidade, embora sem relação causal clara.

Discussão e Conclusão: O estudo revelou alta mortalidade entre os pacientes com FC internados na UTI, com uma média de sobrevivência de 151,9 dias após a primeira internação. A função pulmonar severamente afetada e a idade ao diagnóstico foram fatores importantes associados à mortalidade. O estudo sugere que novos tratamentos, como moduladores de CFTR, podem melhorar o prognóstico desses pacientes no futuro.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Desfechos Clínicos. Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cystic fibrosis (CF) is a progressive autosomal recessive genetic disease, most commonly seen in Caucasians. The defect results from mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, which encodes a chloride channel present in epithelial surfaces. The presence of defects in this regulator leads to various organ system complications, especially affecting the lungs. Severe pulmonary complications are the primary cause of mortality and may lead to frequent admissions to the intensive care unit (ICU). In recent years, there has been an increasing number of studies focusing on the survival of patients with CF admitted to the ICU, but there are no studies evaluating the outcomes of ICU admissions for adult CF patients in Brazil. **OBJECTIVE:** To evaluate time free from lung transplant until poor outcomes (ICU readmission or death) in adult CF patients admitted to the ICU for severe pulmonary complications. Additionally, the study aimed to analyze risk factors associated with these poor outcomes. **METHODS:** This was a retrospective cohort study conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), including ICU admissions of adult CF patients from January 2000 to December 2019. Data were obtained through medical records and analyzed with descriptive statistics, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox proportional hazards regression to identify risk factors for poor outcomes. **RESULTS:** Fifteen patients were included, with a total of 27 ICU admissions. Twelve patients (80%) died during their ICU stay, with a median survival time of 66 days. The most significant factor associated with mortality was a reduced distance in the six-minute walk test ($p = 0.022$). **CONCLUSION:** Adult CF patients admitted to the ICU for severe pulmonary complications have a high mortality rate, with limited survival after ICU admission. Despite the study's limitations, the results highlight the severity of the disease and the need for new therapeutic strategies, including CFTR modulators, which may improve outcomes in this population.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva progressiva, hereditária, mais comumente observada em indivíduos de etnia caucasiana. O defeito resulta de variantes no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que codifica um canal de cloreto amplamente distribuído pelas superfícies epiteliais. (1,2) A CFTR está presente no epitélio das vias aéreas, seios paranasais, pâncreas, intestinos, árvore biliar, ducto deferente e glândulas sudoríparas. A presença de defeitos nesse regulador nesses órgãos leva a alterações pulmonares, como bronquiectasias e infecções respiratórias de repetição, podendo, em alguns casos, resultar em insuficiência pancreática, doença hepática, episódios de obstrução intestinal e infertilidade. (2,3)

Apesar dos avanços no tratamento, os indivíduos com FC apresentam um declínio gradual da função pulmonar, juntamente com diversas complicações da doença ao longo dos anos. Conseqüentemente, os indivíduos com FC são propensos a exacerbações pulmonares infecciosas frequentes. Essas exacerbações aumentam em frequência e gravidade na idade adulta. Geralmente, as exacerbações mais graves requerem hospitalização para tratamento, com 13% dos pacientes necessitando de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). (4) Com o crescente número de pacientes adultos, as complicações da doença pulmonar progressiva têm exigido cada vez mais atenção no manejo clínico, sendo que as complicações graves que requerem tratamento na UTI emergiram como um dos maiores desafios para avaliação e tratamento. (4) Como a doença pulmonar é o principal determinante da progressão e do prognóstico, muitos indivíduos apresentam mortalidade prematura, surgindo o transplante pulmonar como uma opção para o manejo da doença pulmonar muito avançada. Além disso, outras complicações graves, potencialmente fatais e com potencial reversibilidade, como pneumotórax e hemoptise maciça, podem precipitar insuficiência respiratória na FC. Estas complicações tornam-se mais frequentes com a idade. (5)

O primeiro estudo sobre os resultados de pacientes com FC após internação na UTI foi realizado em 1978 por Pamela Davis et al.. (6). Este foi um estudo retrospectivo e multicêntrico em nove centros de FC dos EUA, incluindo 51 episódios de ventilação assistida em 46 pacientes com FC. A idade variou de 1 mês a 31 anos. Trinta e cinco pacientes (69%) morreram durante ventilação assistida. Apenas 10 pacientes (20%)

receberam alta hospitalar e apenas 3 pacientes sobreviveram mais de 1 ano após a alta. Os autores consideraram estes resultados significativamente piores do que os relatados para outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas. Desde então, vários estudos demonstraram melhora na sobrevida entre pacientes com FC internados na UTI. (7–18) No entanto, a literatura médica brasileira e latino-americana carece de estudos que avaliem os resultados na UTI para pacientes adultos com FC.

Assim, levantamos a hipótese de que uma análise retrospectiva dos resultados da UTI em pacientes adultos com FC e complicações pulmonares graves poderia contribuir para um melhor planejamento futuro no manejo dessas complicações nesta população. Além disso, um aspecto importante é que, no momento deste projeto, as terapias moduladoras de CFTR não estavam disponíveis em nosso meio. Portanto, este estudo representa uma análise de uma era anterior à disponibilidade de tratamento modificador da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar, em pacientes adultos com FC internados na UTI por complicações pulmonares graves e insuficiência respiratória, o tempo livre do transplante pulmonar até um desfecho ruim (readmissão na UTI por nova complicação pulmonar grave ou óbito). Secundariamente, o estudo teve como objetivo analisar os fatores de risco associados a desfechos ruins (readmissão na UTI e óbito).

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo realizado em um único centro, examinando todas as internações na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para pacientes adultos com fibrose cística (FC) com complicações pulmonares graves e insuficiência respiratória de janeiro de 2000 a dezembro de 2019. O estudo primário O resultado (denominado resultado ruim) foi definido como uma nova internação na UTI devido a complicações pulmonares graves ou morte. Os intervalos de tempo analisados desde a admissão na UTI até o desfecho foram: alta da UTI, alta hospitalar e 1 ano após admissão na UTI.

Crerios de Populaça3o e Inclus3o

A população do estudo abrangeu pacientes adultos com FC internados na UTI do HCPA por complicações pulmonares graves (pneumonia, hemoptise ou pneumotórax) com insuficiência respiratória no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2019.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de FC feito de acordo com critérios de consenso (19), com base em achados clínicos compatíveis com a doença e teste do suor positivo (cloretos ≥ 60 mEq /L, ou, nos casos com testes de suor limítrofes ou normais, a presença de duas mutações conhecidas causadoras de FC – uma em cada gene CFTR); pacientes que tiveram pelo menos uma internação na UTI do HCPA. A inclusão ocorreu a cada internação na UTI.

Os casos foram identificados por meio de revisão de prontuários, analisando todos os pacientes com FC que foram internados na UTI por complicações pulmonares entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2019. A data de admissão na UTI foi definida como a "data de entrada no estudo" e, juntamente com as datas de alta da UTI, datas de alta hospitalar e datas de 1 ano após a admissão na UTI, foram utilizadas para gerar curvas de Kaplan-Meier para o grupo até a ocorrência do desfecho primário.

Resultados

Os desfechos primários foram definidos como: a) tempo livre do transplante pulmonar até a alta da UTI; b) tempo livre do transplante pulmonar até a alta hospitalar; c) tempo livre de transplante pulmonar até 1 ano após a alta hospitalar. Esses desfechos foram avaliados até dezembro de 2021, definido como "fim do período do estudo". As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuários, bancos de dados de estudos anteriores e contato telefônico.

Os desfechos secundários foram definidos como: a) fatores de risco associados a desfechos ruins (óbito ou readmissões na UTI) para pacientes adultos com FC internados na UTI por complicações pulmonares graves.

Medidas e Procedimentos

Os dados das seguintes variáveis foram registrados na "data de entrada no estudo": data de admissão na UTI, data de nascimento, idade do diagnóstico de FC (anos), sexo, etnia, presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto), índice de massa corporal (IMC, kg/m²), insuficiência pancreática, diabetes relacionada à FC

(DRFC), história de pneumotórax prévio, história de hemoptise prévia, embolização prévia da artéria brônquica, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), síndrome de obstrução intestinal distal, doença hepática, transplante de fígado, infecção/colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, infecção/colonização crônica por *Burkholderia cepacia*, infecção crônica/colonização por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA), infecção crônica/colonização por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), infecção crônica por *Mycobacterium* não tuberculoso (NTM), listagem para transplante de pulmão, espirometria (vital forçada capacidade [CVF] em litros e percentual do previsto, VEF₁ em litros e percentual do previsto), teste de caminhada de 6 minutos (TC6) (distância percorrida em metros e percentual do previsto, saturação periférica de oxigênio basal e final [SpO₂]) e pressão sistólica estimada da artéria pulmonar (PSAP) por ecodoppler cardiografia.

Para mensuração da função pulmonar foi utilizada a espirometria mais recente (anterior ao episódio de internação na UTI) realizada em condições clínicas estáveis. A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, utilizando o equipamento Jaeger v4.31a (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha). Três manobras expiratórias forçadas tecnicamente aceitáveis foram realizadas rotineiramente, sendo selecionados os maiores valores. O VEF₁ e a CVF foram registrados em litros e em porcentagem dos valores previstos para sexo, idade e altura (20). Da mesma forma, foram registrados os dados do TC6 mais recente realizado em condições clínicas estáveis no HCPA. O TC6 foi realizado no HCPA de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society. (21) A distância que o paciente conseguiu caminhar em 6 minutos foi determinada utilizando um corredor de 30 metros. A distância percorrida em 6 minutos foi registrada em metros e como percentual da distância prevista. A distância prevista foi calculada por meio de equações de normalidade para a população brasileira. (22) As medidas de SpO₂ basal e final foram obtidas utilizando um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton, CA, EUA).

Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em uma taxa esperada de eventos (óbito e/ou nova internação na UTI) de 50% no ano seguinte à alta da UTI, com largura

total de 0,30 e intervalo de confiança de 95% (IC95%), resultando em um número estimado de 47 internações em UTI a serem estudadas.

Análise Estatística

A entrada, revisão e análise dos dados foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 18.0. Foram conduzidas análises descritivas, com dados quantitativos expressos em médias e desvios padrão (\pm DP) ou medianas e intervalos interquartílicos [IQR], dependendo da distribuição dos dados avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas (n) e relativas (%).

Para as análises bivariadas, foram utilizados o teste Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e o teste t de Student para variáveis paramétricas, conforme a adequação. O teste Qui-Quadrado (com análises residuais ajustadas) foi empregado para analisar as associações entre variáveis qualitativas.

As curvas de sobrevida foram estimadas utilizando o método de Kaplan-Meier, e a mediana da sobrevivência foi calculada. O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi aplicado para identificar fatores de risco associados à mortalidade e para explorar a relação entre as características basais dos pacientes e os desfechos. Foi realizada análise univariada de riscos proporcionais para cada variável.

Todos os testes foram bicaudais e realizados com um nível de significância de 5%.

Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (número: 2020-0045) e pela Plataforma Brasil (número CAAE: 32478720.9.0000.5327). Os pesquisadores se comprometeram a manter a confidencialidade das informações obtidas e assinaram um Termo de Uso de Dados. Os pacientes sobreviventes forneceram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no retorno ao ambulatório do HCPA.

RESULTADOS

No período do estudo, foram incluídos 15 pacientes, totalizando 27 internações em UTI. Dentre esses pacientes, 2 (13,3%) tiveram 4 internações cada, 3 (20,0%) tiveram

3 internações cada, 8 (53,3%) tiveram 2 internações cada e 2 (13,3%) tiveram apenas 1 internação.

A análise dos dados revela uma ampla gama de durações para as 27 internações observadas, refletindo a diversidade das condições clínicas dos pacientes. As hospitalizações variaram significativamente, com períodos que foram desde um único dia até 261 dias, enquanto as internações em UTI apresentaram durações que oscilaram entre 1 e 188 dias. Em média, as internações hospitalares duraram cerca de 27 dias, e as internações em UTI, aproximadamente 13 dias (dados não apresentados).

A **Tabela 1** apresenta as características clínicas dos pacientes no momento da primeira admissão na UTI. Entre os 15 pacientes incluídos, a mediana da idade foi 27 [21 - 30,5] anos (variando de 18 a 48 anos), com uma predominância do sexo masculino (66,7%). Todos os pacientes eram de etnia caucasiana (100,0%), e a mediana da idade ao diagnóstico foi de 2 [0,4 - 8,5] anos (variando de 0,1 a 32 anos). Em relação ao genótipo, 40% dos pacientes apresentavam a mutação F508del homocigoto, 40% F508del heterocigoto, e 20% outra mutação. O IMC médio (\pm DP) foi 19,21 (\pm 2,34) kg/m², e a maioria dos pacientes (93,3%) apresentava insuficiência pancreática exócrina. No que diz respeito a complicações pulmonares anteriores, 26,7% tiveram histórico de hemoptise e 13,3% apresentaram ABPA. A função pulmonar média (\pm DP), avaliada pela CVF, foi 38,85 \pm 19,53% do previsto (variando de 16,8 a 90,1%), e a mediana [IQR] do VEF₁ foi 24 [15,75 - 27,5% do previsto (variando de 13,5 a 69,4%). A relação VEF₁/CVF média (\pm DP) foi de 57,56 (\pm 10,22%), variando de 38,7% a 76,7%. No teste de caminhada de seis minutos, a distância média (\pm DP) foi de 426 (\pm 112) metros (variando de 178 a 575 metros). A saturação de oxigênio (SpO₂) média (\pm DP) no início da hospitalização foi de 91,6 (\pm 2%), variando de 88 a 95%. Além disso, 40% dos pacientes tinham evidência de PSAP (\geq 35 mmHg na ecocardiografia), com mediana [IQR] de 29 [1 - 37,5] mmHg, e 40% estavam listados para transplante pulmonar.

A **Figura 1** apresenta a curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de 15 participantes hospitalizados com FC, dos quais 12 foram a óbito na UTI. A curva demonstra a sobrevivência cumulativa ao longo do tempo (em dias) desde a admissão hospitalar. As marcas verticais indicam eventos censurados, que representam os pacientes que receberam alta ou foram perdidos no acompanhamento. A sobrevivência cumulativa

diminui progressivamente com o tempo, começando em 93,3% aos 8 dias e caindo para 0% aos 254 dias. A mediana do tempo de sobrevivência foi de 66 dias (IC 95%: 34,5 - 97,5 dias). A média do tempo de sobrevivência foi estimada em 74,8 dias, com um intervalo de confiança de 95% entre 34 e 115,6 dias. Os percentis mostram que 25% dos pacientes sobrevivem até 95 dias, 50% até 66 dias, e 75% até 19 dias.

A **Tabela 2** apresenta características dos pacientes e suas possíveis associações com o desfecho de óbito durante a internação na UTI. Entre os potenciais fatores analisados, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos apresentou um valor significativo (MW, $p = 0,022$). Observou-se que a mediana [IQR] da distância em metros foi menor no grupo que faleceu durante a internação na UTI (405 [331,5 - 456,5]) em comparação ao grupo que sobreviveu a internação na UTI (525 [519 - 550]). No entanto, a razão de chance (OR = 0,998, IC 95%: 0,994 - 1,003) sugere que a associação entre a distância percorrida e o desfecho não foi suficientemente forte para estabelecer uma relação causal clara. Os demais fatores não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$ para todos).

A **Figura 2** apresenta as curvas de Kaplan-Meier que comparam a sobrevida em um ano como um fator influenciador da sobrevida global em pacientes com FC internados na UTI. A curva mostra a sobrevivência cumulativa ao longo do tempo (em dias) após a primeira admissão hospitalar. As marcas verticais representam os eventos censurados, indicando pacientes que vieram a óbito em até um ano. A sobrevivência cumulativa começa a diminuir após o 23º dia, com 90,9% de sobrevivência e continua a cair progressivamente até 51,1% aos 65 dias. A média do tempo de sobrevivência foi estimada em 151,9 dias (IC 95%: 87,2 - 216,5 dias). O percentil de 75% indica que 25% dos pacientes sobrevivem até 48 dias.

A **Tabela 3** apresenta as características dos pacientes internados na UTI e as possíveis associações com o desfecho da mortalidade em um ano. Observou-se que a idade no diagnóstico mostrou uma diferença significativa entre os grupos (MW, $p = 0,040$), com a mediana [IQR] sendo menor no grupo que não sobreviveu (0,7 [0,3 - 2,4] anos) em comparação ao grupo que sobreviveu (11 [3 - 13] anos). No entanto, a razão de chance (OR = 1,021, IC 95%: 0,952 - 1,095) sugere que essa associação não foi suficientemente forte para estabelecer uma relação causal clara. Os demais fatores não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$ para todos).

DISCUSSÃO

O estudo envolveu 15 pacientes com FC que totalizaram 27 internações em UTI. Observou-se uma ampla variação nas durações das hospitalizações, que variaram de um único dia até 261 dias, com uma média de aproximadamente 27 dias. As internações em UTI também apresentaram grande diversidade, com durações que foram de 1 a 188 dias, e uma média de 13 dias. A mediana de idade dos pacientes na primeira admissão foi de 27 [21 - 30,5] anos, sendo todos de etnia caucasiana e uma predominância masculina (66,7%). A função pulmonar dos pacientes foi severamente comprometida, com valores médios de CVF ($38,85 \pm 19,53\%$ do previsto) e VEF₁ (24 [15,75 - 27,5%]) significativamente abaixo do previsto. O tempo de sobrevivência mediana na UTI foi de 66 [34,5 - 97,5] dias, com a maioria dos pacientes falecendo durante a internação. A sobrevida ao longo do ano seguinte à primeira admissão apresentou uma média de 151,9 dias, com um acentuado declínio após o 23º dia. Fatores como a distância percorrida no teste de caminhada e a idade ao diagnóstico mostraram associações significativas com os desfechos de mortalidade, embora essas associações não fossem suficientemente fortes para estabelecer uma relação causal clara.

CONCLUSÃO

A análise dos dados revela uma alta taxa de mortalidade entre pacientes com FC internados em UTI, com uma mediana de sobrevivência de 66 dias e uma média de 151,9 dias ao longo de um ano após a admissão inicial. A função pulmonar gravemente comprometida, evidenciada pelos baixos valores de CVF e VEF₁, bem como a distância percorrida no teste de caminhada, foram identificadas como fatores associados à mortalidade durante a internação, embora não tenha sido possível estabelecer uma relação causal definitiva. A idade ao diagnóstico também se mostrou um fator relevante, com pacientes diagnosticados mais precocemente apresentando uma sobrevida menor. Apesar das limitações do estudo, como o tamanho amostral reduzido e a natureza rara da FC, os resultados enfatizam a gravidade da condição e a necessidade de novas abordagens terapêuticas. A introdução de moduladores CFTR pode oferecer uma esperança significativa para melhorar a gestão desses pacientes, e estudos futuros são essenciais para avaliar o impacto desses tratamentos na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

1. M. Rowe, Steven; MD, Stacey Miller, BS, e Eric J. Sorscher M. Fibrose cística Fibrose cística. J Cyst Fibros [Internet]. 2022;Cattoni, A(abril):1–378. Disponível em: <https://www.erswhitebook.org/chapters/cystic-fibrosis/%0Awww.informahealthcare.com>
2. Ong T, Ramsey BW. Fibrose Cística: Uma Revisão. *Jama*. 2023;329(21):1859–71.
3. TeinbergSh M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Fibrose cística. *Lanceta* [Internet]. 2021;397(10290):2195–211. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32542-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32542-3)
4. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Cuidados Críticos do Paciente Adulto com Fibrose Cística. *Baú* [Internet]. 2019;155(1):202–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.025>
5. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Transplante de órgãos para fibrose cística. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):842–56.
6. Davis PB, Sant’agnese PA. Ventilação Assistida para Pacientes com Fibrose Cística. *JAMA J Am Med Assoc*. 1978;239(18):1851–4.
7. Vedam H, Moriarty C, Torzillo PJ, McWilliam D, Bye PTP, Kremer TM, et al. Melhores resultados de pacientes com fibrose cística internados na unidade de terapia intensiva. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2023;Cattoni, A(1):1859–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0999LE>
8. Berlinski A, Fan LL, Kozinetz CA, Oermann CM. Ventilação mecânica invasiva para insuficiência respiratória aguda em crianças com fibrose cística: análise de resultados e estudo caso-controle. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(4):297–303.
9. Siuba M, Attaway A, Zein J, Wang X, Han X, Strausbaugh S, et al. Mortalidade em adultos com fibrose cística que necessitam de ventilação mecânica, análise transversal de eventos em todo o país. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(8):1017–23.
10. Smith MA, McGarry ME, Ly NP, Zinter MS. Desfechos de crianças com fibrose cística internadas em UTIP * . *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(10):E879–87.
11. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. Resultado de um ano após exacerbação pulmonar grave em adultos com fibrose cística. *Sou J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158–64.
12. Texereau J, Jamal D, Choukroun G, Burgel PR, Diehl JL, Rabbat A, et al. Determinantes da mortalidade em adultos com fibrose cística internados em Unidade de Terapia Intensiva: Um estudo multicêntrico. *Respir Res*. 2006;7:1–10.
13. Slieker MG, Van Gestel JPJ, Heijerman HGM, Tramper-Stranders GA, Van Berkhout FT, Van Der Ent CK, et al. Resultado da ventilação assistida para insuficiência respiratória aguda na fibrose cística. *Medicina Intensiva*. 2006;32(5):754–8.
14. Hayes D, Mansour HM. Melhores resultados de pacientes com fibrose cística em estágio terminal que necessitam de ventilação mecânica invasiva para insuficiência respiratória aguda. *Pulmão*. 2011;189(5):409–15.
15. Xequê. Hipercapnia grave em pacientes adultos com fibrose cística gravemente

enfermos. *J Clin Med Res*. 2011;3(5):209–12.

16. Jones A, Bilton D, Evans TW, Finney SJ. Preditores de resultados em pacientes com fibrose cística que necessitam de intubação endotraqueal. *Respirologia*. 2013;18(4):630–6.

17. Drummond D, Roy C, Cornet M, Bucher J, Lopez V. Insuficiência respiratória aguda devido a exacerbação pulmonar em crianças com fibrose cística internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica: resultados e fatores associados à mortalidade.

18. Oud L. Doença crítica entre adultos com fibrose cística no Texas, 2004–2013: Padrões de utilização da UTI, características e resultados. *PLoS Um*. 2017;12(10):2004–13.

19. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnóstico de Fibrose Cística: Diretrizes de Consenso da Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181:S4-S15.e1.

20. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em adultos brancos no Brasil. *J Bras Pneumol publicação da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2007;33(4):397–406.

21. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. Declaração ATS : Diretrizes para o teste de caminhada de seis minutos. *Jornal Americano de Medicina Respiratória e de Cuidados Intensivos*. 2002.

22. Soares MR, Pereira CA de C. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *J Bras Pneumol [Internet]*. 2011;37(5):576–83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042388>

TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes no momento da primeira admissão na Unidade de Terapia Intensiva.

Características	Total (N = 15)
Dados sociodemográficos	
Idade, anos	27,00 [21,00 - 30,50]
Sexo	
Feminino	5 (33,3)
Masculino	10 (66,7)
Etnia caucasiana	15 (100,0)
Idade ao diagnóstico, anos	2,00 [0,35 - 8,50]
Genótipo	
F508del/F508del	6 (40,0)
F508del/Outro	6 (40,0)
Outro / Outro	3 (20,0)
Nutrição	
IMC, kg/m ²	19,21 ± 2,34
Insuficiência pancreática exócrina	14 (93,3)
Gastrostomia	3 (20,0)
Complicações pulmonares anteriores	
Pneumotórax	1 (6,7)
Hemoptise	4 (26,7)
Hemoptise com EAB	0 (0,0)
ABPA	2 (13,3)

Outro envolvimento de FC

CFRD 7 (46,7)

Doença hepática (pontuação de William)

3 11 (73,3)

4 1 (6,7)

5 1 (6,7)

7 2 (13,3)

Função pulmonar

CVF, % previsto 38,85 ± 19,53

VEF₁, % previsto 24,00 [15,75 - 27,50]VEF₁/CVF, % previsto 57,56 ± 10,22**Teste de caminhada de seis minutos**Distância percorrida, m^a 426,00 ± 112,04SpO₂ basal, %^a 91,64 ± 1,99SpO₂ final, %^a 78,79 ± 7,56**Bacteriologia do escarro***Pseudomonas aeruginosa* 11 (73,3)*Staphylococcus aureus* sensível à metilina n 4 (26,7)*Staphylococcus aureus* resistente à metilina n 8 (53,3)*Burkholderia* complexo de *cepacia* 6 (40,0)*Micobactéria* não tuberculosa 1 (6,7)**PSAP na ecocardiografia ≥ 35 mmHg** 6 (40,0)**Listado para transplante de pulmão^a** 6 (40,0)

Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), médias e desvios-padrões (\pm DP) ou medianas e intervalos interquartílicos [IQR], percentis 25 – 75).

Legenda: IMC = índice de massa corporal (em kg/m^2), CVF = capacidade vital forçada, VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, SPO₂ = saturação periférica de oxigênio, m = metros, EAB = embolização de artéria brônquica, ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica, CFRD = diabetes relacionado à fibrose cística, PASP = estimativas de pressão sistólica da artéria pulmonar na ecocardiografia. ^a N = 14 (93,3%), informação não obtida n = 1 (6,7%).

Tabela 2. Características dos pacientes e associações com o desfecho óbito na internação na UTI.

Característica	Total (N = 15)	Mortalidade na UTI (n = 12)	Alta da UTI (n = 3)	*valor p	OR (IC 95%)	**valor-p
Sexo						
Feminino	5 (33,3)	5 (41,7)	0 (0,0)	0,171	1,890 (0,543 - 6,577)	0,317
Masculino	10 (66,7)	7 (58,3)	3 (100,0)		0,529 (0,152 - 1,841)	
Idade, anos	27 [21 - 30,5]	26 [21 - 30,5]	28 [24 - 35,5]	0,734	0,972 (0,895 - 1,056)	0,502
Idade no diagnóstico, anos	2 [0,4 - 8,5]	1 [0,3 - 4,5]	11 [6,5 - 17]	0,180	0,993 (0,926 - 1,065)	0,843
Mutação F508del						
F508del homozigoto	6 (40,0)	4 (33,3)	2 (66,7)	1,000	1,145 (0,284 - 4,619)	0,849
F508del heterozigoto	6 (40,0)	5 (41,7)	1 (33,3)		0,873 (0,216 - 3,521)	
Insuficiência pancreática	14 (93,3)	11 (91,7)	3 (100,0)	1,000	0,345 (0,038 - 3,102)	0,342
CFRD	7 (46,7)	6 (50,0)	1 (33,3)	1,000	1,292 (0,389 - 4,294)	0,676
Qualquer pneumotórax	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0,438	0,042 (0,000 - 3200,783)	0,581

Hemoptise grave	4 (26,7)	2 (16,7)	2 (66,7)	0,307	0,952 (0,181 - 5,011)	0,953
Doença hepática (pontuação de William)						
3	11 (73,3)	9 (75,0)	2 (66,7)		2,658 (0,319 - 22,119)	0,366
4	1 (6,7)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,189	1,043 (0,125 - 8,719)	0,969
5	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (33,3)		0,000 (0,000 - -)	0,992
7	2 (13,3)	2 (16,7)	0 (0,0)		0,376 (0,045 - 3,132)	0,336
ABPA	2 (13,3)	2 (16,7)	0 (0,0)	1,000	3,684 (0,668 - 20,330)	0,135
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (73,3)	9 (75,0)	2 (66,7)	1,000	2,573 (0,549 - 12,067)	0,231
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilina	4 (26,7)	3 (25,0)	1 (33,3)	1,000	1,677 (0,416 - 6,764)	0,468
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina	8 (53,3)	7 (58,3)	1 (33,3)	0,569	1,460 (0,436 - 4,891)	0,540
<i>Burkholderia</i> complexo de <i>cepacia</i>	6 (40,0)	4 (33,3)	2 (66,7)	0,693	0,506 (0,133 - 1,929)	0,318
CVF, % previsto	34,8 [24,2 - 46,5]	37,4 [25,8 - 46,5]	24,8 [20,8 - 41,9]	0,633	1,004 (0,973 - 1,036)	0,815
VEF ₁ , % previsto	24 [15,8 - 27,5]	24,5 [15,2 - 27,5]	16,3 [15,7 - 25,2]	0,734	1,011 (0,978 - 1,045)	0,529

CVF/VEF ₁ , % previsto	55,5 [51,4 - 64,4]	56,4 [51,4 - 64,4]	52,9 [49,9 - 64,8]	0,945	1,057 (0,990 - 1,127)	0,095
Distância de caminhada de 6 minutos, metros	436,5 [363 - 513]	405 [331,5 - 456,5]	525 [519 - 550]	0,022	0,998 (0,994 - 1,003)	0,466
Linha de base de SpO ₂	92 [90 - 93]	92 [91 - 92,5]	90 [89,5 - 92]	0,555	1,279 (0,877 - 1,865)	0,201

Os dados são expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), média ± desvio padrão (±DP) ou mediana e intervalo interquartil ([IQR], percentis 25 - 75). *Teste t de Student para amostras independentes, teste de Mann-Whitney ou teste Qui-Quadrado com análise de resíduos ajustados, quando aplicável. **Regressão de Cox usando o método enter. Legenda: IC = Intervalo de confiança, FC = Fibrose Cística, DRFC = diabetes relacionado à fibrose cística, ABPA = Aspergilose broncopulmonar alérgica, CVF = Capacidade Vital Forçada, VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no 1º segundo, CVF/VEF₁ = Razão da Capacidade Vital Forçada ao Volume Expiratório Forçado no 1º segundo, SpO₂ = Saturação de oxigênio, p = valor de p, OR = Razão de chance (do inglês, *Odds ratio*). - = Não aplicável.

Tabela 3. Características dos pacientes internados na UTI e associações com o desfecho da mortalidade em um ano.

Característica	Total (N = 15)	Não sobreviventes de um ano (n = 10)	Sobreviventes de um ano (n = 5)	*valor p	OR (IC 95%)	**valor-p
Sexo						
Feminino	5 (33,3)	3 (30,0)	2 (40,0)	1,000	1,088 (0,181 - 6,536)	0,927
Masculino	10 (66,7)	7 (70,0)	3 (60,0)		0,919 (0,153 - 5,525)	
Idade, anos	27 [21 - 30,5]	23,5 [21 - 32]	27 [27 - 28]	0,679	0,989 (0,896 - 1,093)	0,835
Idade no diagnóstico, anos	2 [0,4 - 8,5]	0,7 [0,3 - 2,4]	11 [3 - 13]	0,040	1,021 (0,952 - 1,095)	0,567
Mutação F508del						
F508del homocigoto	6 (50,0)	3 (42,9)	3 (60,0)	1,000	1,615 (0,267 - 9,776)	0,602
F508del heterocigoto	6 (50,0)	4 (57,1)	2 (40,0)		0,619 (0,102 - 3,750)	
Insuficiência pancreática	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,714	0,105 (0,007 - 1,687)	0,112
CFRD	7 (46,7)	6 (60,0)	1 (20,0)	0,282	0,316 (0,035 - 2,856)	0,305

Qualquer pneumotórax	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,714	1,757 (0,194 - 15,900)	0,616
Hemoptise grave	4 (26,7)	1 (10,0)	3 (60,0)	0,148	4,613 (0,723 - 29,427)	0,106
Doença hepática (pontuação de William)					27,781 (0,000 - 5111567,561)	- 0,591
3	11 (73,3)	7 (70,0)	4 (80,0)			
4	1 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)	0,315	0,036 (0,000 - 6623,063)	0,591
5	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)		-	-
7	2 (13,3)	2 (20,0)	0 (0,0)		0,036 (0,000 - 6623,063)	0,591
ABPA	2 (13,3)	2 (20,0)	0 (0,0)	0,788	0,043 (0,000 - 43152737,12)	0,766
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (73,3)	7 (70,0)	4 (80,0)	1,000	2,845 (0,316 - 25,647)	0,351
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilina	4 (26,7)	2 (20,0)	2 (40,0)	0,836	2,329 (0,378 - 14,334)	0,362
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina	8 (53,3)	6 (60,0)	2 (40,0)	0,855	0,808 (0,134 - 4,873)	0,816
<i>Burkholderia</i> complexo de <i>cepacia</i>	6 (40,0)	2 (20,0)	4 (80,0)	0,094	4,826 (0,530 - 43,983)	0,163
CVF, % previsto	34,8 [24,2 - 46,5]	33,4 [23,5 - 42]	47,9 [24,8 - 59]	0,440	1,016 (0,978 - 1,054)	0,420

VEF ₁ , % previsto	24 [15,8 - 27,5]	21,5 [15,2 - 26]	29 [16,3 - 34]	0,371	1,011 (0,969 - 1,055)	0,601
CVF/VEF ₁ , % previsto	55,5 [51,4 - 64,4]	56,4 [50,4 - 63,3]	52,9 [52,3 - 66,9]	1,000	1,025 (0,947 - 1,109)	0,544
Distância de caminhada de 6 minutos, metros	436,5 [363 - 513]	420 [300 - 475]	519 [456,5 - 550]	0,106	1,008 (0,992 - 1,024)	0,350
Linha de base de SpO ₂	92 [90 - 93]	92 [91 - 92]	91,5 [89,5 - 93,5]	0,945	0,987 (0,607 - 1,603)	0,957

Os dados são expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), média ± desvio padrão (±DP) ou mediana e intervalo interquartil ([IQR], percentis 25 - 75). *Teste t de Student para amostras independentes, teste de Mann-Whitney ou teste Qui-Quadrado com análise de resíduos ajustados, quando aplicável. **Regressão de Cox usando o método enter. Legenda: IC = Intervalo de confiança, FC = Fibrose Cística, CFRD = Diabetes relacionado à fibrose cística, ABPA = Aspergilose broncopulmonar alérgica, CVF = Capacidade Vital Forçada, VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no 1^o segundo, CVF/VEF₁ = Razão da Capacidade Vital Forçada ao Volume Expiratório Forçado no 1^o segundo, SpO₂ = Saturação de oxigênio, p = valor de p, OR = Odds ratio. - = Não aplicável.

FIGURAS E LEGENDAS

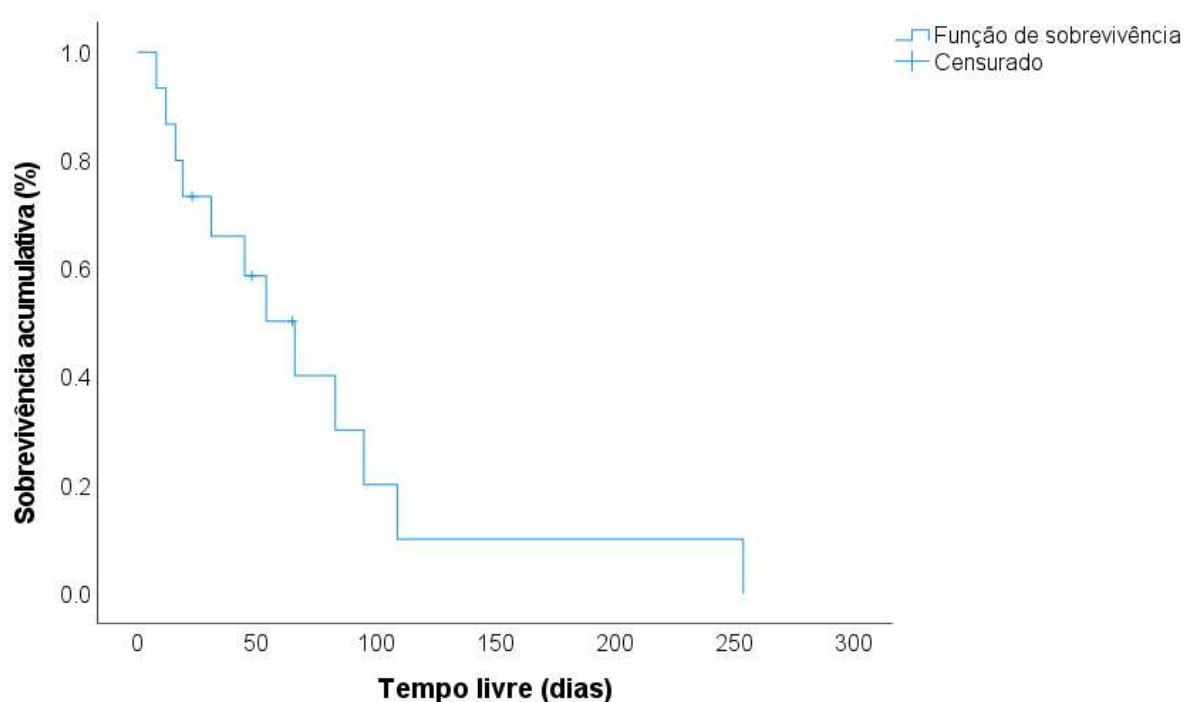


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência de participantes hospitalizados (N = 15) com óbito na UTI (n = 12). A curva mostra a sobrevivência cumulativa ao longo do tempo (em dias) para pacientes com fibrose cística internados na UTI. Os eventos censurados, representando pacientes que receberam alta ou foram perdidos no acompanhamento, são indicados por marcas verticais.

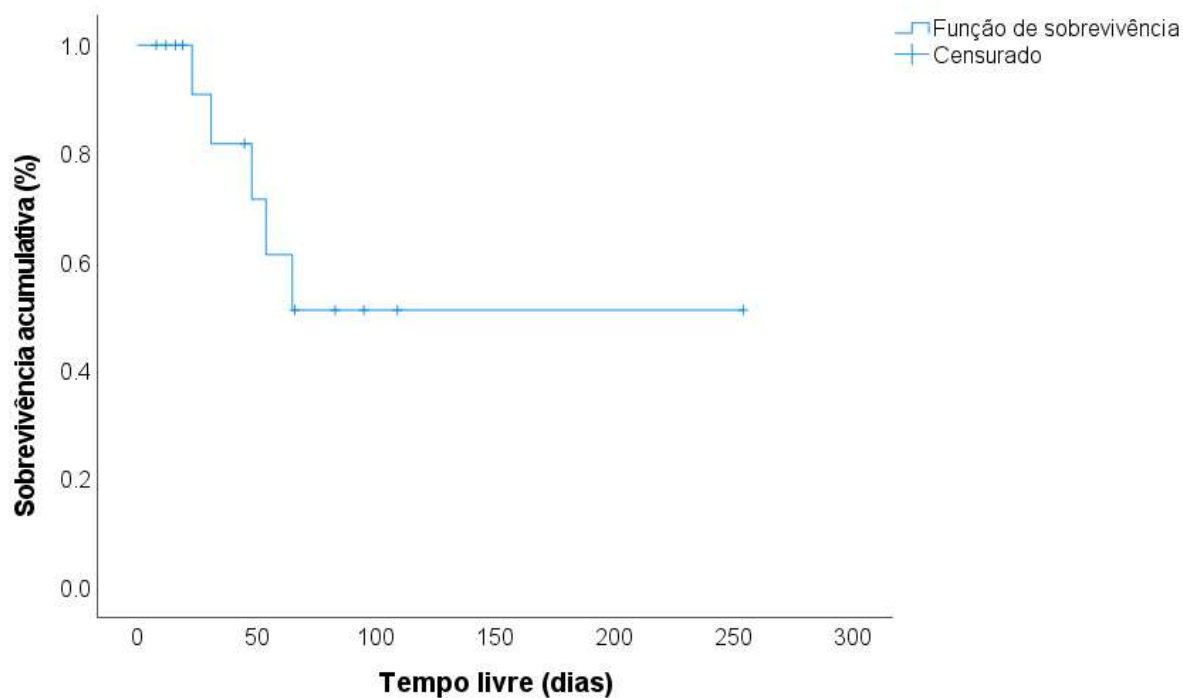


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevida em um ano como fator influenciador da sobrevida global. A curva apresenta a sobrevida cumulativa ao longo do tempo (em dias) para pacientes com fibrose cística internados na UTI. Os pontos de dados censurados, que representam pacientes que vieram a óbito em até um ano, são indicados por marcas verticais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados revela uma alta taxa de mortalidade entre pacientes com FC internados em UTI, com uma mediana de sobrevivência de 66 dias e uma média de 151,9 dias ao longo de um ano após a admissão inicial. A função pulmonar gravemente comprometida, evidenciada pelos baixos valores de CVF e VEF1, bem como a distância percorrida no teste de caminhada, foram identificadas como fatores associados à mortalidade durante a internação, embora não tenha sido possível estabelecer uma relação causal definitiva. A idade ao diagnóstico também se mostrou um fator relevante, com pacientes diagnosticados mais precocemente apresentando uma sobrevida menor. Apesar das limitações do estudo, como o tamanho amostral reduzido e a natureza rara da FC, os resultados enfatizam a gravidade da condição e a necessidade de novas abordagens terapêuticas. A introdução de moduladores CFTR pode oferecer uma esperança significativa para melhorar a gestão desses pacientes, e estudos futuros são essenciais para avaliar o impacto desses tratamentos na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066–73.
2. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023 Jun 6;329(21):1859-1871.
3. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):85–9.
4. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1.
5. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2195-2211.
6. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug;150(2):448-54. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Jan;151(1):260.
7. Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, Sommer CW, Liechti-Gallati S, Kraemer R, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jul;150(1):207-13.
8. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016 Mar;37(1):1-8.
9. Antonelli M, Midulla F, Tancredi G, Salvatori FM, Bonci E, Cimino G, et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2002 Mar;121(3):796-801.
10. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42.
11. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245.
12. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 management. *Thorax*. 2008;63(2):180-184.

13. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 May-Jun;81(3):240-4. Portuguese. PMID: 15951909.
14. Serrano, TR. Fibrose cística: nova abordagem de diagnóstico molecular e estudos in silico dos mecanismos moleculares da doença. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Ciências] – Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2020.
15. Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes meconium; pankreatites. *Zentrabl Allg Path*. 1905;6-903.
16. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronkiktasen. *Wien Med Wochenschr*. 1936;86:753-6.
17. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344-99.
18. Farber S. Pancreatic function and disease in early life: V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol*. 1944;37:238-50.
19. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child (1911)*. 1946 Jul;72:62-80
20. Di Sant'Agnese PA, Andersen DH (1946). Celiac syndrome; chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulfonamide group, with special reference to penicillin aerosol. *Am J Dis Child (1911)*. 1946 Jul;72:17-61.
21. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953 Nov;12(5):549-63.
22. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar;23(3):545-9.
23. Gesteira R. Fibrose cística no pâncreas-incidência no Brasil. *Bol Inst Pueric*. 1949;23-62.
24. Cystic Fibrosis Foundation [homepage na internet]. Disponível em: <https://www.cff.org/>.
25. Dooley RR, Guilmette F, Leubner H, Patterson PR, Shwachman H, Weil C. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. *AMA J Dis Child*. 1956 Oct;92(4):347-68.

26. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6-15.
27. Matthews LW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nudelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964 Oct;65:558-75.
28. McAlindon, D. A legacy of changing Medicine: Cystic fibrosis. Early Columbia pioneers who identified, treated, and advocated for CF. In: <https://www.cuimc.columbia.edu/news/legacy-changing-medicine-cystic-fibrosis>.
29. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*. 1983 Sep 9;221(4615):1067-70.
30. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005 Mar;4(1):7-26. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73. Dar esse número para outra referência – Número dado.
31. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2015;28(4). <https://www.liebertpub.com/toc/ped/28/4>.
32. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2020. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2021.
33. Flotte TR, Laube BL (2001) Gene therapy in cystic fibrosis. *Chest* 120:124S-131S.
34. Burney TJ, Davies JC (2012) Gene therapy for the treatment of cystic fibrosis. *Appl. Clin. Genet*. 5:29-36.
35. Brennan AL, Geddes DM (2002) Cystic fibrosis. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 15:175-182.
36. Boyd C, Auth RD, Blundin M, Banerjee D. Updates on the management of Cystic Fibrosis: development of modulators and advancement of antibiotic therapies. *RIMS*. 2021; 104: 20-25.
37. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone, EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819.
38. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2022 Annual Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2023.
39. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. 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.* 2008;7(1):15-22).

40. Scotet V, L'Hostis, C, Férec, C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes.* 2020;11(6): 589.

41. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Jul;57(5):360-7. Portuguese.

42. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística – Relatório anual 2020. São Paulo: REBRAFC; 2020.

43. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B-S, et al (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* (80) 1059–65.

44. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2023 Nov 2;389(18):1693-1707. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245:1066–73. . Dar esse número para outra referência. Número dado.

45. Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van Cong N, et al (1985) A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 318:380–382.

46. Lima Marson F, Bertuzzo C, Ribeiro J (2014) Personalized Drug Therapy in Cystic Fibrosis: From Fiction to Reality. *Curr Drug Targets* 16:1007-1017.

47. Davies JC. Current and novel antimicrobial approaches. *Prog Respir Res.* 2006;34:180-6. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021; 397: 2195-211. Dar esse número para outra referência. – Número dado.

48. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. Erratum in: *J Pediatr.* 2017 May;184:243.

49. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016 Nov 19;388(10059):2519-2531.

50. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

51. Firmida MC, Marques BL, Costa CH. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.* v. 10, n. 4 (2011).

52. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Aug 1;4(4):378-86.

53. Dalcin PT, Abreu e Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*. 2008 Feb;34(2):107-17.
54. Lopes-Pacheco M (2016) CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol*. 7:275.
55. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007 Oct 17;298(15):1787-93.
56. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918-51.
57. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration*. 2000;67(6):595-607.
58. Tonelli AR, Fernandez-Bussy S, Lodhi S, Akindipe OA, Carrie RD, Hamilton K, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):865-72.
59. Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest*. 2005 May;127(5):1593-9.
60. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Oct;30(5):579-86.
61. Flores, JS. Desfechos clínicos e fatores relacionados com o prognóstico em uma coorte de pacientes adultos com fibrose cística: sete anos de seguimento. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Ciências Pneumológicas] – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
62. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2141-4.
63. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
64. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002010.
65. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
66. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*. 2000 Jul;118(1):85-91.
67. Wilschanski M, Novak I (2013) The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(5):a009746.

68. Freeman AJ, Ooi CY (2017) Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 16:S79–S86.
69. Di Paolo M, Di Gaeta A, Indino EL, et al (2020) Pancreatic cystosis in cystic fibrosis: Sometimes a bike ride can help you decide. *Respir Med Case Reports* 29:1010-18.
70. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, et al (2007) Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child* 92:842–846.
71. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest*. 2019 Jan;155(1):202-214.
72. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ transplantation for cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Dec;40(6):842-856.
73. Davis PB, Di Sant'Agnese PA. Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis. *JAMA*. 1978;239(18):1851–1854.
74. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive unit care in adults with cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med*. 2001;163:335-338.
75. Berlinski A, Fan LL, Kozinetz CA, Oermann CM. Invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure in children with cystic fibrosis: outcome analysis and case-control study. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(4):297–303.
76. Vedam H, Moriarty C, Torzillo PJ, McWilliam D, Bye PT. Improved outcomes of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit. *J Cyst Fibros*. 2004 Mar;3(1):8-14.
77. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year Outcome after Severe Pulmonary Exacerbation in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-164.
78. Texereau J, Jamal D, Choukroun G, Burgel PR, Diehl JL, Rabbat A, Loirat P, Parrot A, Duguet A, Coste J, Dusser D, Hubert D, Mira JP. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respir Res*. 2006 Jan 26;7(1):14.
79. Sliker MG, van Gestel JP, Heijerman HG, Tramper-Stranders GA, van Berkhout FT, van der Ent CK, et al. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Intensive Care Med*. 2006 May;32(5):754-758.
80. Hayes, D., Mansour, H.M. Improved outcomes of patients with end-stage cystic fibrosis requiring invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Lung*. 2011; 189: 409-415.
81. Sheikh HS, Tiangco ND, Harrell C, Vender RL. Severe hypercapnia in critically ill adult cystic fibrosis patients. *J Clin Med Res*. 2011 Oct;3(5):209-212.

82. Jones A, Bilton D, Evans TW, Finney SJ. Predictors of outcome in patients with cystic fibrosis requiring endotracheal intubation. *Respirology*. 2013 May;18(4):630-636.
83. Bucher J, Oualha M, Dupic L, Lebourgeois M, Lesage F, Renolleau S, et al. 312 outcomes and factors associated with poor outcome of children with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:S138.
84. Oud L. Critical illness among adults with cystic fibrosis in Texas, 2004-2013: patterns of ICU utilization, characteristics, and outcomes. *PLoS One*. 2017 Oct 24;12(10):e0186770.
85. Siuba M, Attaway A, Zein J, Wang X, Han X, Strausbaugh S, et al. Mortality in adults with cystic fibrosis requiring mechanical ventilation. cross-sectional analysis of nationwide events. *ATS Journals*. 2019;16(8):1017-1023.
86. Tennessee Altered Standards of Care Workgroup. Guidance for the ethical allocation of scarce resources during a community-wide public health emergency as declared by the governor of Tennessee. 2016.
87. Ramos KJ, Pilewski JM, Faro A, Marshall BC. Improved prognosis in cystic fibrosis: consideration for intensive care during the covid-19 pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1434-1435.
88. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, et al. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV1 < 30% of predicted in the United States. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1320-1328.
89. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):344-354.
90. Smith MA, McGarry ME, Ly NP, Zinter MS. Outcomes of children with cystic fibrosis admitted to PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Oct;21(10):e879-e887.
91. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
92. Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999;145-73.
93. Kang SH, Piovesan DM, Hoffmann CF, Franciscatto E, Millán T, Lacerda C, et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista AMRIGS*. 2004;48(3):162-70.
94. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003; 361(9358):681-9.
95. Conway S, Denton M. Staphylococcus aureus and MRSA. *Prog Respir Res*. 2006;34:153-9.

96. Kahl B, Herrmann M, Everding AS, Koch HG, Becker K, Harms E, et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 1998;177(4):1023-9.
97. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, Mills J, Heeley ME, Kuzemko JA, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child*. 1994;70(2):84-9.
98. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(1):13-6.
99. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001912.
100. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2001;183(3):444-52.
101. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100.
102. Armstrong D. *Pseudomonas aeruginosa*: clinical research. *Prog Respir Res*. 2006;34:131-7.
103. Orenstein DM. *Cystic fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
104. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):841-9.
105. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000;16(4):749-67.
106. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):347-60.
107. Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med*. 1998;19(3):487-504, vi.
108. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001506.
109. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229-40.

110. Hilliard T, Balfour-Lynn I. Anti-Inflammatory Agents. *Prog Respir Res.* 2006;34:187-94.
111. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001915.
112. Dezateux C, Crichton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001505.
113. Kalnins D, Stewart C, Tullis E, Pencharz PB. Nutrition. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999; 289-307.
114. Alves CA, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):213-21.
115. Bridges N, Spowart K. Diabetes in Cystic Fibrosis. *Prog Respir Res.* 2006;34:278-83.
116. Elkin S. Arthritis, vasculitis and bone disease. *Prog Respir Res.* 2006;34:270-7.
117. Taussig LM, Lobeck CC, di Sant'Agnese PA, Ackerman DR, Kattwinkel J. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1972 Sep 21;287(12):586-9.
118. Barreto C, Pinto LM, Duarte A, Lavinha J, Ramsay M. A fertile male with cystic fibrosis: molecular genetic analysis. *J Med Genet.* 1991;28(6):420-1.
119. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):433-43.
120. Yankaskas JR, Fernald GW. Adult social issues. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 465-76.
121. Goldberg HJ, Deykin A. Advances in lung transplantation for patients who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):445-57.
122. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):802-8.
123. Goss CH, Heltshe SL, West NE, Skalland M, Sanders DB, Jain R, et al. STOP2 Investigators. A Randomized Clinical Trial of Antimicrobial Duration for Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Dec 1;204(11):1295-1305.
124. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al; VX 08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012;142(3):718-724. doi:10.1378/chest.11-2672.

125. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al; TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-231.
126. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al; VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-567.
127. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377 (21):2013-2023.
128. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(9):977-988.
129. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftorivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):721-732.
130. Veit G, Roldan A, Hancock MA, et al. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. *JCI Insight.* 2020;5(18): e139983.
131. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al; VX16-445-001 Study Group. VX-445-tezacaftorivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17): 1612-1620.
132. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1940-1948.
133. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1361-1369.
134. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12): 1522-1532.
135. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator theratyping: current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros.* 2019;18(1):22-34.

136. Steinack C, Ernst M, Beuschlein F, et al. Improved glucose tolerance after initiation of Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 722-9.
137. Hutchinson I, McNally P. Appearance of pancreatic sufficiency and discontinuation of pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18: 182-3.
138. Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020;19:68-79.