

**BIOMARCADORES NA FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM  
EXACERBAÇÕES E MORTALIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

*BIOMARKERS IN CYSTIC FIBROSIS AND THEIR RELATIONSHIP TO  
EXACERBATIONS AND MORTALITY: A SYSTEMATIC REVIEW*

Júlia Ellen Rodrigues de Souza Almeida<sup>1</sup>  
Gileno José Trozzi Calheira Filho<sup>2</sup>  
João Victor de Souza Serafim<sup>3</sup>  
Milena Durães Santos<sup>4</sup>  
Isadora dos Santos Lima<sup>5</sup>  
Paulo Sérgio de Moraes da Silveira Mattos<sup>6</sup>

**RESUMO**

**Introdução:** As complicações mais graves da Fibrose Cística (FC) incluem a doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática, insuficiência respiratória e diabetes. Essas são as principais responsáveis pela taxa de mortalidade nesses pacientes. Dessa forma, é imprescindível a identificação precoce das complicações através da utilização de rastreio ou diagnóstico clínico-laboratorial.

**Objetivos:** Identificar biomarcadores que predizem exacerbações em curso em pacientes com fibrose cística. **Métodos:** Os dados foram pesquisados no PubMed, *Web of Science*, LILACS e SciELO. Foram incluídos todos os estudos clínicos randomizados ou não, com texto completo disponível e realizados em seres humanos. Foram excluídos os artigos de revisão, estudos que tratavam de outras doenças primordialmente e que foram realizados em animais ou não publicados na íntegra, além de estudos com baixa qualidade metodológica. A qualidade dos estudos selecionados e o risco potencial de viés foram acessados com a escala de avaliação da qualidade de *Newcastle-Ottawa* e *Loney* 1998.

**Resultados:** A presente revisão contou com 25 estudos e demonstrou que os principais desfechos observados estavam relacionados a identificação precoce de marcadores que predizem exacerbações e, através disso, reduzem a mortalidade de pacientes acometidos pela FC. Dentre os marcadores destacam-se: exames de imagem, índices antropométricos, estado nutricional, tolerância a glicose, genética, presença de agentes infecciosos, proteínas plasmáticas, cultura de secreções e marcadores inflamatórios. As principais exacerbações vistas foram pulmonares e hepáticas. **Conclusão:** Devido ao aumento da expectativa de vida dos pacientes com FC associado ao advento de terapias inovadoras para a doença, comorbidades não respiratórias emergiram, como,

<sup>1</sup> Centro Universitário FTC, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: almeiddajulia@gmail.com

<sup>2</sup> Centro Universitário FTC, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: gilenotrozzi@gmail.com

<sup>3</sup> Centro Universitário FTC, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: milenadu.santos@gmail.com

<sup>4</sup> Centro Universitário FTC, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: serafim26@hotmail.com

<sup>5</sup> Centro Universitário FTC, Faculdade de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: isadoraslima@hotmail.com

<sup>6</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Hospital de Medicina Veterinária Prof. Renato Rodenburg de Medeiros Neto, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: mattos.paulo@ufba.br

por exemplo, a doença hepática da fibrose cística. Portanto, a análise de modalidades como exame físico, testes bioquímicos e de imagens são essenciais para auxiliar no manejo da FC. Em suma, o manejo desses biomarcadores poderá contribuir na avaliação médica e prognóstico da doença.

**Palavras-chaves:** Fibrose Cística; Mortalidade; Biomarcadores.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** The most serious complications of Cystic Fibrosis (CF) include chronic lung disease, pancreatic insufficiency, respiratory failure and diabetes. These are the main responsible for the mortality rates in those patients. Therefore, it is essential to early identify complications from the use of clinical and laboratory screening or diagnosis. **Objectives:** To identify biomarkers that predict ongoing exacerbations in patients with cystic fibrosis. **Methods:** Data were searched in PubMed, Web of Science, LILACS and SciELO. All randomized and non-randomized clinical studies with available full text and performed in human beings were included. Review articles, studies that dealt primarily with other diseases and that were performed on animals or not published in full were excluded, as well as studies with low methodological quality. The quality of selected studies and the potential risk of bias were assessed using a quality assessment scale from Newcastle-Ottaw and Loney 1998. **Results:** The present review included 25 studies and the main outcomes observed were related to early identification of markers that predict exacerbations and, through this, induce the mortality of patients affected by CF. Among the markers, the following stand out: imaging tests, anthropometric indices, nutritional status, glucose tolerance, genetics, presence of infectious agents, plasma proteins, secretion cultures and inflammatory markers. The main exacerbations seen were pulmonary and hepatic. **Conclusion:** due to the increased life expectancy of CF patients associated with the advent of innovative therapies for a disease, non-respiratory comorbidities emerged, such as, for example, a cystic fibrosis liver disease. Therefore, an analysis of forms such as physical examination, biochemical and imaging tests are essential to aid in the management of CF. In short, the management of these biomarkers can contribute to the medical evaluation and prognosis of the disease.

**Keywords:** Cystic Fibrosis. Mortality. Biomarkers.

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença autossômica recessiva reconhecida como uma exocrinopatia, devido ao acometimento de diversas glândulas<sup>(1)</sup>. A FC é distribuída mundialmente e afeta cerca de 70.000 crianças e adultos, principalmente caucasianos<sup>(2,3)</sup>. O gene correspondente a essa patologia é o Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (CFTR). Esse gene, responsável por codificar um canal de cloreto regulando a quantidade e a composição das secreções pelas glândulas exócrinas, é expresso em muitos tecidos epiteliais do corpo, como vias aéreas, ductos de suor, ducto pancreático, intestino, árvore biliar e ducto deferente.

Na Fibrose Cística, então, ocorre a falha da funcionabilidade do gene CFTR, interrompendo a hidratação normal e o transporte da secreção de glândulas e possivelmente esse é o mecanismo pelo qual ocorre obstrução e/ou lesão tecidual em diversos sítios<sup>(1,4-6)</sup>.

A sintomatologia do indivíduo com FC é caracterizada inicialmente pelo suor salgado e polipose nasal recidivante, que ocorre em um quarto dos pacientes. Nesses indivíduos, também são evidenciados distúrbios relacionados ao trato respiratório e a insuficiência pancreática exócrina, como a sinusopatia crônica, tosse crônica, distensão abdominal, esteatorreia e baixo ganho de peso, devido à má absorção intestinal. Além disso, é comum os pacientes homens portadores de FC possuírem uma puberdade tardia e infertilidade. Os eventos mais graves envolvem aumento da tosse, taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia e perda de peso e em estágios mais avançados insuficiência respiratória e cardíaca<sup>(7)</sup>.

O diagnóstico da FC, por sua vez, é realizado através do quadro clínico e da detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou por meio da identificação de mutações específicas da doença<sup>(7)</sup>.

Nas últimas décadas, os pacientes portadores de FC têm aumentado a sua sobrevivência. Entre 1985 e 1999, a mortalidade caiu 61% nas idades de 2-5

anos, 70% entre 6-10 anos e 45% entre 11-15 anos. Entretanto, para pacientes acima de 15 anos, as taxas de mortalidade melhoraram minimamente. Os motivos que contribuem para a melhora da sobrevida desde 1985 são muitos, dentre eles estão a introdução de novas terapias e o manejo nutricional adequado. Além disso, questões socioeconômicas, fatores ambientais, genéticos e microbiológicos podem modificar o curso da doença<sup>(8)</sup>. Entretanto, ainda há uma grande heterogeneidade no acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos para os pacientes acometidos pela FC, principalmente em países em desenvolvimento<sup>(9)</sup>.

No ambiente hospitalar, a mortalidade de pacientes com FC está predominantemente relacionada a complicações respiratórias, hepáticas e desnutrição<sup>(10)</sup>. Apesar do desenvolvimento genético e clínico, além do acesso a terapias inovadoras, aproximadamente metade dos pacientes sobrevive até os 30 anos de vida<sup>(1,11)</sup>.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Sendo assim, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. Esta revisão foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob número de registro CRD42020190302, e seguiu também as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

### **Estratégia de busca**

A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônica PubMed, *Web of Science*, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) utilizando-se os descritores: “*cystic fibrosis*”, “*cystic fibrosis*” e “*biomarkers*”, “*cystic fibrosis*” e “*mortality*” e, por fim, “*cystic fibrosis*” e “*mortality*” e “*biomarkers*”, de acordo com os termos do Descritores em Ciências de Saúde (DeCS).

Inicialmente, por meio do descritor “*cystic fibrosis*”, no PubMed, foram encontrados 35.067 resultados. Em relação a combinação dos descritores: “*cystic fibrosis*” e “*biomarkers*” e “*cystic fibrosis*” e “*mortality*” foram encontrados, respectivamente, os seguintes resultados: 1.570 e 2.686 artigos. A última busca a partir de “*cystic fibrosis*” e “*mortality*” e “*biomarkers*” resultou em 93 artigos.

A busca de dados na base *Web of Science* foi feita através do Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e seguiu os mesmos passos. Com o termo “*cystic fibrosis*” foram encontrados 81.359 resultados, “*cystic fibrosis*” e “*mortality*” e “*cystic fibrosis*” e “*biomarkers*” resultaram, respectivamente, em 14.711 e 5.042 achados. Por fim, “*cystic fibrosis*” e “*mortality*” e “*biomarkers*” resultou em 1.959 artigos. Usamos também os seguintes filtros para refinar a busca: *biomarkers* e *biomarker*, *cystic fibrosis*, *medicine*, *humans* e excluímos os estudos feitos em animais e as revisões sistemáticas. Além disso, foram incluídos apenas os arquivos com texto completo. Sendo assim, restaram 46 artigos para análise posterior.

Foi realizada também uma busca na LILACS e na SciELO utilizando os mesmos DeCS acima, mas a busca não gerou resultados.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos todos os estudos clínicos randomizados ou não, com texto completo disponível e realizados em seres humanos. Foram excluídos os artigos de revisão, estudos que tratavam de outras doenças primordialmente ou não publicados na íntegra, além de estudos com baixa qualidade metodológica.

Três pesquisadores independentes participaram da seleção dos estudos, que foi dividida em 3 etapas: (1) leitura dos títulos, (2) leitura dos resumos dos artigos e (3) avaliação dos artigos completos. Cada pesquisador realizou a leitura integral dos artigos que respeitaram os critérios expostos anteriormente, sendo selecionados apenas os compatíveis com os critérios propostos para esta revisão sistemática. Neste estudo não houve discordância entre os pesquisadores.

## **Extração de dados**

Utilizou-se um formulário padronizado para a coleta de dados, em busca das seguintes características de cada estudo: título, autores, ano de publicação, palavras-chave/descriptores, origem geográfica, objetivo, tipo de estudo, métodos, marcadores estudados, resultados principais e conclusões.

Para garantir a precisão, quatro pesquisadores realizaram esse processo de coleta de dados independentemente. As discrepâncias de dados foram resolvidas através de dois pesquisadores independentes e da consulta aos artigos originais.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Descrição dos estudos selecionados**

A presente revisão sistemática reuniu 139 estudos pela estratégia de busca traçada nos bancos eletrônicos. Desses, foram excluídos 3 por estarem duplicados entre as bases de dados, 71 foram excluídos por se tratar de resumos, revisões sistemáticas ou outros estudos que se distanciaram do tema proposto. Foram incluídos 65 estudos clínicos para análise na íntegra, dos quais 40 foram tidos como não elegíveis. Ao final, foram incluídos 25 estudos para análise completa nesta revisão (Fluoxograma 1).

A maioria dos estudos (n=25) era longitudinal e 2 eram estudos transversais. De acordo com a análise, 16 artigos eram estudos de coorte, 7 eram de caso-controle. Além disso, 15 estudos tratavam-se de análise prospectiva, enquanto 8 eram uma análise retrospectiva.

Conforme observado no quadro 1, a maioria dos estudos (n=13) teve origem na Europa, sendo o Reino Unido o local de estudo mais frequente (n=5), seguido da França (n=2). A América do Norte também realizou estudos sobre Fibrose Cística (n=11); e os Estados Unidos da América (EUA) foi o país que mais contribuiu para esse número (n=10). Igualmente, a Austrália, localizada na

Oceania, estudou sobre o tema (n=2). Não houve nenhum estudo relatado na Ásia, América Central, América do Sul ou África.

### **Avaliação e qualidade dos estudos selecionados**

A qualidade dos estudos longitudinais e o risco potencial de viés foram acessados por duas escalas; uma para estudos de coorte e caso-controle e outra para os demais. A escala de avaliação da qualidade de *Newcastle-Ottawa* (quadro 2) foi utilizada para os estudos de coorte e caso-controle. Nesse caso, cada artigo recebeu uma pontuação em número de estrelas sob três perspectivas: (a) seleção (máximo, 4 estrelas); (b) comparabilidade (máximo, 2 estrelas); e (c) exposição/resultado (máximo de 3 estrelas). Assim, no processamento da análise da qualidade do artigo, um máximo de 9 estrelas pode ser obtido. Dessa maneira, foi criada uma classificação de qualidade do artigo: 8-9 estrelas = excelente; 6-7 estrelas = bom; 4-5 estrelas = regular; 0-3 estrelas = ruim. A avaliação da qualidade do artigo foi realizada de forma independente por três autores e qualquer desacordo foi resolvido consultando um quarto autor. Os demais estudos foram avaliados por meio da escala de *Loney* 1998 (quadro 3). Essa escala é dividida em três seções com oito quesitos ao total, com pontuação final variando entre 0 e 8 pontos. Os itens são: 1. Uso de amostra aleatória ou censo; 2. Uso de base amostral adequada; 3. Uso de tamanho amostral adequado; 4. Uso de critérios objetivos, adequados e padronizados para medir o desfecho de saúde; 5. Método adequado para mensurar o desfecho; 6. Taxa de resposta adequada; 7. Relato dos resultados com intervalos de confiança e detalhamento por subgrupo; 8. Descrição do perfil dos participantes incluídos.

Os quadros 2 e 3 mostram os escores de qualidade dos estudos, avaliando o risco de viés. Vinte estudos foram considerados de excelente qualidade e dois de boa qualidade pela escala de avaliação da qualidade de *Newcastle-Ottawa*. Dois outros estudos tiveram a qualidade metodológica avaliada como favorável através da escala *Loney* 1998, com média 7.

Os dados referentes aos resultados dos estudos, incluídos nessa revisão, estão descritos abaixo (quadro 1). Verificou-se que os principais desfechos observados nessa revisão estavam relacionados a identificação precoce de marcadores que predizem exacerbações que, através disso, reduzem a mortalidade de pacientes acometidos pela FC. As principais exacerbações vistas foram pulmonares e hepáticas.

A análise de dados foi realizada de forma descritiva e qualitativa e está demonstrada através de fluxogramas e quadros.

## **Resultados da análise qualitativa**

### **Bioimagem**

O estudo analisado (15) avaliou a viabilidade da ressonância magnética multivolume sem contraste para detectar e quantificar as anormalidades da ventilação regional da Doença Pulmonar por Fibrose Cística, com foco na relação estrutura-função. Obteve-se como resultados que os mapas das diferenças expiratório-inspiratórias na intensidade do sinal de Ressonância Magnética ( $\Delta 1H-RM$ ) foram sensíveis à heterogeneidade da ventilação relacionada à dependência da gravidade no pulmão saudável e ao comprometimento da ventilação na doença pulmonar com FC. A  $\Delta 1H-RM$  foi maior em regiões saudáveis (mediana de 15%) em comparação com regiões com bronquiectasias, aprisionamento e consolidação de ar e segmentos alimentados por vias aéreas com espessamento da parede brônquica. Houve uma alta correlação entre os mapas de ventilação feitos por Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética.

### **Índices antropométricos**

Um estudo (16) testou a hipótese de que o aumento do IMC (Índice de Massa Corporal), da altura e do nível de creatinina como um biomarcador para a massa muscular magra estão associados a uma mortalidade mais baixa e se as diferenças nessas medidas podem contribuir para as diferenças sexuais na sobrevivência na fibrose cística. As chances de morte eram maiores entre

pacientes no quintil mais baixo de creatinina sérica em comparação com o restante do estudo população. Aumento da altura e maior IMC também foram associados com menor risco de morte.

### **Estado nutricional**

Outro estudo (29) buscou determinar o estado nutricional e os níveis séricos de adipocitocinas e citocinas inflamatórias em pacientes com bronquiectasias de qualquer etiologia e sua relação com parâmetros respiratórios. Noventa e três pacientes clinicamente estáveis foram recrutados, 43 com fibrose cística, 31 com bronquiectasia de fibrose não cística e 19 com bronquiectasia relacionada ao CFTR. A depleção de massa livre de gordura esteve presente em 31% dos pacientes, sem diferenças de acordo com as bronquiectasias. Os níveis de adiponectina foram maiores em pacientes com depleção de massa livre de gordura. Correlações foram encontradas entre citocinas inflamatórias, como a IL-6, e exacerbações, broncorreia e volume expiratório forçado em 1 segundo e escore de *Bhalla*. Pacientes com problemas respiratórios maiores, com maior gravidade de doença, desnutrição e diabetes apresentaram níveis significativamente mais altos de IL-6 (Interleucina-6).

### **Genética**

Sete estudos tratavam de genes. Um deles (12) testou se um painel de 10 genes medidos do sangue total pode identificar coortes de pacientes com risco aumentado de morbidade e mortalidade. Quatro grupos moleculares foram analisados para detectar diferenças no volume expiratório forçado em 1 segundo, proteína C reativa, retorno ao volume expiratório forçado de base em 1 segundo após o tratamento, tempo para a próxima exacerbação e tempo para eventos de morbidade ou mortalidade (definidos como referência de transplante pulmonar, admissão na unidade de cuidados intensivos por insuficiência respiratória ou morte). O agrupamento baseado na expressão genética discriminou entre grupos de doentes com diferenças significativas no volume expiratório forçado em 1 segundo, frequência de admissão e morbidade e mortalidade global. Em 5 anos, todos os indivíduos do agregado 1 (risco muito

baixo) estavam vivos e bem, enquanto 90% dos indivíduos do agregado 4 (risco elevado) tinham sofrido um evento importante ( $P=0,0001$ ). Na análise multivariável, a capacidade da expressão genética para prever resultados clínicos permaneceu significativa, apesar do ajustamento para volume expiratório forçado em 1 segundo, sexo e frequência de admissão. A robustez do agrupamento de genes para categorizar adequadamente os pacientes em termos de características clínicas e resultados clínicos a curto e longo prazo, permaneceu consistente, mesmo quando se acrescentou uma população secundária com resultados clínicos significativamente diferentes.

Outros três estudos (18, 22 e 25) discorreram sobre microRNAs (Mirs). Um desses estudos percebeu que os níveis de Mirs são significativamente elevados em macrófagos, mas não em neutrófilos de pacientes com FC. Células imunes inatas, como macrófagos de pacientes com FC expressaram altos níveis do grupo Mirc1/Mir17-92 e estavam associados com atividade autofágica fraca. Além disso, a expressão do grupo Mirc1/Mir17-92 foi detectada em níveis baixos em amostras de plasma de FC e de não-FC com significativa diferença. As amostras de plasma não demonstraram diferenças substanciais entre indivíduos com FC e não-FC, já as amostras de escarro exibiram altos níveis de grupo Mirc1/Mir17-92 e estão associados com uma atividade autofágica fraca. Já a outra pesquisa buscou identificar um sinal de microRNA que foi significativamente elevado em pacientes com lesão hepática na Doença Hepática associada a FC (CFLD) versus pacientes com FC, mas sem Doença Hepática (CFnoLD) e controles. MicroRNA-25 e microRNA-21 foram elevados em pacientes com CFnoLD.

O penúltimo estudo (27) buscou avaliar a associação da gravidade da doença pulmonar com a variante AGER -429 (T/C), Codificador para Receptores de Produtos da Glicação Avançada (RAGE), um membro da família das imunoglobulinas do receptor de superfície celular. O RAGE é expresso em quase todos os tecidos, embora os níveis mais elevados sejam encontrados nas células epiteliais alveolares respiratórias do tipo I. O alelo menor do AGER -429 (C) foi associado à pior função pulmonar ( $p=0,03$ ). In vitro, a atividade do promotor foi

maior nas células transfectadas com AGER -429 (C) em comparação às células transfectadas com o alelo AGER -429 (T). O AGER parece ser um gene modificador da gravidade da doença pulmonar na FC e pode ser um biomarcador da inflamação das vias aéreas da FC. A variante AGER -429C do promotor funcional está associada a um aumento da expressão de RAGE que pode levar a um aumento da inflamação pulmonar e a uma doença pulmonar mais grave.

Os antígenos oncofetais séricos CA-19-9 e CA-125 também foram analisados. O estudo (32) buscou testar se esses antígenos podem servir como marcadores para a gravidade da doença pulmonar e gastrointestinal na FC. Pacientes com mutações graves tiveram níveis séricos significativamente aumentados de CA-125, indicando uma associação com um fenótipo de FC mais grave. Isso foi ainda apoiado pela associação com função pulmonar, colonização pulmonar crônica de *Pseudomonas aeruginosa* e insuficiência pancreática. Nenhuma malignidade gastrointestinal foi encontrada nos pacientes, apesar dos valores muito altos de CA-19-9 em alguns pacientes. Durante um acompanhamento de 5 anos, os níveis séricos muito elevados de CA-19-9 diminuíram junto com a melhor do estado geral dos pacientes.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Cinco estudos abordaram *Pseudomonas aeruginosa*; um deles (13) analisou os títulos séricos das Imunoglobulinas (Ig) IgG e IgA em relação a *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC estáveis. IgG e IL-6 correlacionaram-se positivamente com a mortalidade. Análises multivariadas demonstraram que, após o ajuste para o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a IgG não foi independentemente relacionada à mortalidade. Foi observada relação entre IgG e IL-6, TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral Alfa) e TNF-r1 (Receptor 1 do Fator de Necrose Tumoral) em contraste os títulos de IgA foram relacionados a IL-8 (Interleucina-8), catepsina S e catepsina B.

Um outro estudo (21) buscou identificar candidatos a biomarcadores de *Pseudomonas aeruginosa* na microbiota das vias aéreas. *Porphyromonas* (bactéria gram-negativa), principalmente *Porphyromonas catoniae*, foi considerada um

espécime único (única representativo da série), enriquecido em pacientes não infectados por *P. aeruginosa*. Em pacientes que se tornaram positivos para *P. aeruginosa*, *P. catoniae* diminuiu significativamente antes da aquisição de *P. aeruginosa*. 40,7% dos pacientes sem *P. catoniae* desenvolveram uma infecção por *P. aeruginosa* após 3 meses, enquanto apenas 24% dos pacientes positivos para *P. catoniae* desenvolveram a infecção.

Um terceiro estudo (26) comparou o BPI-ANCA (Contra Grânulo de Neutrófilos BPI) com a sorologia de *P. aeruginosa* em relação ao comprometimento da função pulmonar, predição de resultado, detecção de colonização crônica por *P. aeruginosa* e previsão de futura colonização. O BPI-ANCA apresentou a maior correlação com comprometimento da função pulmonar ( $r=0,44$ ). O BPI-ANCA se correlacionou melhor com o comprometimento da função pulmonar e com o prognóstico a longo prazo do que a sorologia anti-*P. aeruginosa* e tem capacidade semelhante para identificar pacientes com *P. aeruginosa* crônica.

O penúltimo estudo (30) explorou a natureza dos glicanos reconhecidos por um alginato mucoide estável, produtor da cepa *P. aeruginosa* 8830 e buscou compreender o papel dessa bactéria na patogênese da FC. O exame de interação específica do alginato mucoide estável com um conjunto definido de glicoconjugados, demonstrou que as bactérias reconhecem fortemente *Sialyl-Lewis* (cluster de diferenciação 15s ou antígeno embrionário 1 de estágio específico) x -DPPE e menos glicanos contendo fortemente fucose e ácido siálico. *Sialyl-Lewis* x é um determinante comum encontrado nas mucinas das vias aéreas de pacientes com FC. Interessantemente, a cepa 8830 se ligou bem a asialo-GM1, mas as bactérias não se ligam a vários outros glicoesfingolipídeos, incluindo gangliosidose GM1, GM2, asialo-GM2 e sulfatida. O exame também demonstrou a habilidade da *P. aeruginosa* para reconhecer o glicoesfingolipídeo asialo-GM1, um provável componente das jangadas lipídicas, que pode ser importante na ligação bacteriana e entrada em células epiteliais. Assim, a adesão por Pa8830-GFP (Proteína Fluorescente Verde) é altamente específica e, em

relação ao *Sialyl-Lewis x*, a ligação é para glicanos específicos determinantes, conhecidos por ocorrerem nas mucinas das vias aéreas.

Por sua vez, o último estudo (31) avaliou a significância prognóstica do mucoide e isolados não mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* (muPs e não muPs) do escarro de pacientes com FC. Foi encontrado uma forte relação entre os identificadores de *P. aeruginosa* mucóide na expectoração em algum momento durante o período de recrutamento de 1 ano e mortalidade durante os 8 anos subsequentes. O isolamento de *P. aeruginosa* não mucoide não foi um preditor de aumento da mortalidade.

### **Hipoxemia noturna associada a baixa tolerância a glicose e níveis de marcadores inflamatórios**

Um estudo (28) buscou avaliar se episódios recorrentes de hipoxemia durante o sono e perturbações estariam associados a pior tolerância à glicose em pacientes com FC, bem como a aumento de biomarcadores de inflamação sistêmica.

24 indivíduos foram submetidos a testes de tolerância à glicose, dos quais 29% tiveram tolerância à glicose prejudicada e 4% tiveram diabetes. A saturação média de oxigênio noturno correlaciona-se negativamente com a curva estimada de glicose a 120 min. Correlações parciais e modelos de regressão, incluindo idade, índice de massa corporal, saturação noturna e função pulmonar indicaram que a saturação noturna representou a maior parte do poder preditivo para a curva estimada de glicose.

### **Liberação de DTPA (Ácido Dietileno Triamino Pentacético) para detectar alterações na absorção de líquidos das vias aéreas**

Um artigo (34) buscou investigar se a depuração de um radiomarcador, o DTPA, pode ser usada para detectar alterações na absorção de líquidos das vias aéreas, pois a hiper absorção de líquido nas vias aéreas é um elo fisiopatológico fundamental entre as mutações genéticas de FC e o desenvolvimento de doenças pulmonares.

A taxa de absorção de DTPA encontrou-se aumentada nas culturas de células epiteliais de pulmões de fibrose cística. Além disso, a absorção de DTPA aumentou de forma dose-dependente após a adição do manitol basolateral, que foi usado para criar gradientes osmóticos que favorecem a absorção líquida. Por outro lado, o manitol apical, uma terapia candidata, atrasou a absorção de DTPA nas culturas com FC.

### **Avaliação de marcadores inflamatórios locais e sistêmicos e sua relação com a colonização da *Burkholderia cenocepacia* (Bc)**

Um estudo (36) buscou avaliar a resposta inflamatória local e sistêmica na FC medindo relações entre expectoração, sangue, urina e marcadores inflamatórios. Também foi investigado se a variação nesses marcadores estava relacionada com a colonização por Bc e se eles eram preditores de sobrevivência após 1 ano. Trinta e nove pacientes com FC estáveis, sendo 10 infectados com Bc, foram estudados.

Este estudo demonstra a repetibilidade de marcadores clínicos e inflamatórios em uma população de pacientes estáveis com FC e enfatiza a discordância entre um processo inflamatório local e sistêmico. Diferenças entre pacientes com Bc e aqueles que nunca haviam isolado Bc foram avaliados. Os pacientes infectados com Bc tinham níveis significativamente mais elevados de pNEC (Complexos de Elastase de Neutrófilos Plasmáticos) e sNEC (Complexos de Elastase de Neutrófilos), além de maior VEF (Volume Expiratório Forçado).

A sobrevivência também foi avaliada, cinco mortes foram relatadas, com quatro delas pacientes infectados com Bc. FEV 1 (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo), FVC (Capacidade Vital Forçada) e a saturação de oxigênio foram significativamente menores nos pacientes que posteriormente morreram.

### **Alterações nas mucinas traqueais e salivares como mecanismo de agravamento da Fibrose Cística**

Um estudo (35) estimou que as mudanças na glicolização de mucinas traqueais, como MUC5B e MUC7 poderiam aumentar o risco de doença

pulmonar em pacientes com FC. No entanto, em decorrência da impossibilidade de coleta, cadeias de açúcares em mucinas salivares MG1 e MG2 foram avaliadas e associadas ao desenvolvimento da doença. Ao todo, proteínas salivares ductais ou de boca inteira de 20 pacientes com FC com a mutação  $\Delta F-508$  CFTR foram coletadas e analisadas. Ambos os conjuntos de resultados indicam que a FC está associada com distúrbios na decoração dessas mucinas com os açúcares, produzindo mudanças que promovem a formação de epítomos reconhecido por bactérias respiratórias podendo, portanto, indicar um desenvolvimento crítico da doença.

### **Alterações de VHS (Velocidade de Hemossedimentação), PCR (Proteína C Reativa) e Imunoglobulina G (IgG) durante exacerbações pulmonares**

Um estudo (14) registrou 28 exacerbações pulmonares agudas de fibrose cística. VHS e PCR aumentaram significativamente durante a exacerbação ( $p < 0,01$  para ambos). A procalcitonina não aumentou durante as exacerbações. As elevações da linha de base na VHS e na PCR aumentaram o risco de exacerbação (RR=2,3 e 4,5, respectivamente).

Além disso, outro artigo (33) confirma que os níveis séricos de IgG e PCR avaliados nos pacientes portadores de FC são marcadores de gravidade da doença pulmonar, conforme definido pelo percentual previsto de VEF1, consolidando estes marcadores como úteis na avaliação do estágio clínico e também de resposta as terapias.

### **Marcadores de doença hepática por fibrose cística**

Um artigo (19) comparou os critérios convencionais para o diagnóstico de Doença Hepática por Fibrose Cística com os novos critérios, que incluiu biomarcadores não invasivos. Para isso, analisou 62 pacientes com Fibrose Cística por cerca de 33 meses e mostrou que os novos critérios foram capazes de identificar 17,7% a mais de pacientes com Doença Hepática por Fibrose Cística em comparação aos critérios convencionais. 16 pacientes (25,8%)

atenderam aos critérios convencionais, enquanto 27 (43,5%) atenderam aos novos critérios.

Desses 27 que cumpriram os novos critérios, 24 tinham pelo menos um biomarcador positivo (6 tinham Elastografia transitória positiva, 7 tinham Transaminases Hepáticas, 6 cumpriram ambos, 2 possuíam Índice de Aspartato Aminotransferase para plaquetas e 3 Índice de Aspartato Aminotransferase para plaquetas e Elastografia Transitória). Treze (48,1%) apresentavam doença hepática/cirrose difusa pelos novos critérios e todos possuíam pelo menos um parâmetro adicional, classificando-os como Doença Hepática por Fibrose Cística. Dos 14 (51,8%) com doença hepática não difusa, 64,3%, 14,3% e 21,4% possuíam 2, 3 e 4 das modalidades necessárias incorporadas nos novos critérios, respectivamente, confirmando sua classificação como Doença Hepática por Fibrose Cística. Elastografia transitória foi 100% específica para Doença Hepática por Fibrose Cística e sensibilidade moderada.

### **Proteínas Plasmáticas como novos biomarcadores**

No artigo (20) que aborda a descoberta de novos biomarcadores de proteína plasmática para prever exacerbações pulmonares, a espectrometria de massa de monitoramento de reação múltipla (MRM-MS) foi usada para medir 117 peptídeos (79 proteínas) do plasma. As proteínas plasmáticas com abundância diferencial entre os indivíduos que desenvolveram e não desenvolveram uma exacerbação iminente foram analisadas e as proteínas com diferença de dobra  $>1,5$  entre os grupos foram incluídas em um modelo classificador MRM-MS para prever exacerbações iminentes. As características de desempenho foram comparadas com preditores clínicos e potenciais biomarcadores de proteína plasmática.

Seis proteínas foram incluídas no painel final da reação múltipla de proteínas de monitoramento por espectrometria de massa (MRM-MS). A área sob a curva (AUC) para a previsão de exacerbações iminentes foi maior para o painel de proteínas MRM-MS (AUC 0,74) em comparação com VEF1% previsto

(AUC 0,55) e o principal potencial biomarcador de proteínas plasmáticas, incluindo proteína C reativa (AUC 0,61) e IL-6 (AUC 0,60).

Já o estudo (24) que objetivava examinar a associação entre MMP-9 (metaloproteinase de matriz) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) a parâmetros prognósticos na FC, mostrou que prospectivamente, em indivíduos com FC, a atividade plasmática da MMP-9 foi inversamente proporcional a taxa do VEF-1. TIMP-1 plasmático foi inversamente associado à mortalidade. Usando MRM-MS, um painel de seis proteínas medido a partir do plasma, foi possível distinguir indivíduos com e sem exacerbação iminente.

Em comparação, um outro trabalho (25) também voltado para a identificação de novos biomarcadores experimentais mostrou que adultos e crianças com doença pulmonar por FC moderada a grave exibiram um aumento significativo da expressão sérica das seguintes proteínas plasmáticas: MMP-8, MMP-9, YKL-40 e TIMP-1. MMP-8, MMP-9 e YKL-40 aumentaram significativamente em pacientes adultos com exacerbação pulmonar por FC em comparação com pacientes sem sinais de insuficiência respiratória. Os níveis séricos de MMP-8, MMP-9, YKL-40 e TIMP-1 não foram afetados pela presença ou ausência de doença hepática por FC ou insuficiência pancreática.

### **Cultura do escarro em pacientes com FC**

O artigo (23) que buscava investigar a contribuição do proteoma global de todos os tipos de células nas proporções que ocorrem naturalmente no escarro de indivíduos com FC, mostrou que as proteínas diferencialmente abundantes estão relacionadas a pequena atividade da GTPase da família Rho (família de pequenas proteínas G sinalizadoras), ao movimento/ativação de células imunes, a geração de espécies reativas de oxigênio e a desregulação da morte e proliferação celular. A quebra da composição identificou alta abundância de proteínas previamente associadas a armadilhas neutrófilos-extracelulares. Além disso, correlações negativas com a função pulmonar foram detectadas para 17 proteínas.

## Lavado broncoalveolar

Um outro estudo (17) teve como objetivo identificar biomarcadores voláteis de amostras de lavado broncoalveolar (LBA) que podem orientar o desenvolvimento de biomarcadores de respiração para a identificação de patógenos. Usando nove moléculas voláteis, diferenciou-se *P. aeruginosa*-positiva (n = 7) de *P. aeruginosa*-negativa (n = 53). Foi possível discriminar *S. aureus*-positivo (n = 15) de *S. aureus*-negativo (n = 45).

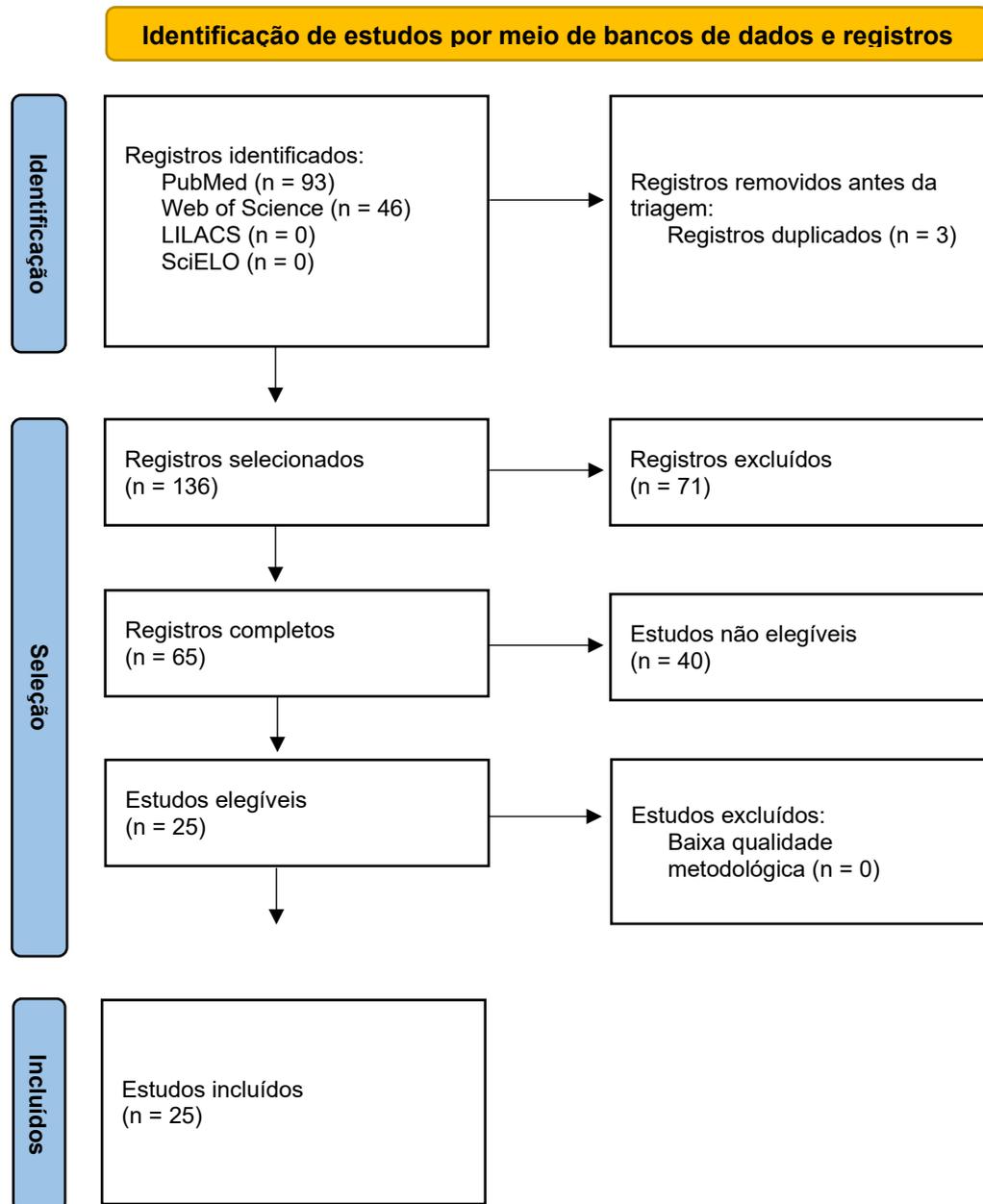
## CONCLUSÃO

Durante as últimas décadas, a expectativa de vida dos pacientes com FC aumentou substancialmente devido ao tratamento respiratório, combate a infecção e terapia nutricional. Além disso, terapias inovadoras com Lumacaftor em combinação com Ivacaftor também foram desenvolvidas para tratar homozigotos para a mutação do DF508. A partir desse aumento da idade média de sobrevivência, comorbidades além das respiratórias emergiram, como, por exemplo, a doença hepática da fibrose cística (CFLD), terceira causa mais comum de mortalidade. Geralmente, a biópsia é o padrão-ouro para diagnóstico de doenças hepáticas, mas esse método foi considerado inconsistente no diagnóstico de CFLD, devido ao padrão irregular da doença e a natureza invasiva do procedimento. Por isso, o estudo de algumas modalidades, além da histologia, como exame físico, testes bioquímicos e de imagens são importantes para auxiliar no manejo da FC. A definição desses biomarcadores poderá auxiliar na conduta médica e aumentar a sobrevida desses pacientes.

## Financiamento

Trabalho financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb, <http://www.fapesb.ba.gov.br>), bolsa nº. APR3410/2019.

Fluxograma 1.



**Quadro 1.**

Classificação dos estudos e Biomarcadores apresentados

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Biomarcadores</b>
(12)	EUA	2018	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	CD36, CD64, CD163, Toll-like receptor 2 (TLR2), plexina D1 (PLXND1), antígeno associado ao carcinoma hepatocelular 112 (HCA112), heparanase (HPSE), domínio desintegrina e metaloproteinase 9 (ADAM9), versican (CSPG2), e IL-32 isoforma a (IL-32A).
(13)	Reino Unido	2014	Coorte, Retrospectivo, Longitudinal	Il-6; IL-8; TNF $\alpha$ ; TNFR1; HNE (Elastase de Neutrófilos Humanos); CAT S (Catepsina S); CAT B (Catepsina B).
(14)	EUA	2018	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	VHS, PCR, PCT
(15)	Itália; EUA	2018	Caso-controle, Retrospectivo, Longitudinal	Ressonância magnética multicêntrica sem contraste
(16)	Reino Unido	2012	Coorte, Retrospectivo, Longitudinal	IMC, altura e do nível sérico de creatinina.
(17)	EUA	2018	Caso-controle, Prospectivo, Longitudinal	Moléculas voláteis presentes em amostra de fluido broncoalveolar
(18)	Austrália	2015	Caso-controle, Retrospectivo, Longitudinal	miR-122; miR-21; miR-25; miR-210; miR-148a; miR-19a; miR-22.
(19)	Grécia	2018	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	AST; ALT; ALP; GGT; INR; índice FIB-4 (índice de fibrose); AAR (índice AST/ALT); APRI (índice AST/plaquetas); elastografia transitória.
(20)	Canadá	2016	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	PCR (proteína C reativa), IL-6 (interleucina 6), NEAPC (complexo antiproteinase de neutrófilos elastase), CD14 solúvel, MPO (mieloperoxidase).
(21)	França	2019	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	Porphyromas ( <i>P. catoniae</i> )
(22)	EUA	2018	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	MicroRNAs (mir17, mir18, mir19a, mir19b, mir20a, mir92a)
(23)	Reino Unido	2017	Coorte, Retrospectivo, Longitudinal	Proteoma global de todos os tipos celulares
(24)	Reino Unido	2014	Caso-controle, Prospectivo, Longitudinal	MMP-9 e TIMPs

(25)	Alemanha	2014	Coorte, Retrospectivo, Longitudinal	MMP-1, -2, -8, -9, -13, TIMP-1, TIMP-2, YKL-40, ácido hialurônico, o peptídeo procolágeno III.
(26)	Suécia	2015	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	BPI-ANCA (anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo contra o BPI).
(27)	França	2012	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	AGER -429T/C
(28)	EUA	2011	Caso-controle, Retrospectivo, Longitudinal	Tolerância a glicose e Saturação noturna.
(29)	Espanha	2012	Caso-controle, Prospectivo, Longitudinal	Parâmetros antropométricos, dieta, dinamometria da pressão manual, níveis de leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral, proteína C reativa e parâmetros respiratórios (valores clínicos, radiológicos e espirométricos).
(30)	EUA	2007	Transversal	Pa8830-GFP
(31)	Austrália	1992	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	Pseudomonas Aeruginosa mucoide e não mucoide
(32)	Suécia	2003	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	Antígenos oncofetais séricos CA 19-9 e CA 125
(33)	EUA	2007	Coorte, Retrospectiva, Longitudinal	Genótipo CFTR, volume expiratório forçado predito percentual em 1 seg (VEF1), proteína C reativa (CRP), IgE e IgG séricas, alfa1-antitripsina, contagem total de leucócitos e neutrófilos e percentual de neutrófilos.
(34)	EUA	2012	Transversal	Depuração do ácido dietilenotriamina pentacético (DTPA)
(35)	EUA	2001	Caso-controle, Prospectivo, Longitudinal	Glicosilação terminal das mucinas MUC5B e MUC7 com ácido siálico e fucose.
(36)	Reino Unido, Dinamarca, Grécia	2001	Coorte, Prospectivo, Longitudinal	Frequência cardíaca (batimentos por minuto), saturação de oxigênio (SaO2) usando um oxímetro de pulso e FEV 1, FVC e VC em litros usando um espirômetro Vitalograph. Exames de sangue venoso incluídos, hemograma(WBC), células polimorfonucleares (PMN), C-reativaProteína (CRP) e elastase de neutrófilos plasmáticos/AATcomplexos (pNEC). Amostras de escarro foram obtidas para elastase de neutrófilos (NE), elastase de neutrófilos / AAT complexos (sNEC), interleucina-8 (IL-8), mieloperoxidase(MPO) e receptor 1 de TNF solúvel (sTNFr).

**Quadro 2.**

Avaliação da Qualidade dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática por Newcastle Ottawa Scale

Autor	Seleção	Seleção	Seleção	Seleção	Comparabilidade	Comparabilidade	Resultado	Resultado	Resultado	Score
	1	2	3	4	5A	5B	6	7	8	
(12)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(13)	*	*			*		*	*	*	6
(14)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(15)	*	*	*	*	*	*		*	*	8
(16)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(17)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(18)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(19)	*	*		*	*	*	*	*	*	8
(20)	*	*		*	*		*	*	*	7
(21)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(22)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(23)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(24)	*	*	*		*	*	*	*	*	8
(25)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(26)	*	*		*	*	*	*	*	*	8
(27)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(28)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(29)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(31)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(32)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(33)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(35)	*	*	*	*	*	*				6
(36)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9

**Quadro 3.**

Avaliação da Qualidade dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática por Loney 1998

<b>Título</b>	<b>Os métodos de estudos são válidos?</b>	<b>Qual a interpretação dos resultados?</b>	<b>Qual a aplicabilidade dos resultados?</b>	<b>SCORE</b>
(30)	*****	*	*	7
(34)	*****	*	*	7

## REFERÊNCIAS

- Davis PB. **Cystic Fibrosis Since 1938**. Am J Respir Crit Care Med. março de 2006;173(5):475–82.
- Athanazio RA, Silva Filho LVR da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, *et al.* **Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis**. J Bras Pneumol. junho de 2017;43(3):219–45.
- About Cystic Fibrosis | CF Foundation [Internet]. [citado 25 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>
- Dinwiddie R. **Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis**. Respir Int Rev Thorac Dis. 2000;67(1):3–8.
- McAuley DF, Elborn JS. **Cystic fibrosis: basic science**. Paediatr Respir Rev. junho de 2000;1(2):93–100.
- Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. **Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis**. **Cochrane Database Syst Rev**. 26 de março de 2015;(3):CD009841.
- Protocolos\_clinicos\_diretrizes\_terapeuticas\_v1.pdf [Internet]. [citado 25 de agosto de 2021]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_v1.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v1.pdf)
- Firmida M de C, Lopes AJ. **Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística**. :14.
- Goss CH, Rosenfeld M. **Update on cystic fibrosis epidemiology**. Curr Opin Pulm Med. novembro de 2004;10(6):510–4.
- Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, *et al.* **An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis**. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. julho de 2009;8(4):229–37.
- Ribeiro JD. **Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista**. :16.
- Saavedra MT, Quon BS, Faino A, Caceres SM, Poch KR, Sanders LA, *et al.* **Whole Blood Gene Expression Profiling Predicts Severe Morbidity and Mortality in Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study**. Ann Am Thorac Soc. maio de 2018;15(5):589–98.
- Moffitt KL, Martin SL, Jones AM, Webb AK, Cardwell C, Tunney MM, *et al.* **Inflammatory and immunological biomarkers are not related to survival in adults with Cystic Fibrosis**. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. janeiro de 2014;13(1):63–8.

Loh G, Ryaboy I, Skabelund A, French A. Procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. **Clin Respir J**. abril de 2018;12(4):1545–9.

Pennati F, Roach DJ, Clancy JP, Brody AS, Fleck RJ, Aliverti A, *et al*. Assessment of pulmonary structure-function relationships in young children and adolescents with cystic fibrosis by multivolume proton-MRI and CT. **J Magn Reson Imaging JMRI**. agosto de 2018;48(2):531–42.

Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. **Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis?** *Chest*. setembro de 2012;142(3):712–7.

Nasir M, Bean HD, Smolinska A, Rees CA, Zemanick ET, Hill JE. Volatile molecules from bronchoalveolar lavage fluid can “rule-in” *Pseudomonas aeruginosa* and “rule-out” *Staphylococcus aureus* infections in cystic fibrosis patients. **Sci Rep**. 16 de janeiro de 2018;8(1):826.

Cook NL, Pereira TN, Lewindon PJ, Shepherd RW, Ramm GA. Circulating microRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of liver disease in children with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. fevereiro de 2015;60(2):247–54.

Alexopoulou A, Pouriki S, Vasilieva L, Alexopoulos T, Filaditaki V, Gioka M, *et al*. Evaluation of noninvasive markers for the diagnosis of cystic fibrosis liver disease. **Scand J Gastroenterol**. dezembro de 2018;53(12):1547–52.

Quon BS, Dai DLY, Hollander Z, Ng RT, Tebbutt SJ, Man SFP, *et al*. **Discovery of novel plasma protein biomarkers to predict imminent cystic fibrosis pulmonary exacerbations using multiple reaction monitoring mass spectrometry**. *Thorax*. março de 2016;71(3):216–22.

Keravec M, Mounier J, Guilloux C-A, Fangous M-S, Mondot S, Vallet S, *et al*. **Porphyromonas, a potential predictive biomarker of Pseudomonas aeruginosa pulmonary infection in cystic fibrosis**. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000374.

Krause K, Kopp BT, Tazi MF, Caution K, Hamilton K, Badr A, *et al*. The expression of Mir1/Mir17-92 cluster in sputum samples correlates with pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients. **J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc**. julho de 2018;17(4):454–61.

Pattison SH, Gibson DS, Johnston E, Peacock S, Rivera K, Tunney MM, *et al*. Proteomic profile of cystic fibrosis sputum cells in adults chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. **Eur Respir J**. julho de 2017;50(1).

Devereux G, Steele S, Jagelman T, Fielding S, Muirhead R, Brady J, *et al*. **An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis**. **J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc**. setembro de 2014;13(5):557–63.

Rath T, Zwaschka L, Hage L, Kügler M, Menendez K, Naehrlich L, *et al.* Identification of neutrophil activation markers as novel surrogate markers of CF lung disease. **PloS One**. 2014;9(12):e115847.

Lindberg U, Carlsson M, Hellmark T, Segelmark M. BPI-ANCA Provides Additional Clinical Information to Anti-Pseudomonas Serology: Results from a Cohort of 117 Swedish Cystic Fibrosis Patients. **J Immunol Res**. 2015;2015:947934.

Beucher J, Boëlle P-Y, Busson P-F, Muselet-Charlier C, Clement A, Corvol H. AGER -429T/C is associated with an increased lung disease severity in cystic fibrosis. **PloS One**. 2012;7(7):e41913.

Suratwala D, Chan JSH, Kelly A, Meltzer LJ, Gallagher PR, Traylor J, *et al.* **Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis.** **Thorax**. julho de 2011;66(7):574–8.

Olveira G, Olveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, *et al.* **Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis.** **J Acad Nutr Diet**. dezembro de 2012;112(12):1999–2006.

Xia B, Sachdev GP, Cummings RD. **Pseudomonas aeruginosa mucoid strain 8830 binds glycans containing the sialyl-Lewis x epitope.** *Glycoconj J*. janeiro de 2007;24(1):87–95.

Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. março de 1992;12(3):158–61.

Gronowitz E, Pitkänen S, Kjellmer I, Heikinheimo M, Strandvik B. Association between serum oncofetal antigens CA 19-9 and CA 125 and clinical status in patients with cystic fibrosis. **Acta Paediatr Oslo Nor 1992**. novembro de 2003;92(11):1267–71.

Levy H, Kalish LA, Huntington I, Weller N, Gerard C, Silverman EK, *et al.* Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. março de 2007;42(3):256–62.

Corcoran T, Thomas K, Brown S, Myerburg M, Locke L, Pilewski J. Liquid hyper-absorption as a cause of increased DTPA clearance in the cystic fibrosis airway. **EJNMMI Res**. 2013;3(1):1–10.

Shori DK, Genter T, Hansen J, Koch C, Wyatt H, Kariyawasam HH, *et al.* Altered sialyl- and fucosyl-linkage on mucins in cystic fibrosis patients promotes formation of the sialyl-Lewis X determinant on salivary MUC-5B and MUC-7. **Pflugers Arch**. 2001;443 Suppl 1:S55-61.

Downey DG, Martin SL, Dempster M, Moore JE, Keogan MT, Starcher B, *et al.* The relationship of clinical and inflammatory markers to outcome in stable patients with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. março de 2007;42(3):216–20.

