



Doença Extra-Pulmonar na Fibrose Cística

Mariana de Sousa Manganelli - R4 Pneumologia Pediátrica

Manifestações sinusais

- Pólipos nasais
- Sinusite crônica

Manifestações hepáticas

- Esteatose hepática
- Obstrução biliar
- Icterícia neonatal prolongada
- Doença hepática crônica (cirrose)

Manifestações ósseas e articulares

- Osteopenia e osteoporose
- Osteo-artropatia hipertrófica
- Baqueteamento digital

Manifestações gastrointestinais / nutricionais

- Íleo meconial
- Atresia intestinal
- Esteatorreia
- Diarreia crônica
- Desnutrição
- Deficiência de vitaminas lipossolúveis
- Síndrome da obstrução intestinal distal
- Prolapso retal
- Colonopatia fibrosante

Manifestações pulmonares

- Ressecamento das secreções respiratórias
- Tosse persistente
- Expectoração de catarro
- Obstrução de vias aéreas
- Infecções respiratórias recorrentes
- Atelectasias
- Bronquiectasias
- Hemoptise
- Pneumotórax
- Cor pulmonale

Manifestações de perda salina

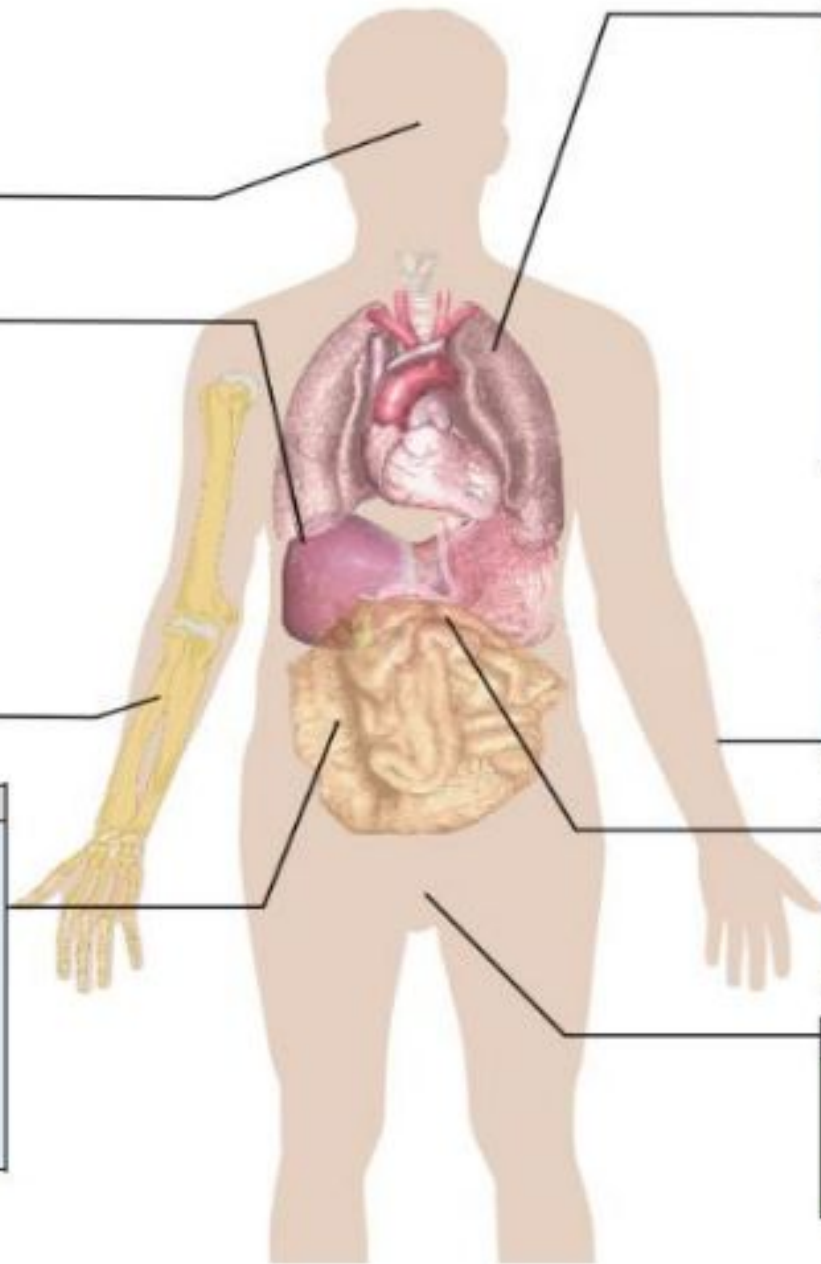
- Anormalidades dos eletrólitos no suor
- Edema
- Desidratação hiponatrêmica

Manifestações pancreáticas

- Insuficiência pancreática
- Pancreatite crônica ou recorrente
- Diabetes mellitus

Manifestações reprodutivas

- Azoospermia obstrutiva
- Atresia congênita bilateral dos dutos deferentes
- Infertilidade



Cystic Fibrosis: Clinical Phenotypes in Children and Adolescents

Ana Luiza Melo dos Santos^{*,†}, Helen de Melo Santos[†], Marina Bettiol Nogueira^{*}, Hugo Tadashi Oshiro Távora[†], Maria de Lourdes Jaborandy Paim da Cunha^{*,†}, Renata Belém Pessoa de Melo Seixas^{*,†}, Luciana de Freitas Velloso Monte[†], and Elisa de Carvalho^{*,†}

Departments of ^{*}Pediatric Gastroenterology and [†]Pediatric Pneumology, Brasília José Alencar Children's Hospital,

[†]Department of Pediatric Gastroenterology, Distrito Federal Base Hospital, Brasília, Brazil

Phenotype	Result
Pulmonary	71 (92.2)
Mean FEV1 (%)	83±19
Mean FVC (%)	92±18
Pancreatic	67 (87.0)
Pancreatic insufficiency	66 (85.7)
CFRD	11 (14.3)
Pancreatitis	1 (1.3)
Gastrointestinal	36 (46.8)
Constipation	26 (33.8)
DIOS	9 (11.7)
Gastric reflux disease	9 (11.7)
Meconium ileus	7 (9.1)
Rectal prolapse	2 (2.6)
Peptic ulcer disease	2 (2.6)
Fibrous colonopathy	1 (1.3)
Hepatobiliary	48 (62.3)
Hepatomegaly	17 (22.1)
Neonatal cholestasis	9 (11.7)
Increased liver enzymes	8 (10.4)
Hepatic steatosis	6 (7.8)
Cholelithiasis	5 (6.5)
Splenomegaly	6 (7.8)
Portal hypertension	5 (6.5)
Esophageal varices	3 (3.9)
Cirrhosis	1 (1.3)



Pulmonar 92%
 Pancreático -> 87%
 Hepatobiliar -> 48%
 Gastrointestinal -> 46%

01

Manifestações Gastrointestinais/Nutricionais

- Íleo Meconial
- Demais manifestações
- Déficit de vitaminas lipossolúveis

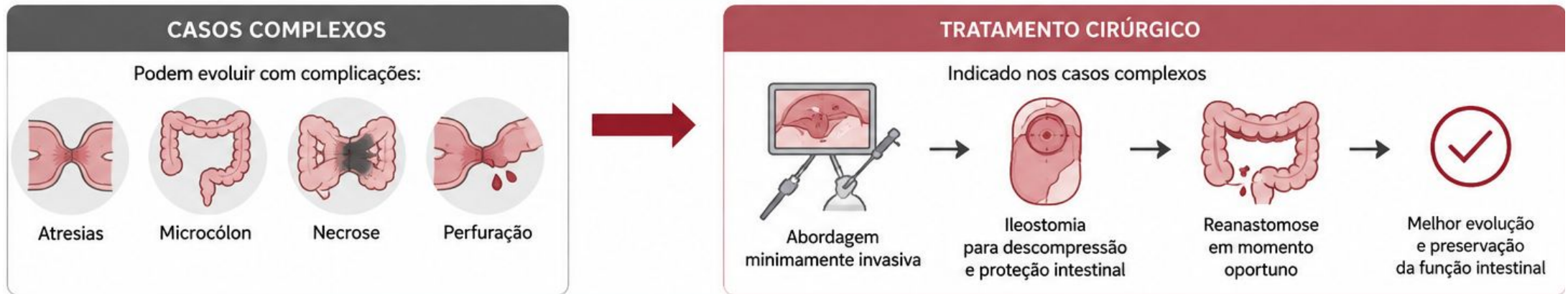
Íleo Meconial

- O íleo meconial é a primeira manifestação clínica dos pacientes com fibrose cística, em 15-20% dos casos. Manifesta-se pela ausência de eliminação de fezes nas primeiras 48h de vida, acompanhada de distensão abdominal.



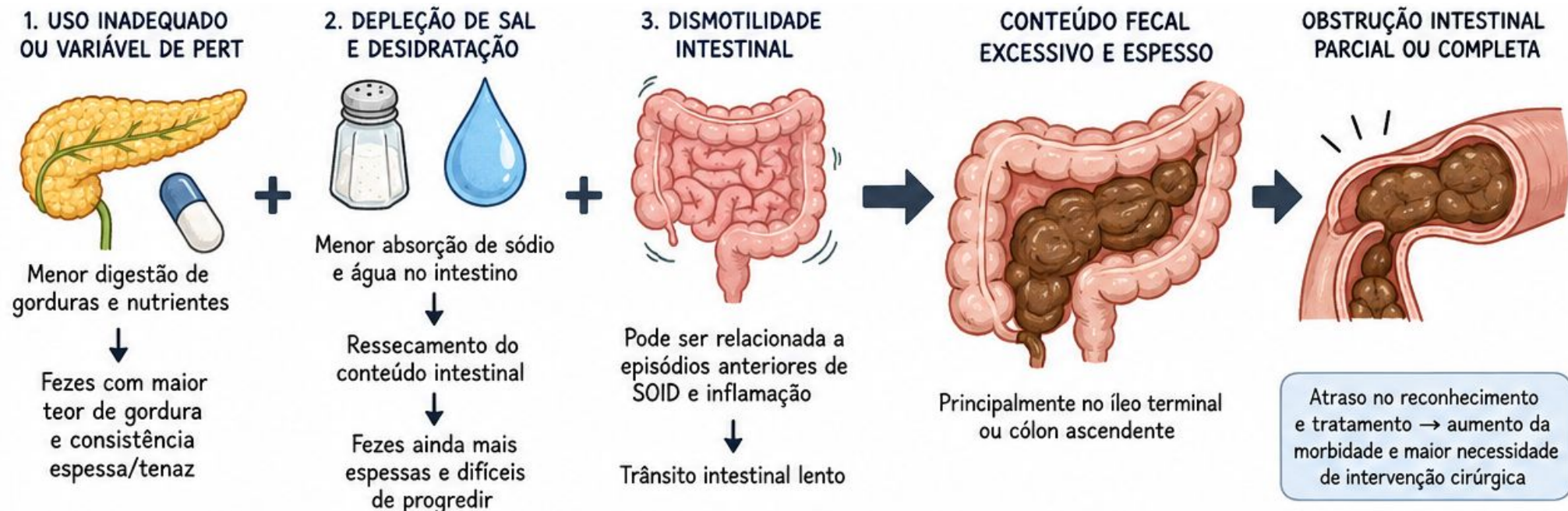
Íleo Meconial

- O tratamento clínico inclui enemas hiperosmolares, uso de sonda nasogástrica aberta, hidratação e controle eletrolítico. Casos complexos (atresias, microcólon, necrose e/ou perfuração) devem ser tratados cirurgicamente, usando técnicas minimamente invasivas com ileostomia e reanastomose em momento oportuno.



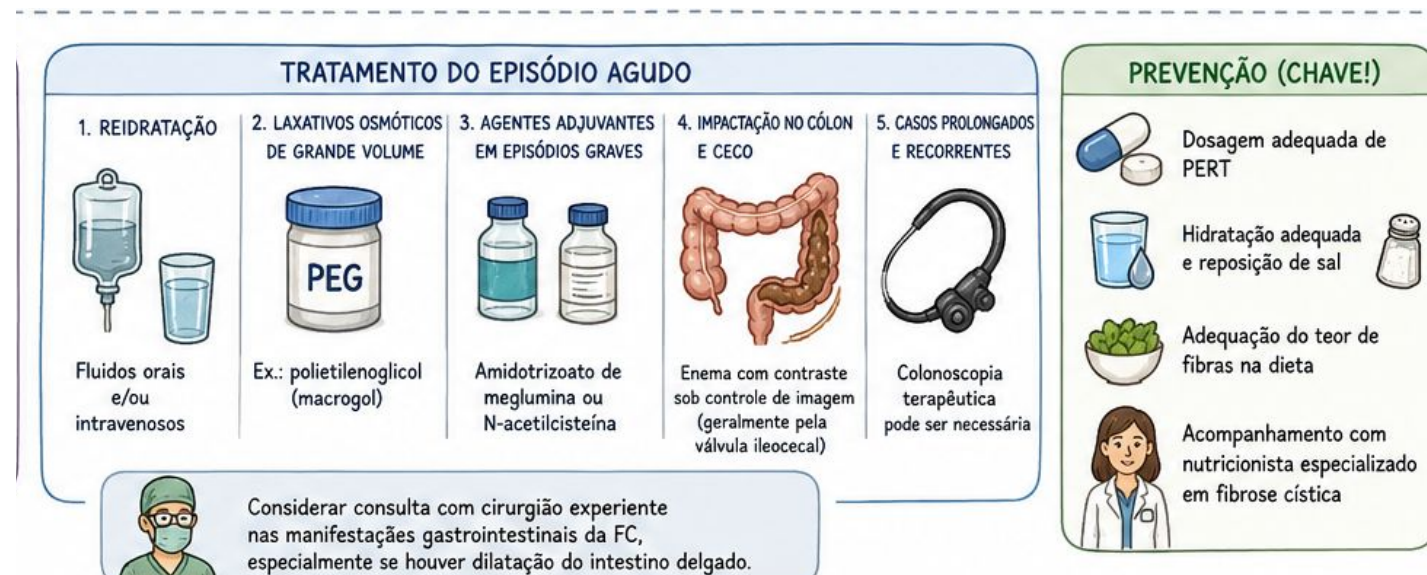
Síndrome da Obstrução Intestinal Distal

- Pode ocorrer em qualquer idade e acredita-se que compartilhe um mecanismo semelhante ao do íleo meconial em lactentes.



Síndrome da Obstrução Intestinal Distal

- O paciente geralmente apresenta dor abdominal em cólica, náuseas, vômitos e histórico recente de alteração do hábito intestinal. Ao exame físico, frequentemente palpa-se uma massa na fossa ilíaca direita.

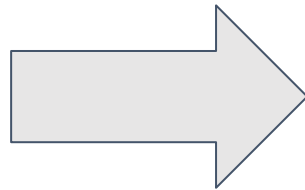
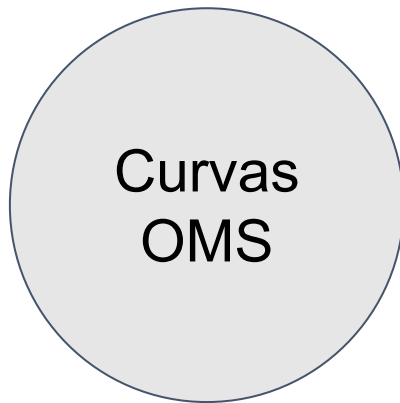


Outras Manifestações

Manifestações	Prevalência
DRGE	30% dos pacientes
Constipação Intestinal	40% dos pacientes
Pancreatite Aguda Recorrente	10% dos pacientes
Prolapso Retal	20% dos pacientes, principalmente com idade de 1-2 anos
Câncer Colorretal e Colonopatia Fibrosante	Adolescentes e Adultos

Desnutrição Proteico/Calórica

- Os períodos de rápido crescimento são mais vulneráveis à desnutrição, merecendo especial atenção os primeiros 12 meses após o diagnóstico, o primeiro ano de vida e o período peripuberal.



As crianças e adolescentes, os escores Z de estatura/ idade, peso/idade, peso/estatura e índice de massa corpórea (IMC)/idade com resultados < -2 revelam deficiências antropométricas.

Desnutrição Proteico/Calórica

Quadro 7. Parâmetros nutricionais e frequência sugerida para monitorização em pacientes com fibrose cística.

Parâmetros	Frequência da avaliação
Antropometria	Cada 3 meses
Perímetro cefálico	Cada 3 meses
Peso, estatura (comprimento)	Cada 3 meses
Circunferência do braço e prega tricipital	Anualmente
Ingestão alimentar	A cada visita
Recordatório alimentar	A cada visita
Estratégias para aumentar as calorias ingeridas	A cada visita
Uso de suplementos orais	A cada visita
Terapia nutricional enteral	A cada visita
Comportamento prejudicial a alimentação (p ex.; pular refeições, refeições longas, recusa alimentar, neofobia)	A cada visita
Bioquímica	Anualmente
Hemograma completo	Anualmente
Ferro	Anualmente
Vitamina A (retinol)	Anualmente
Vitamina D (25-hidroxivitamina D)	Anualmente
Vitamina E (alfa-tocoferol)	Anualmente
Vitamina K (tempo de protrombina e RNI)	Anualmente

RNI: *recommended nutrient intake*. Adaptado de Stallings et al.⁽¹⁹⁴⁾

Desnutrição Proteico/Calórica

Tratamento:

- Ingestão de uma dieta hipercalórica e hiperproteica, suplementação vitamínica, terapia de reposição enzimática e controle das infecções/exacerbações/ outras comorbidades da fibrose cística.
- Terapia comportamental, uso de suplementos nutricionais, uso de dieta enteral via sonda nasoenteral numa fase aguda e via gastrostomia para uso prolongado

Ingestão

110-200% do recomendado para a idade e sexo, com 35-40% da energia fornecida por lipídios

Vitamina

suplementação de vitaminas de acordo com a necessidade

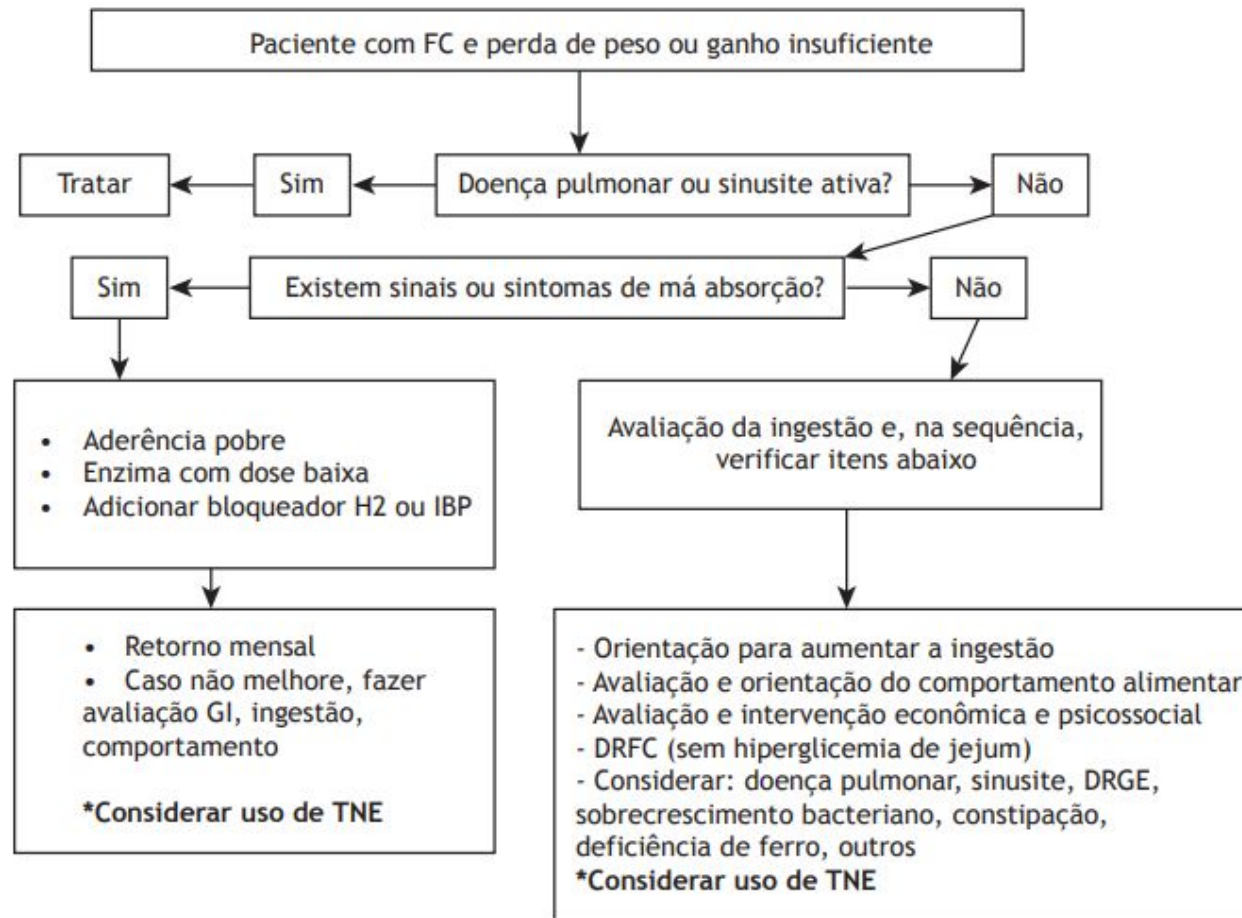
Suplemento

indicados para pacientes com perda ponderal ou falha de ganho ponderal durante 2-6 meses

TNE

Sondas - Curto prazo
GGT - Longo prazo

Desnutrição Proteico/Calórica



Suplementação de Vitaminas Lipossolúveis

Tabela 6. Doses para suplementação de vitaminas lipossolúveis em pacientes com fibrose cística.

Idade	Suplementação diária individual			
	Vitamina A, UI (µg)	Vitamina E, mg	Vitamina K, mg	Vitamina D, UI
0-12 meses	1.500 (510)	40-50	0,3-0,5	400-500
1-3 anos	5.000 (1.700)	80-150	0,3-0,5	800-1.000
4-8 anos	5.000-10.000 (1.700-3.400)	100-200	0,3-0,5	800-1.000
> 8 anos	10.000 (3.400)	200-400	0,3-1,0	800-2.000
Adultos	10.000 (3.400)	200-400	2,5-5,0 ^a	800-2.000

^amg/semana.

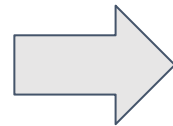
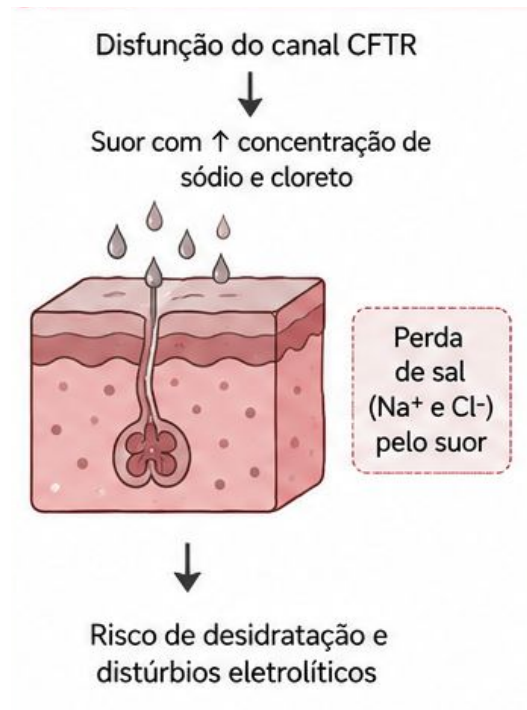
02

Manifestações de Perda Salina

- Perda de cloreto de sódio pelo suor e pela superfície corporal

Desidratação e Distúrbios Eletrolíticos

- Mesmo sem perda aparente, como diarreia ou vômitos.
- Hiponatremia e desidratação podem ser apresentações iniciais da doença, com apatia ou irritabilidade, taquipneia, prostração e potencial risco de vida



Mais comuns nos lactentes com fibrose cística:

Na^+ **Hiponatremia**
↓ sódio sérico



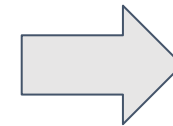
K^+ **Hipocalemia**
↓ potássio sérico



Cl^- **Hipocloremia**
↓ cloreto sérico



⚠ Desequilíbrios eletrolíticos podem levar a arritmias, fraqueza muscular, convulsões e choque.



Indicação: todos os neonatos e lactentes com fibrose cística, em uso de leite materno ou fórmulas infantis.



Cloreto de sódio (NaCl)

2,5 a 3,0 mEq/kg/dia

Administrar fracionado com as mamadas

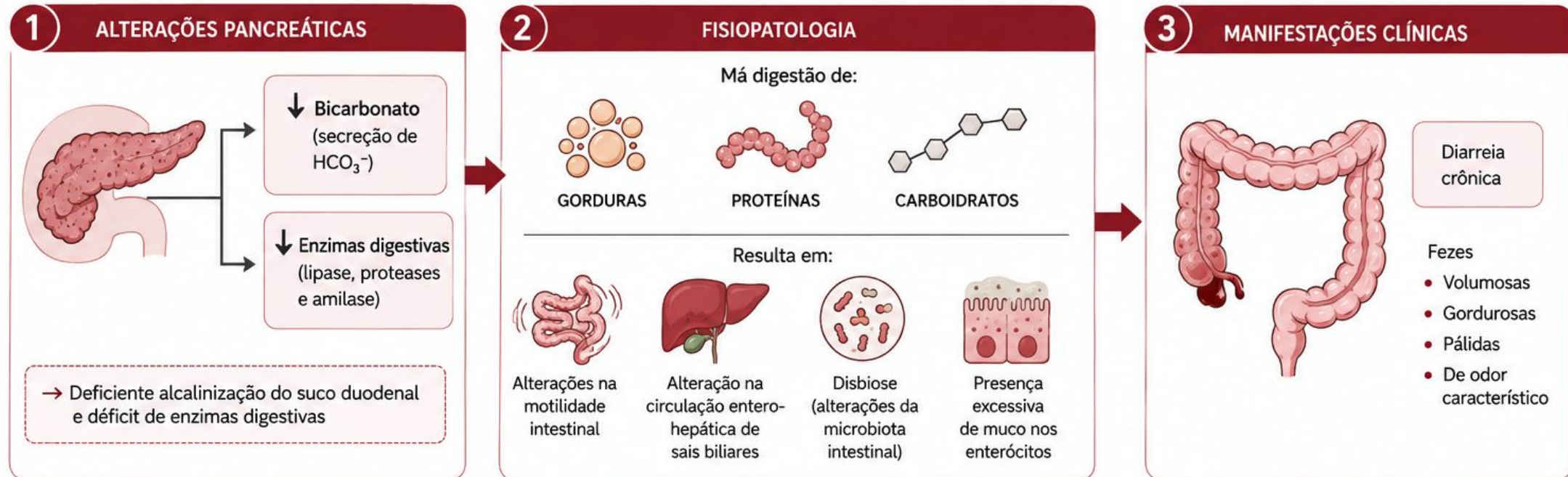
03

Manifestações Pacreáticas

- Insuficiência Pancreática Exócrina
- Diabetes Relacionada a FC

Manifestações Exócrinas

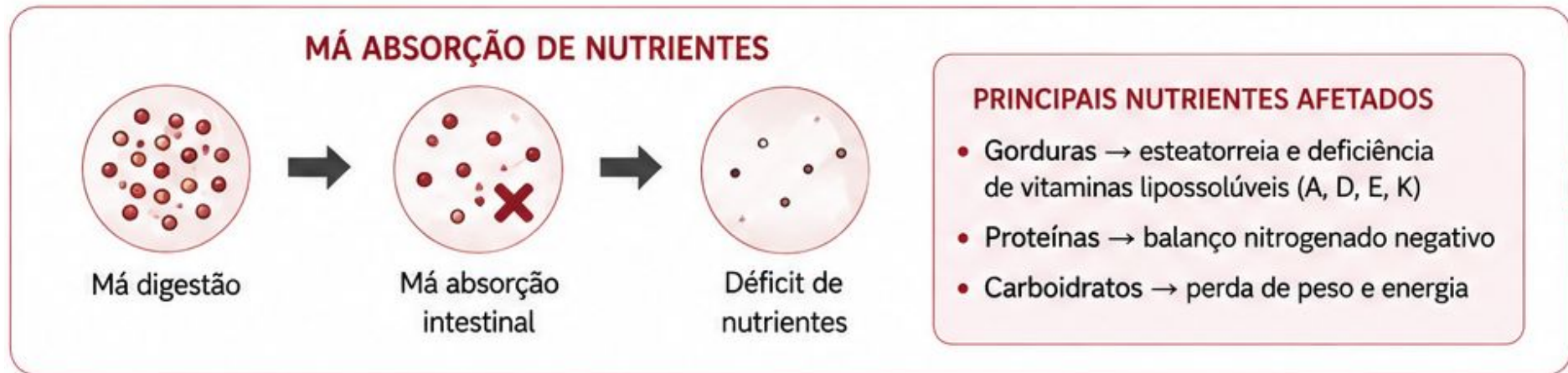
- São comuns e cerca de 85% dos pacientes apresentam insuficiência pancreática, com lesões pancreáticas desde a vida intrauterina, canalículos obstruídos por tampões de precipitados proteicos, destruição do parênquima e elevação do tripsinogênio no sangue



Especialmente em mutações de classe I a III

Manifestações Exócrinas

- Devemos suspeitá-la na presença de **esteatorreia, diarreia crônica, baixo ganho de peso e sinais de hipovitaminose**.
- O lactente pode ainda apresentar edema, hipoalbuminemia e anemia.
- Sinais indiretos são observados através das características das fezes, como oleosidade, odor fétido e diarreia.



Manifestações Exócrinas

Diagnóstico

Dosagem da elastase fecal: Valores menores de **200 µg/g** de fezes confirmatórios de insuficiência pancreática exócrina, com uma sensibilidade de 86-100%.

Determinação quantitativa da gordura fecal: pelo método de Van de Kamer é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da esteatorreia, mas seu uso é limitado por dificuldades técnicas.

Acompanhamento

O exame de elastase fecal é simples e confiável a partir de **duas semanas de idade**, na ausência de fezes líquidas.

Pacientes com suficiência pancreática devem ser monitorados anualmente durante a infância e durante os períodos de déficit de crescimento, perda de peso ou diarreia crônica.

Manifestações Exócrinas

- As cápsulas de enzimas devem ser **engolidas inteiras** e tomadas no **início ou durante as refeições**. Lactentes podem ingerir os grânulos misturados com leite ou papa de frutas.



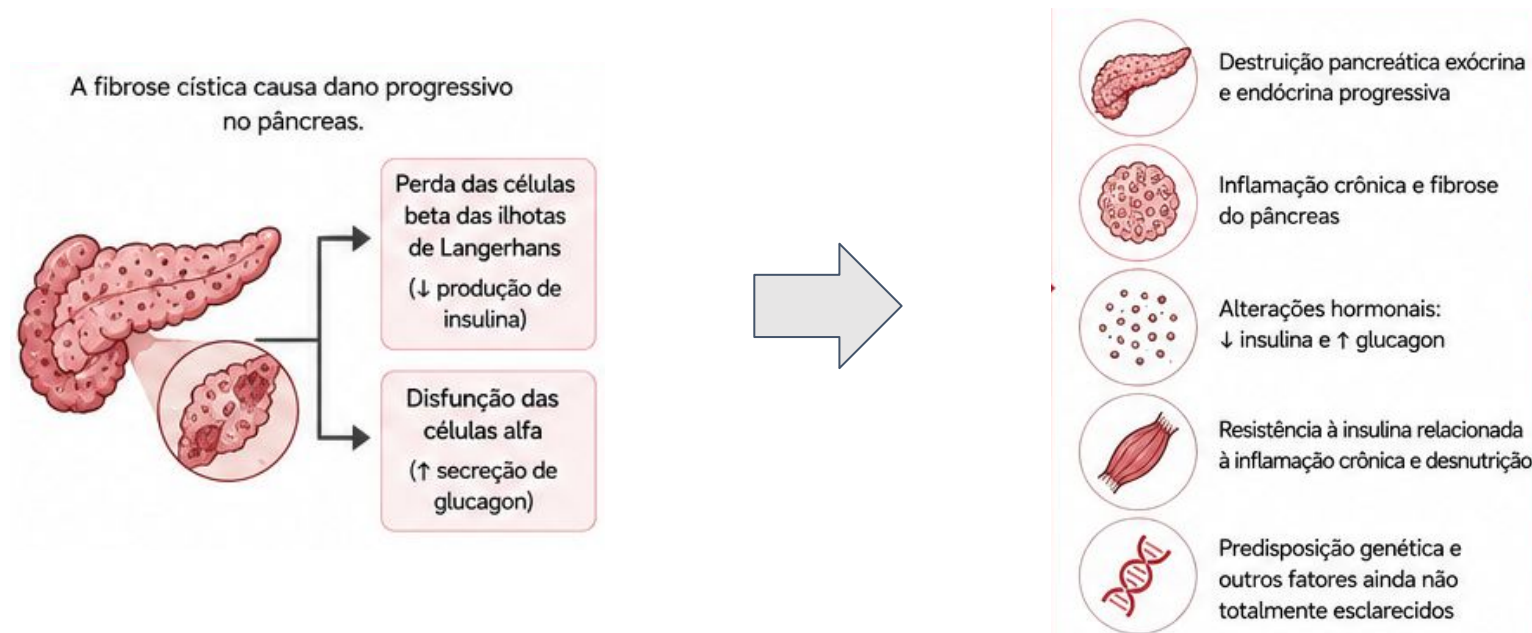
Tabela 4. Dosagens iniciais recomendadas para a terapia de reposição de enzimas pancreáticas.^a

Doses	Lactentes, por 120 ml de fórmula ou por aleitamento	< 4 anos, U/kg por refeição	> 4 anos, U/kg por refeição
Dose inicial	2.000 U	1.000 U	500 U
Dose máxima por refeição	4.000 U	2.500 U	2.500 U
Lanches	---	½ dose	½ dose

^aDose máxima diária: 10.000 U/kg/dia.

Manifestações Endócrinas

- Aproximadamente **20% dos adolescentes** e **40% dos adultos** desenvolvem diabetes relacionado à fibrose cística.
- Todo paciente acima de **10 anos de idade** deve realizar anualmente o TOTG após a ingestão de 1,75 g/kg de peso de dextrosol (máximo, 75 g).
- Preferencialmente em momento de **estabilidade clínica**, quando há piora clínica inexplicável, antes de transplante, quando em uso de corticoide sistêmico, antes e durante a gestação e quando em uso de alimentação enteral.



Manifestações Endócrinas

Tabela 7. Critérios diagnósticos e triagem para diabetes relacionado à fibrose cística e interpretação da glicemia plasmática durante o teste de tolerância oral à glicose.

Realização de TTOG, mg/dl	Interpretação	GP em jejum	GP-2 h	GP-1 h
• Pacientes saudáveis > 10 anos	Tolerância normal a glicose	< 126	< 140	
• Antes de transplante	Intolerância à glicose	< 126	140-199	
• Programação de gestação	DRFC	≥ 126	≥ 200	
• Durante gestação	Indeterminado	< 126	< 140	≥ 200
Monitorização de glicemia de jejum e GPP de 2 h				
• Durante hospitalizações	DRFC	GP de jejum ≥ 126 mg/dl		
• Ambulatorial				
1. Exacerbação pulmonar, em antibioticoterapia endovenosa ou glicocorticoide sistêmico		GPP ≥ 200 mg/dl (persistente por 48 h)		
2. Mensalmente, durante e após alimentação enteral noturna		≥ 200 mg/dl durante ou após a dieta		
Hemoglobina glicada	DRFC	≥ 6,5% (< 6,5% não exclui)		
Glicemia ao acaso	DRFC	Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl + poliúria e polidipsia		

TTOG: teste de tolerância oral à glicose; GP: glicemia plasmática; GP-2h: glicemia 2 horas após ingesta de glicose no TTOG, GP-1h: glicemia 1 hora após ingesta de glicose no TTOG; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; e GPP: glicemia pós-pandrial. Adaptado de Sermet-Gaudelus et al.⁽²¹³⁾

Manifestações Endócrinas



As doses médias de insulina variam entre **0,38 e 0,58 UI/kg/dia**, distribuídas entre insulina basal lenta e insulina rápida ou ultrarrápida nas refeições.

Pacientes com alterações glicêmicas durante as **exacerbações** podem se beneficiar de insulinização intermitente.

04

Doença Hepática

- Fígado
- Vias biliares

Doença Hepática Relacionada à FC (DHFC)

Manifestação Incomum: Lesão predominante de colangiócitos, arquitetura hepática preservada e acometimento portal heterogêneo

Grande variabilidade clínica e lenta progressão lenta: Colangiopatia obstrutiva crônica, cirrose biliar focal e cirrose multilobular.

O diagnóstico precoce é essencial, com adoção de condutas que evitem a progressão para cirrose.

Tabela 5. Frequência das manifestações hepáticas e de vias biliares em pacientes com fibrose cística.

Órgão	Proporção aproximada, %
Fígado	
Aumento das enzimas hepáticas	10-35
Esteatose hepática	20-60
Cirrose biliar focal	11-70
Cirrose biliar multilobular	5-15
Colestase neonatal	< 2
Estenose do ducto biliar	< 2
Colangite esclerosante	< 1
Colangiocarcinoma	rara
Vesícula biliar	
Colelitíase e colecistite	10-30
Microvesícula	24-50

Doença Hepática Relacionada à FC (DHFC)

- A cirrose multilobar com insuficiência hepática é rara, mas “barro biliar” e litíase nas vias biliares são frequentes e geralmente assintomáticos.
- O monitoramento dos pacientes inclui **avaliação clínica** em todas as consultas, **exames bioquímicos** (enzimas hepáticas e tempo de protrombina) e **ultrassonografia abdominal anualmente**.

Não se preconiza o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) para esses pacientes, frente às evidências clínicas e experimentais atuais do mecanismo fisiopatológico da doença

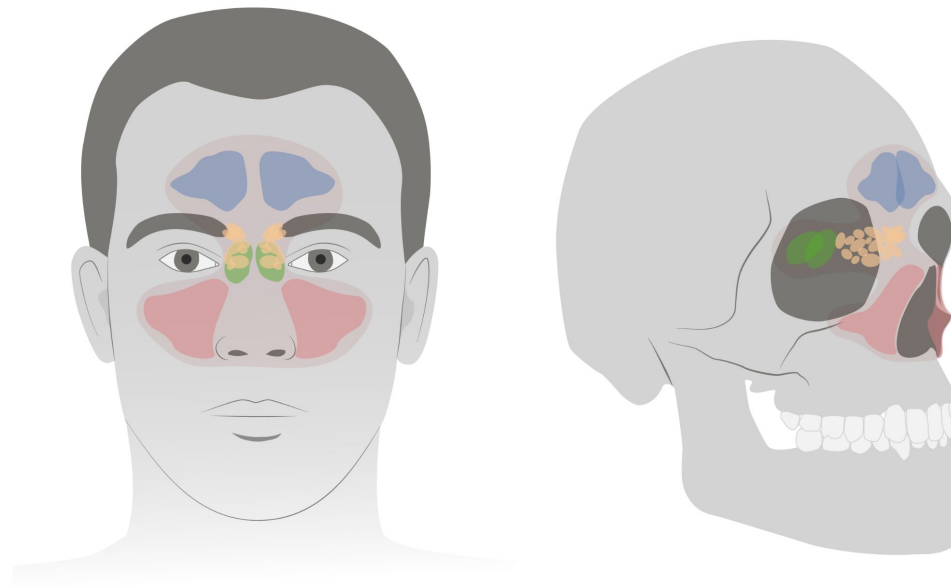


05

Manifestações Nasossinusais

Sinusopatia Crônica

- São comuns, principalmente a obstrução nasal por polipose nasal e rinosinusite crônica.
- Alguns autores consideram os seios paranasais como um dos principais sítios de adaptação da P. aeruginosa ao trato respiratório do hospedeiro, razão pela qual alguns centros recomendam intervenções cirúrgicas de seios paranasais, precocemente, em pacientes com FC.



Sinusopatia Crônica

- O paciente deve ter avaliação otorrinolaringológica de rotina, já que a sinusopatia pode estar relacionada às exacerbações do quadro pulmonar.

Alfa Dornase Nasal

Depende do
alargamento cirúrgico
dos óstios paranasais

Corticoide Nasal

Efeitos positivos tanto
na redução dos
sintomas e pólipos

Mucocinéticos

Sem estudos.
Resultados
extrapolados de
paciente não FC.

Sinusopatia Crônica

- Tratamento:

Salina 0,9%:
Diariamente



Salina 3%:
Casos Refratários

O tratamento cirúrgico deve ser considerado na persistência da obstrução nasal mesmo após o tratamento clínico, nos casos de obstrução anatômica, quando há relação com exacerbações pulmonares, nos casos de transplante pulmonar ou naqueles cujos sintomas afetam a qualidade de vida.

06

Manifestações Reprodutivas

Infertilidade ou Sub-Fertilidade

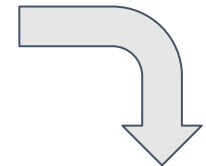
Os centros de referência devem proporcionar acesso a vários especialistas, incluindo ginecologistas, urologistas, geneticistas e especialistas em reprodução humana, para orientar casais e pacientes sobre as estratégias de investigação e de tratamento da infertilidade.

Feminina

Espessamento do
muco cervical

Masculina

Ausência congênita e
bilateral dos ductos
deferentes



O espermograma deve ser oferecido a todo paciente interessado em conhecer seu nível de fertilidade.

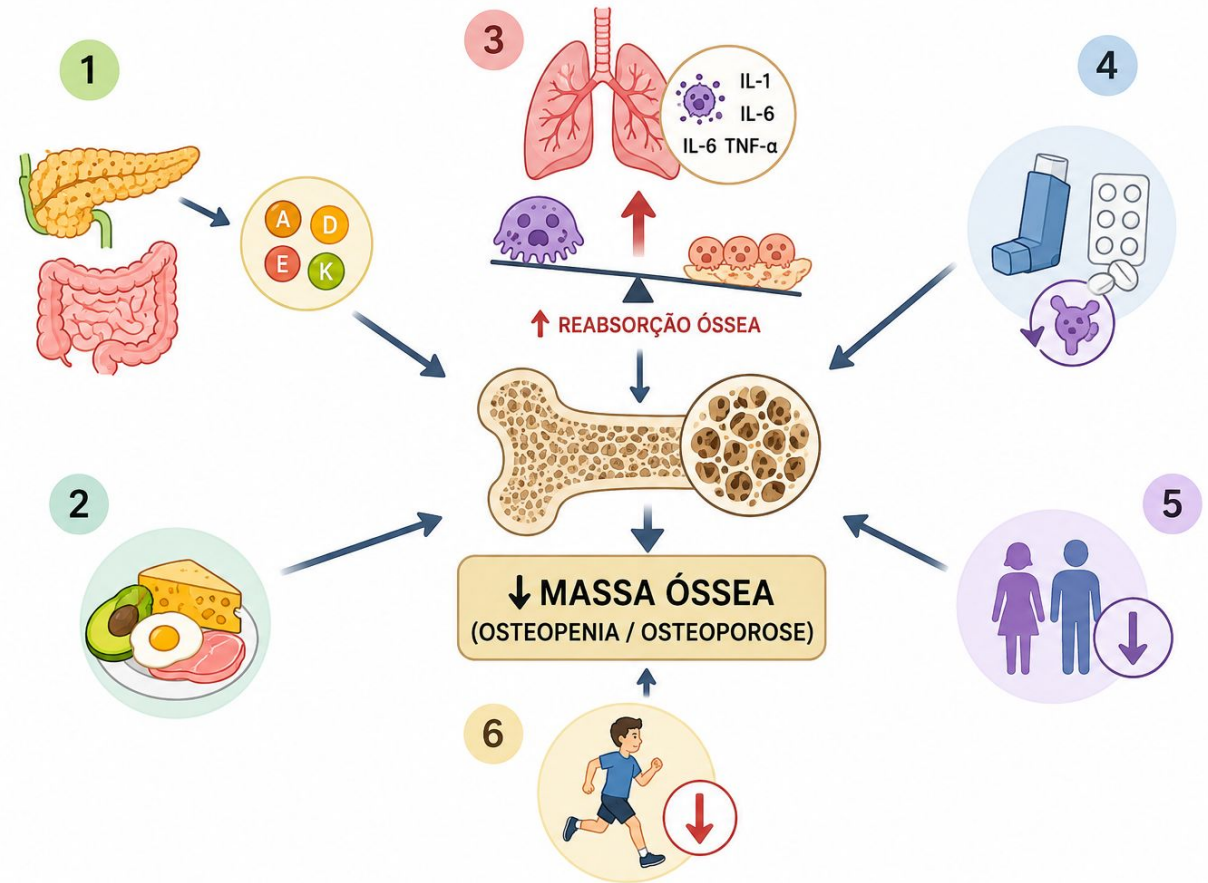
07

Manifestações Ósseas

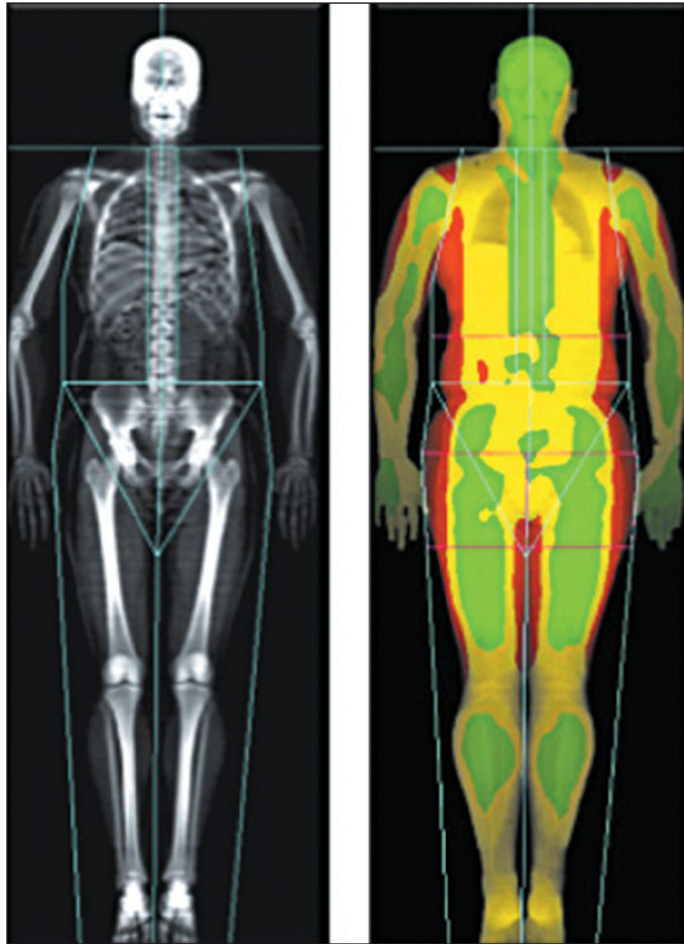
- Osteopenia
- Osteoporose
- Artropatia

Prejuízo na Mineralização Óssea

- 1) **Insuficiência pancreática**
→ má absorção → ↓ vitamina D/Ca/K
→ ↓ mineralização
- 2) **Desnutrição**
→ ↓ proteínas + ↓ massa corporal
- 3) **Inflamação crônica**
→ ↑ RANKL → ↑ osteoclastos → ↑ reabsorção
- 4) **Corticoides**
→ ↓ osteoblastos + ↑ perda de Ca
- 5) **Hipogonadismo/atraso puberal**
→ ↓ formação óssea
- 6) ↓ **atividade física**
→ ↓ estímulo mecânico



Prejuízo na Mineralização Óssea



Rastreio: Realizada a partir de **8-10 anos de idade**, repetida a cada **1-5 anos** a depender da clínica.

Em menores de 20 anos, os locais para a avaliação são **corpo total e coluna lombar** e, para os maiores de 20 anos, quadril e coluna lombar.

Prejuízo na Mineralização Óssea

Para a prevenção da perda de massa óssea, recomenda-se manter o estado nutricional adequado, praticar exercícios físicos de baixo impacto e evitar uso de corticosteroide inalatório ou oral.

Osteopenia
(escore Z entre -1,0 e
-2,5)



Suplementação de vitamina D, vitamina K e cálcio

Osteoporose
(escore Z < -2,5)



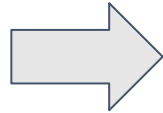
Alendronato VO (70 mg/semana ou 10 mg/dia);
Risedronato VO (35 mg/semana ou 5 mg/dia);
pamidronato i.v. (0,5-1,0 mg/kg/dia por 3 dias a cada
3 meses); ou Ácido Zoledrônico EV (0,025-0,05
mg/kg/dia em dose única a cada 6 meses)

MANIFESTAÇÕES ÓSSEAS

Artropatia Relacionada à FC

É a forma mais comum de artrite em pacientes com FC, com início na adolescência ou no início da vida adulta, e geralmente não está associada à gravidade ou à atividade da doença pulmonar. A maioria dos episódios é autolimitada, durando poucos dias, embora, em alguns casos, possa apresentar um padrão compatível com artrite reumatoide.

Osteoartropatia
Pulmonar
Hipertrofica



08

Efeitos dos Moduladores de CFTR

EFEITO DOS MODULADORES DE CFTR

	Nutrição / Crescimento	Evidência Alta/Moderada: Aumento de IMC (IVA, LUM-IVA) e Crescimento Linear (IVA).
	Músculo e Exercício	Evidência Moderada: Aumento da tolerância ao exercício e fitness (IVA).
	Pâncreas	Evidência Baixa/Muito Baixa: Melhoria em marcadores exócrinos (FE-1) e resposta insulínica de fase precoce (IVA, LUM-IVA).
	Trato Gastrointestinal	Evidência Muito Baixa: Aumento do pH intestinal, redução de inflamação e DRGE (IVA).
	Hepatobiliar / Imune / Reprodutor	Evidência Muito Baixa: Baseado primariamente em relatos de caso e coortes pequenas demonstrando potencial de reversão (predominantemente IVA).

Alerta Clínico: A maioria das evidências robustas atuais deriva do uso de Ivacaftor (IVA) em mutações de gating (ex: G551D).

Gemini Notebook

Nutrição e Crescimento



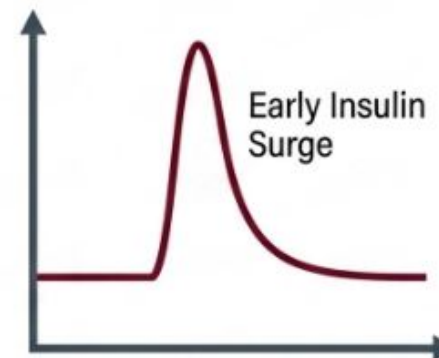
Doença Pancreática

Função Exócrina (A Prevenção da Destruição)



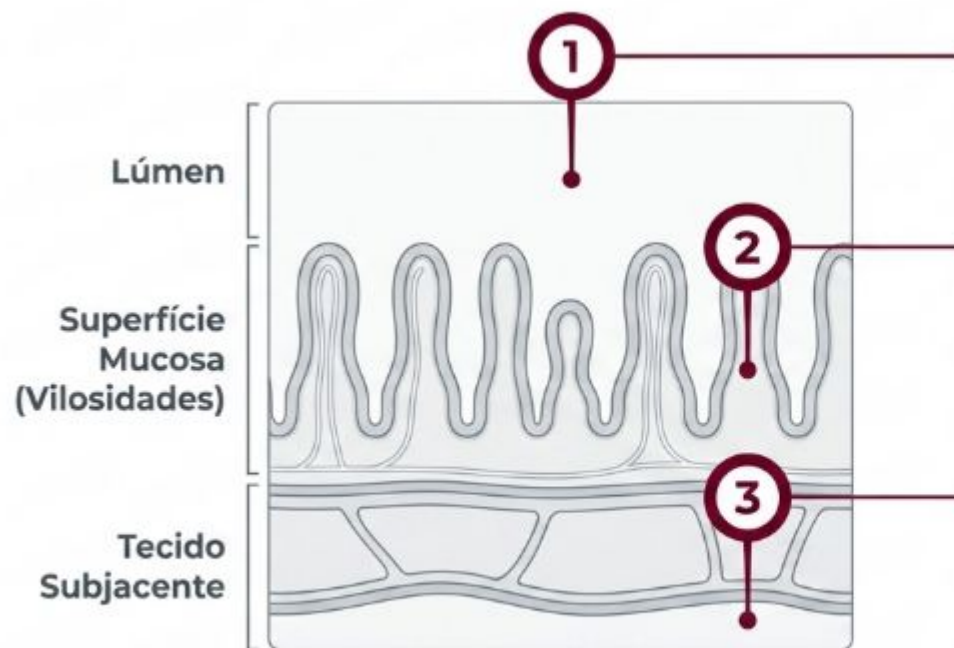
- **Marcador Chave:** Aumento da Elastase Fecal-1 (FE-1). Casos de crianças (2-5 anos) ultrapassando o limiar de suficiência pancreática (>200 mg/g) após o uso de IVA.
- **Mecanismo:** Restauração do fluxo ductal -> Redução do tripsinogênio imunorreativo sérico.
- **Impacto Clínico:** Desobstrução mucoide reduz episódios de pancreatite recorrente (em pacientes com função residual).

Função Endócrina (DRFC e Células Beta)



- **Efeito Fisiológico:** Melhora significativa na secreção de insulina de fase precoce (mediada por arginina).
- **Mecanismo em Investigação:** Restauração direta da função das células beta da ilhota ou aprimoramento via eixo de incretinas.
- **Impacto Clínico:** Potencial de redução da incidência de Diabetes Relacionado à FC (DRFC) se a intervenção ocorrer precocemente.

Doença Intestinal



O Microambiente (Lúmen)

- A secreção de bicarbonato mediada pela CFTR aumenta o pH intestinal proximal.
- Resultado: Otimização da eficácia das enzimas pancreáticas.

A Microbiota (Superfície)

- Aumento da abundância de Akkermansia (bactéria degradadora de mucina).
- Resultado: Remodelação favorável do microbioma intestinal da FC.

Inflamação e Sintomas (Tecido)

- Queda substancial nos níveis de Calprotectina Fecal.
- Redução sintomática do Refluxo Gastroesofágico (DRGE).
- Perspectiva: Possível mitigação do risco futuro de malignidade gastrointestinal associada à inflamação.

Doença Hepática

Fisiopatologia Alvo

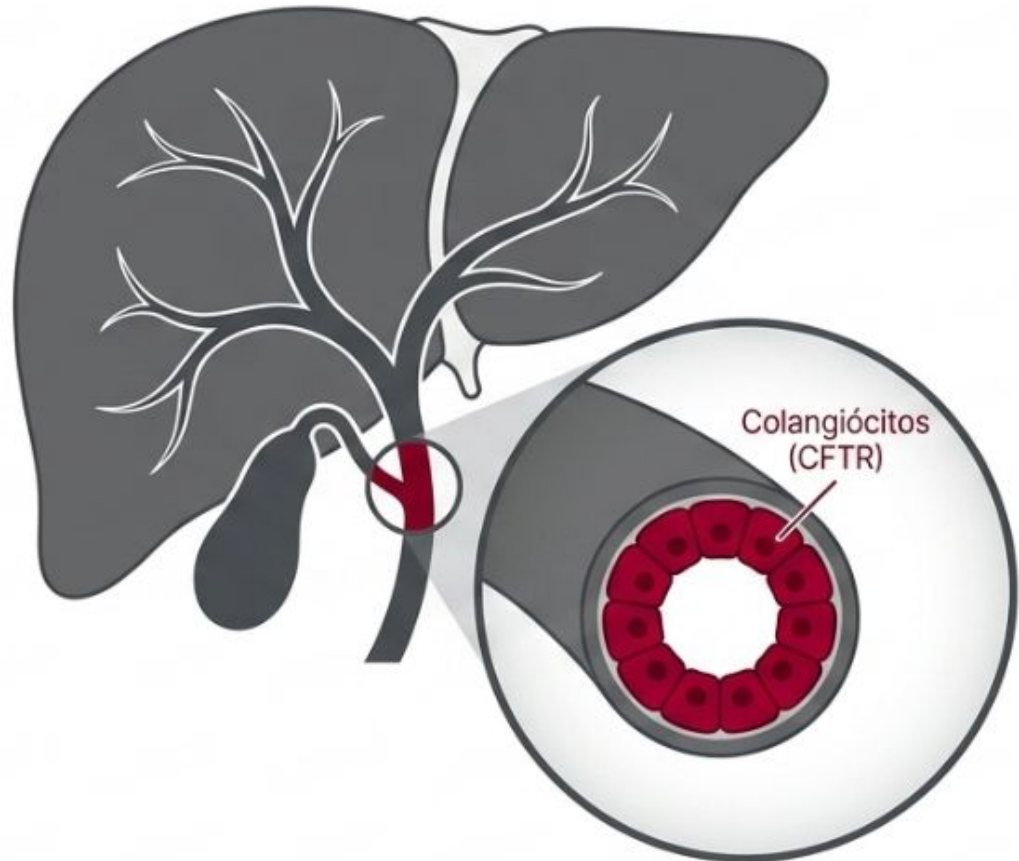
- No fígado, o canal CFTR é expresso exclusivamente nos colangiócitos do epitélio biliar.
- A disfunção causa oclusão ductal biliar focal, levando a complicações em cascata.

Evidências de Resgate (Registros EUA/UK)

- Menor incidência de complicações hepatobiliares severas (cálculos, cirrose, hipertensão portal) em usuários de moduladores.

Reversibilidade Precoce

- Relatos de resolução completa de esteatose hepática pós-intervenção com IVA.
- Diretriz Clínica: Intervenções moduladoras têm janela estreita de eficácia ótima — devem ocorrer antes do desenvolvimento de cirrose multilobular irreversível.



Doença Óssea



Metabolismo Ósseo (Densidade e Mineralização)

- Melhora consistente nos escores-Z da coluna lombar (IVA).
- Mecanismo Direto: Aumento da atividade osteoblástica mediada pela CFTR diminui a produção de RANK-L, reduzindo ativamente a reabsorção óssea por osteoclastos.



Músculo e Capacidade ao Exercício

- Aumento do tempo médio de exercício (IVA) e ganho significativo de distância no teste de caminhada de 6 minutos (LUM-IVA).

A Desconexão do VEF1

A melhora na tolerância ao exercício e no fitness ocorre frequentemente sem melhoria correspondente nos parâmetros de ventilação. Isso sugere um benefício extrapulmonar puro: aprimoramento na função muscular esquelética e/ou na energética mitocondrial.

Questão Reprodutiva

38.4

Taxa de gravidez por 1.000 mulheres-ano no período pós-ensaios clínicos, saltando de um histórico basal de 14.4.

Impacto Feminino

- Relatos crescentes de gestações espontâneas em pacientes com histórico prévio exclusivo de Fertilização In Vitro (FIV).
- **Mecanismo:** Redução acentuada na viscoelasticidade do muco cervical e normalização do eixo neuroendócrino.

Impacto Masculino

- Sem impacto esperado. A infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) deriva da ausência bilateral congênita dos canais deferentes, uma alteração estrutural que ocorre durante a embriogênese fetal, imune à modulação pós-natal.

Referências

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística — versão resumida. Ministério da Saúde / CONITEC, 2024.
- Dos Santos ALM, de Melo Santos H, Nogueira MB, Távora HTO, de Lourdes Jaborandy Paim da Cunha M, de Melo Seixas RBP, de Freitas Velloso Monte L, de Carvalho E. Cystic Fibrosis: Clinical Phenotypes in Children and Adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018 Oct;21(4):306-314. doi: 10.5223/pghn.2018.21.4.306. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30345244; PMCID: PMC6182489.
- Chin M, Aaron SD, Bell SC. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *La Presse Médicale*, v. 46, n. 6, pt. 2, p. e139-e164, 2017. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.11.030.
- Sergeev V, Chou FY, Lam GY, Hamilton CM, Wilcox PG, Quon BS. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Feb;17(2):147-154. doi: 10.1513/AnnalsATS.201909-671CME. PMID: 31661636; PMCID: PMC6993798.
- ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, mai./jun. 2017. Disponível em: doi.org. Acesso em: 17 ago. 2026.

Obrigada!