



**FACULDADE FASIFE CUIABÁ- CPA
CURSO DE BIOMEDICINA**

INGRID FERREIRA DE SOUZA

FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA- REVISÃO DA LITERATURA

INGRID FERREIRA DE SOUZA

FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA- REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca avaliadora do departamento de biomedicina da faculdade Fasipe-Cpa como requisito para a obtenção do título de Biomedicina.

Orientador: Wdisson Cleber da Costa Fontes.

INGRID FERREIRA DE SOUZA

FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA- REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em :

Prof. Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes
Professor Orientadora

Prof. Esp. Michell Charles professor de
Biomedicina

Prof. Esp . Juliana Lobo De Santana professor
de Biomedicina

DEDICO,

Às pessoas mais queridas e importantes que fazem parte de minha vida: Meu filho, pais e amigos, que sempre apoiaram e confiaram na vitória de minhas realizações. Jamais mediram esforços para me ajudar e estimular em todos os meus planos. Foi com esse amparo e estímulos que consegui alcançar meus objetivos e outros que ainda almejo para o futuro.

Minha gratidão.

AGRADEÇO,

- Primeiramente, a Deus por ter me dado forças, sabedoria e persistência ao longo da minha trajetória, pois sem Ele não teria chegado aonde cheguei.
- A todos os meus professores por sempre oferecer o melhor de seus ensinamentos para minha formação.

EPÍGRAFE

“Através da busca da beleza nós moldamos o mundo como uma casa, e ao fazê-lo nós simplificamos nossas alegrias e encontramos consolo para nossas tristezas”.

Roger Scruton

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida dos pacientes com FC entre os anos de 1940- 2000.....	14
Figura 2. Localização do gene CFTR no cromossomo 7.....	15
Figura 3. Estrutura proposta da proteína CFTR.....	17
Figura 4. Imagem do teste do pezinho.....	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Análise e interpretação de dados	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Grau de obstrução respiratória (VEF1) apresentado na espirometria de acordo com a faixa etária dos pacientes avaliados pelo registro brasileiro de FC, 2018.....	18
Tabela 2: Manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com fibrose cística, à época do diagnóstico.....	20

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.	13
2.0 REVISÃO DE LITERATURA.	14
2.1 FIBROSE CÍSTICA E DADOS EPIDEMIOLÓGICO.	14
2.1.1 GENE CFTR.	15
2.2 PROTEÍNA CFTR.	16
3.0 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
3.1 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS	17
3.1.1 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS	19
4.0 DIAGNÓSTICO DA FC.	20
4.1 TESTE DO SUOR.	21
4.1.1 INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA (IP)	22
4.1.2 DETECÇÃO DE ENZIMAS NO SANGUE	23
4.1.3 TESTE DO PEZINHO	24
5.0 METODOLOGIA	25
6.0 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS	26
7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	3

RESUMO

A Fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva letal, cuja incidência varia de um para cada 2000 ou 3000 nascimentos em vários países de população caucasiana, sendo menos frequente em negros. É decorrente de controle ocorridas no gene regulador transmembranário íons da fibrose cística do inglês, cystic fibrosis transmembrane Conductance regulador, também chamado CFTR que codifica a proteína (de mesmo nome) responsável pelo transporte de através da membrana celular , estando envolvido na regulação de fluxo de Na⁺, Cl⁻, e água. A FC é uma doença hereditária cuja maior prevalência ocorre em indivíduos de etnia caucasiana, embora seja uma doença genética, em que o defeito básico acomete células de vários órgãos, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas na mesma intensidade. A estrutura de gene CFTR se assemelha a de uma série de outras proteínas de transporte de solutos e coloca o produto do gene FC na superfamília de proteínas ABC, onde tem por finalidade produzir proteínas transportadoras que regulam a atividade do cloreto, também chamadas de proteína CFTR.

A Proteína CFTR consiste em dois domínios de membrana, dois domínios de ligação de nucleotídeos, NBDs, e um domínio regulador, que controla a atividade do canal., Também chamada de canal de cloro, é sintetizada no núcleo, sofre maturação em organelas citoplasmáticas, fosforilação glicosilação, localizando-se na membrana apical das células. Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC é altamente sugerido pela presença de uma ou mais manifestações clínicas típicas da doença e em seguida, confirmado pela demonstração de concentração elevada de cloro no suor, onde são feitos testes de identificação como por exemplo o teste de suor, teste do pezinho, a mediação de enzimas do sangue e teste pancrêaticos para a identificação da mesma.- Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre a FC, destacando os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, além de destacar as barreiras no manejo dos pacientes.

Foi feita uma pesquisa do tipo bibliográfica por meio de uma revisão da literatura, onde tem por finalidade obter conclusões a partir de um tema de interesse através dos principais bancos de dados: Scielo, Pubmed, Google acadêmico, Lilacs, Journals , Portal regional da BVS, Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

Palavras-chave: Fibrose Cística, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is a lethal autosomal recessive disease, whose incidence varies from one in every 2000 or 3000 births in several countries with a Caucasian population, being less frequent in blacks. Cystic fibrosis transmembrane Conductance regulator, also called CFTR that encodes the protein (of the same name) responsible for the transport of through the cell membrane, being involved in the regulation of the flow of Na⁺, Cl⁻, and water. CF is a hereditary disease whose highest prevalence occurs in individuals of Caucasian ethnicity, although it is a genetic disease, in which the basic defect affects cells of various organs, not all individuals express clinical responses at the same intensity. The structure of the CFTR gene resembles that of a number of other solute transport proteins and places the CF gene product in the ABC protein superfamily, where it is intended to produce transport proteins that regulate chloride activity, also called the CFTR protein. .

The CFTR Protein consists of two membrane domains, two nucleotide binding domains, NBDs, and a regulatory domain, which controls channel activity., Also called the chloride channel, is synthesized in the nucleus, undergoes maturation in cytoplasmic organelles, phosphorylation glycosylation, located in the apical membrane of cells. In most cases, the diagnosis of CF is highly suggested by the presence of one or more typical clinical manifestations of the disease and then confirmed by the demonstration of elevated sweat chloride concentration, where identification tests are performed, such as the sweat test. sweat, heel prick test, measurement of blood enzymes and pancreatic tests for its identification.- This work aims to present a review of the literature on CF, highlighting the epidemiological, clinical, laboratorial, therapeutic aspects, in addition to highlighting barriers in patient management.

A bibliographical research was carried out through a literature review, which aims to obtain conclusions from a topic of interest through the main databases: Scielo, Pubmed, Academic Google, Lilacs, Newspapers, VHL regional portal, Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

Keywords: Cystic Fibrosis, Diagnosis, Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva letal, cuja incidência varia de um para cada 2000 ou 3000 nascimentos em vários países de população caucasiana, sendo menos frequente em negros. É decorrente de mutações ocorridas no gene regulador transmembrânico da fibrose cística (do inglês, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) também chamado CFTR que codifica a proteína (de mesmo nome) responsável pelo transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação de fluxo de Na^+ , Cl^- , e água (PIRES, S.R, 2007).

CFTR é um tipo de proteína pertencente à família de proteínas transportadoras ABC (ATP-binding cassette) ou traffic ATPase. Estas proteínas transportam moléculas como glicídios, peptídeos, fosfato inorgânico, cloreto e cátions de metais através da membrana apical das células epiteliais localizadas nos pulmões, fígado, pâncreas, intestinos, trato reprodutivo e pele. O resultado das mutações no gene CFTR é o transporte defeituoso de cloreto nas células (KOBOLDT, D, 2011).

Os mecanismos pelos quais essas mutações perturbam a função do CFTR são: defeito na produção de proteína, o processamento, a regulação do canal, condutância, além dos níveis reduzidos da proteína. A redução ou eliminação da excreção de cloreto através do canal CFTR, provoca maior fluxo de íon sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, conseqüentemente de água, por ação osmótica. Isso produz secreções desidratadas e viscosas, associadas como obstrução, destruição e fibrose de vários ductos exócrinos (PIRES, S.R, 2007).

Devido ao fato de esta proteína está inserida em diversos órgãos, o seu mau funcionamento acarreta em diversas alterações, como: doenças pulmonar obstrutiva crônica, em quase todos os indivíduos afetados; insuficiência pancreática; íleo meconial; Diabetes Mellitus associada à doença pancreática; doença obstrutiva do trato biliar. Seu diagnóstico é sugerido por estas características clínicas, além de exames laboratoriais para a sua confirmação, dentre eles o teste do pezinho, teste do suor, exame de sangue, DNA, testes de escarro e períodos de exacerbação pulmonar aguda (do inglês, CFPEs). É importante ressaltar que são nesses períodos que ocorrem os danos pulmonares irreversíveis e que estes são a maior causa de morbidade em pacientes com FC (LIMA, 2012).

Devido ao comprometimento patológico que a FC pode causar em seus pacientes, essa doença assume grande importância e o diagnóstico precoce é decisivo para um melhor prognóstico. A partir desta proposta, estudos recentes buscam cada vez mais alternativas viáveis de diagnóstico a fim de intervir antes do início de uma resposta inflamatória, evitando os danos associados às vias aéreas.

Embora uma série de ensaios de biomarcadores com base em marcadores inflamatórios tem sido desenvolvida, que prevê medidas úteis e importantes da doença durante esses períodos, tais fatores são tipicamente elevados somente uma vez que o processo de exacerbação foi iniciado (LIMA, 2012).

A necessidade de se identificar biomarcadores que possibilitem a previsão da exacerbação pulmonar em sua fase inicial proporciona uma oportunidade de intervir antes do estabelecimento de uma resposta imunológica, o que evitaria os danos pulmonares irreversíveis e seus riscos à vida do paciente, implicando assim no avanço dos cuidados de FC. Diante do exposto, esse trabalho tem por objetivo abordar a FC com suas causas, diagnóstico laboratorial e tratamento.

2.0 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A FC é uma das mais comuns doenças genéticas autossômicas recessivas em populações de ascendência europeia do norte. Também conhecida como Mucoviscidose, a FC é uma doença genética autossômica (não ligada ao cromossomo x) recessiva (na qual são necessárias mutações nos dois cromossomos do para a doença se manifestar) causada por um distúrbio nas secreções de algumas glândulas, nomeadamente as glândulas exócrinas (glândulas produtoras de muco) (LIMA, 2012).

A FC é uma doença hereditária cuja maior prevalência ocorre em indivíduos de etnia caucasiana. Embora seja uma doença genética, em que o defeito básico acomete células de vários órgãos, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas na mesma intensidade. As principais manifestações clínicas são pulmonares e digestivas onde apresentam obstruções nas vias aéreas de repetição e também nos ductos pancreáticos devido a grande quantidade de muco. (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA; RIBEIRO, 2006).

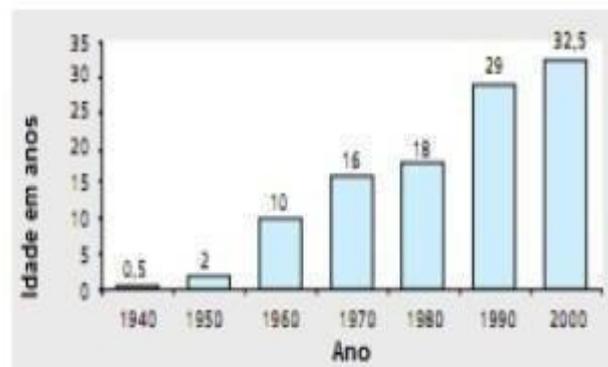
Nos Estados Unidos, a FC é reconhecida em aproximadamente 1:2500 e 1:17.000 nascidos vivos em populações brancas e pretas, respectivamente. Geralmente, as mutações do gene da FC são mais prevalentes no Norte e Europa Central em pessoas que derivam dessas áreas (RICHARD, 2010).

É provável, embora menos bem documentada em não-europeus brancos a FC é considerada rara nos índios americanos, populações asiáticas, nos nativos negros da África. Tem sido sugerido que a frequência relativamente baixa em populações que vivem em localizações geográficas tropicais e está relacionada com diversas consequências como a perda de cloreto de sódio excessiva nos heterozigotos, bem como homozigotos para o gene da FC (RICHARD, 2010).

Em populações de brancos, 2% a 5% são portadores de uma mutação no gene FC. Essas pessoas não têm estigmas clínicos de FC. Embora um certo número de produtos químicos ou alterações fisiológicas tenham sido descritos em heterozigotos, estas alterações podem ser identificadas apenas numa base estatística (RICHARD, 2010).

A FC foi durante anos, responsável pela morte precoce de seus portadores, devido a não existência de tratamentos adequados que pudesse prolongar a sobrevivência, além de diagnóstico ser dificultoso ou até mesmo tardio. Contudo, com o passar dos anos e com os altos investimentos aplicados nesta área foi possível oferecer melhores tratamentos, mais eficazes e que promoveram aumento da sobrevivência dos pacientes com FC (Figura 1). Destaque para o ano de 1990, em que houve um início e aumento crescente produção científica nacional sobre FC.

Figura 1: Sobrevivência dos pacientes com Fibrose Cística entre os anos de 1940-2000.



Fonte: (RIBEIRO, 2006)

A FC deve-se a mutações ocorridas no gene CFTR, o qual codifica a proteína (de mesmo nome) responsável pelo transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação de fluxo de Cl^- , Na^+ e água. A proteína CFTR funciona como um canal transportador de íons de cloreto, sódio e outras moléculas como glicídios, peptídeos e fosfato inorgânico. Uma deficiência desta proteína causa redução na excreção do cloro, com aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de sódio, resultando na produção de muco viscoso (ROGERS *et al.*, 2011).

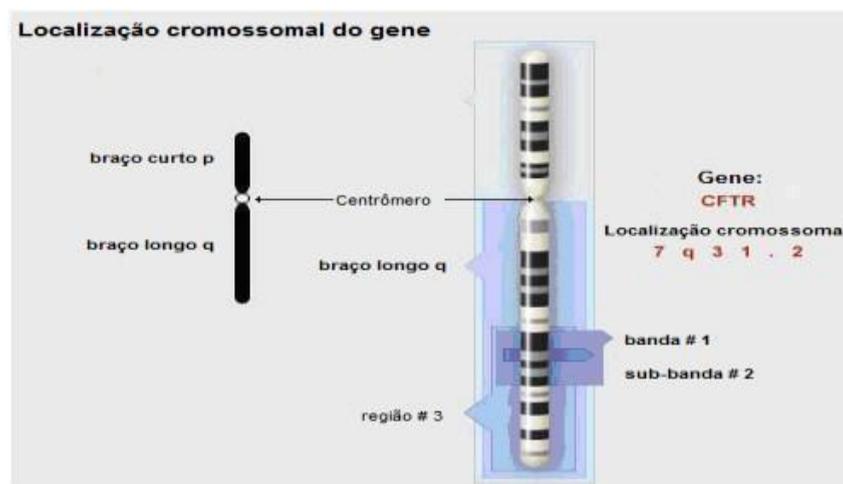
A Fibrose Cística Pulmonar é caracterizada por um ciclo de obstrução das vias aéreas, infecção bacteriana crônica e inflamação vigorosa que resulta em bronquiectasia (dilatação crônica dos brônquios com catarro purulento). Mais de 90% das pessoas com FC morrem como consequência de lesão pulmonar progressiva resultante de infecção bacteriana (ROGERS *et al.*, 2011). A FC engloba-se num grupo de patologias denominadas Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que se caracterizam por haver uma obstrução crônica das vias aéreas,

diminuindo a capacidade de ventilação. Afeta tanto os pulmões como também o sistema gastrointestinal. Pacientes com FC têm tipicamente períodos de remissão clínica intercalados com episódios agudos de aumento de sintomas respiratórios, conhecida como Cystic Fibrosis Periodexa Cerbation (CFPE). Estes períodos estão diretamente ligados aos danos irreversíveis causados aos pulmões destes pacientes, o que os leva a morbidez morte precoce (ROGERS *et al.*, 2011). Embora a FC seja uma doença multissistêmica, o envolvimento do pulmão é a principal causa de morbidade em mais de 90% da mortalidade (MISHRA *et al.*, 2005).

2.1.2 Gene CFTR

Em 1989 foi identificado o gene da FC através da análise sequencial do DNA (FARIA *et al.*, 1997). O gene da FC localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no locus q 31 (Figura 2), é formado por 250kb de ácido desoxirribonucleico (DNA), com 27 éxons e tem a propriedade de codificar um ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de 6,5 kb, que transcreve proteína transmembrana reguladora de transporte iônico, composta de 1.480 aminoácidos, conhecida como CFTR (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2006).

Figura 2: Localização do gene CFTR no cromossomo 7.



Fonte: (GENETICS HOME REFERENCE, 2012)

2.1.3 Proteína CFTR

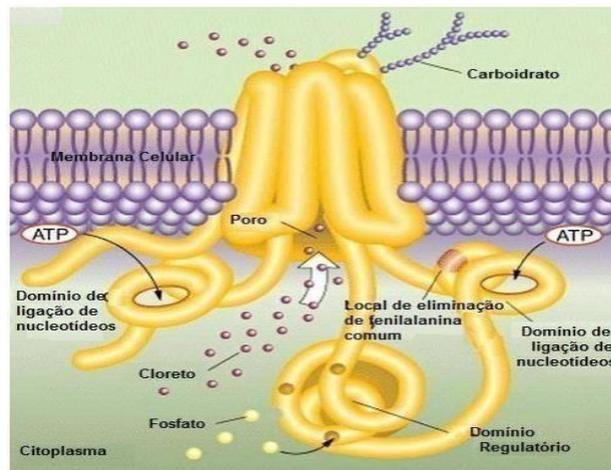
O CFTR é um canal de cloreto epitelial fosforilação-dependente e sua mutação acontece devido a má formalidade no gene CFTR. Ele está localizado principalmente na membrana apical, onde proporciona uma via para a circulação de cloreto paratodos os epitélios e regula a taxa de fluxo de cloreto. Assim, o CFTR é central na determinação do transporte epitelial de sal, o fluxo de fluido, e as concentrações de íons. Na bobina secretor do intestino, pâncreas e glândulas sudoríparas, CFTR desempenha um papel chave no fluido e secreção de eletrólito e, em glândulas sudoríparas e ductos epitélios das vias aéreas, participar fluido absorção de eletrólito (SHEPPARD & WELSH, 1999).

A função biológica do regulador transmembrânico da fibrose cística ou começou a ser decifrada em 1953 com a observação de que o suor dos pacientes continha altos níveis de eletrólitos (DISANT AGNESE *et al.*, 1953).

O gene da FC codifica o CFTR que é uma proteína de 1480 aminoácidos. O CFTR é um canal de cloreto cuja maior função está no processo de absorção/secreção de cloreto das células epiteliais. Esse canal pode ser detectado no epitélio de alguns órgãos como pâncreas, glândulas sudoríparas, ductos genitais masculinos, túbulos renais, pulmões, jejuno cólon (BARTH; PITT, 1998).

A estrutura de CFTR se assemelha a de uma série de outras proteínas de transporte de solutos e coloca o produto do gene FC na superfamília de proteínas ABC. A Proteína CFTR consiste em dois domínios de membrana, dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBDs), e um domínio regulador, que controla a atividade do canal. Também chamada de canal de cloro, é sintetizada no núcleo, sofre maturação em organelas citoplasmáticas (fosforilação glicosilação), localizando-se na membrana apical das células. A CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de Cl⁻, Na⁺ e água, localizando-se na membrana apical de células. A CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de Cl⁻, Na⁺ e água (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002). A figura 3 mostra a estrutura proposta para o CFR.

Figura 3: Estrutura proposta proteína CFTR.



Fonte: (KOBOLDT, 2011)

3.0 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FC

3.0.1 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Com maior viscosidade e dificuldade de mobilização pelos cílios, o muco nas vias aéreas pode impactar e gerar sintomas obstrutivos, os quais são agravado por uma resposta inflamatória exacerbada, com predomínio de neutrófilos, citocinas pró inflamatórias e elastaseneutrofílica livre (CASTELLANI ASSAEL,2017). A bronquiectasia, uma consequência desses dois mecanismos, é frequentemente encontrada nos pacientes de FC, associada a uma retenção de ar distalmentee piora da função pulmonar longos anos (SOMAYAJI *et al.*, 2017). Os pacientes costumam apresentar tosse crônica produtiva, dispneia e sintomas sistêmicos, com desnutrição. (SOMAYAJI *et al.*, 2017). A tabela 1 expõe o grau de obstrução de via aérea (VEF1) de acordo com a faixa etária, mensurado pela espirometria, observando-se menor frequência de obstrução grave em pacientes mais novos e maior frequência entre os 18 e 30 anos de idade (GBEFC, 2018).

Tabela 1: Grau de Obstrução Respiratória (VEF1) apresentado a espirometria de acordo com a faixa etária dos pacientes avaliados pelo registro brasileiro de FC, 2018

Grau de obstrução	Faixa etária			Total
	6 a 17 anos	18 a 30 anos	Mais de 30 anos	
Normal (%VEF ₁ predito ≥ 90%)	381 (42,4%)	67 (15,1%)	54 (19,2%)	502 (30,9%)
Leve (%VEF ₁ predito ≥ 70% e < 90%)	262 (29,1%)	94 (21,2%)	63 (22,4%)	419 (25,8%)
Moderado (%VEF ₁ predito ≥ 40% e < 70%)	183 (20,4%)	173 (39,1%)	103 (36,7%)	459 (28,3%)
Grave (%VEF ₁ predito <40%)	73 (8,1%)	109 (24,6%)	61 (21,7%)	243 (15,0%)
Total de pacientes	899 (100%)	443 (100%)	281 (100%)	1623 (100%)

Fonte: (GBEFC, 2018).

As alterações no muco associadas à resposta inflamatória exacerbada e a mecanismos de defesa debilitados favorecem o desenvolvimento e cronificação de infecções (CASTELLANI ASSAEL, 2017). Segundo o último registro, tanto brasileiro como americano de FC, o patógeno mais frequentemente encontrado nas vias aéreas desses pacientes é o *Staphylococcus aureus*, principalmente até a segunda década de vida. A partir da terceira década, há aumento na prevalência de colonização pela *Pseudomona aeruginosa*. Fungos, micobactérias e vírus também são isolados em menor frequência. Observa-se ainda, nos últimos anos, um aumento de casos de infecção pelo Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRISA) (JENNINGS *et al.*, 2017).

Mesmo sendo tipicamente crônica, a FC costuma cursar com exacerbações pulmonares. Essas pioras agudas do quadro respiratório podem se apresentar com tosse, maior produção de secreção e de aspecto mais viscoso, redução de apetite, alteração do padrão respiratório, perda de peso e redução da função pulmonar (FULLMETAL, 2009).

O desencadeamento das exacerbações parece envolver tanto fatores intrínsecos como extrínsecos. A própria fisiopatologia da doença promove um tecido mais inflamado e propício a infecções, às quais se relaciona ao gatilho para as exacerbações, seja pela aquisição de um patógeno novo ou por alteração do equilíbrio dentre os microrganismos que já colonizam o paciente. A importância da prevenção e controle das exacerbações pulmonares está na sua relação com taxas de hospitalização, posterior redução da função pulmonar, maior prevalência de Diabetes relacionada à FC (DRFC) e redução da qualidade de vida dos pacientes (GOSS, 2019).

Na via aérea superior, a FC frequentemente se manifesta com sintomas de rinossinusitee polipose nasal (VIRGIN, 2017). Embora a gravidade dos sintomas seja raramente alta, Hassanzadetal (2019) observou importante influência negativa nos escores de qualidade de vida nos pacientes que apresentam tais sintomas quando comparados aos que não apresentam.

O desencadeamento das exacerbações parece envolver tanto fatores intrínsecos como extrínsecos. A própria fisiopatologia da doença promove um tecido mais inflamado e propício a infecções ,às quais se relaciona ao gatilho para as exacerbações, seja pela aquisição de um patógeno novo ou por alteração do equilíbrio dentre os microrganismos que já colonizam o paciente. A importância da prevenção e controle das exacerbações pulmonares está na sua relação com taxas de hospitalização, posterior redução da função pulmonar, maior prevalência de Diabetes relacionada à FC (DRFC) e redução da qualidade de vida dos pacientes (GOSS, 2019).

Na via aérea superior, a FC frequentemente se manifesta com sintomas de rinossinusitee polipose nasal (VIRGIN, 2017). Embora a gravidade dos sintomas seja raramente alta, Hassanzadetal (2019) observou importante influência negativa nos escores de qualidade de vida nos pacientes que apresentam tais sintomas quando comparados aos que não apresentam.

3.0.2 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

Nos ductos pancreáticos ,a dificuldade de mobilização da secreção leva a obstrução e posteriores danos ao tecido por conta da ação enzimática do conteúdo acumulado. Ocorre então inflamação e resultando em cistos de parênquima não mais funcionantes (CASTELLANI ASSAEL, 2017).

Dessa maneira, as funções determinadas à secreção pancreática não são plenamente cumpridas nesses pacientes. O pH do suco gástrico que chega ao duodeno não é devidamente neutralizado, além da falha na emulsificação das gorduras e digestão de macromoléculas pelas enzimas pancreáticas, fatores que afetam a absorção de nutrientes ao longo do trato intestinal (CASTELLANI ASSAEL,2017; SHTEIN BERGETAL., 2021). A absorção das vitaminas lipossolúveis é influenciada negativamente no contexto da doença pancreática e a deficiência das mesmas (SOLOMON & BOZIC & MASCARENHAS, 2016).

Desde o período neonatal, a obstrução dos ductos pancreáticos, seja parcial ou completa, faz elevação dos níveis séricos de tripsinogênio, precursores das enzimas pancreáticas, justificando a dosagem de Tripsinogênio Imunorreativo (TIR) em sangue seco como um dos testes de triagem para a FC (GIBSON- CORLEY & MEYERHOLZ & ENGELHARTTRDT, 2015). Dentre as manifestações de intestino distal ,as mais frequentes são constipação, Íleo Meconial (IM),em recém nascidos, Síndrome de Obstrução Intestinal Distal (SOLID) após o período neonatal (DOSSANTOS *et al.*, 2018). No fígado, as alterações também podem ocorrer

desde o período fetal, manifestando-se como hepato-esplenomegalia e/ou colestase neonatal.

Em seu estudo com pacientes até 18 anos em um centro de referência em Brasília, identificou a colestase neonatal como a segunda manifestação hepática mais frequente em sua amostra (11,7%), perdendo apenas para a hepatomegalia (22,1%). A hipertensão portal tem relação com a piora da função pulmonar, sendo um indicador de transplante hepático (FIOROTTO & STRAZZABOSCO, 2017). Outros sintomas incluem esteatose, colelitíase, colecistite e cirrose biliar focal (Sokol & Durie, 1999).

4.0 DIAGNÓSTICO DA FC

O diagnóstico da FC deve ser feito mais precocemente possível. Nos Estados Unidos, o diagnóstico de FC já consegue ser confirmado em 71% dos pacientes fibrocísticos ao completarem o primeiro ano de vida. No Brasil a média de idade ao se fazer o diagnóstico de FC foi de 4,5 anos em 1995 (REIS; DAMACENO, 1998). É essencial que se confirme ou que se exclua o diagnóstico de FC o mais precocemente possível, mas, além disso, ele deve ser executado com elevado grau de precisão, para que se evite a realização desnecessária de outros testes e para se fornecer de imediato uma terapêutica apropriada. Logo após a confirmação do diagnóstico, deve-se avaliar o prognóstico, além de se poder fazer o aconselhamento genético e de assegurar ao paciente acesso a serviço médico especializado. Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC é altamente sugerido pela presença de uma ou mais manifestações clínicas típicas da doença (Tabela 2) e, em seguida, confirmado pela demonstração de concentração elevada de cloro no suor (REIS; DAMACENO, 1998).

Tabela 2: Manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com fibrose cística, à época do diagnóstico (n= 20.096)

Manifestações Clínicas	Nº	%
Sintomas respiratórios agudos ou persistentes	10.141	50,5
Desnutrição/Baixo crescimento físico	8.628	42,9
Esteatorréia/Fezes anormais	7.024	35,0
Íleo meconial/Obstrução intestinal	3.788	18,8
História familiar	3.368	16,8
Distúrbios eletrolíticos	1.094	5,4
Prolapso retal	677	3,4
Triagem neonatal	459	2,3
Pólipos nasais/Sinusopatia	404	2,0
Genótipo	242	1,2
Doença hepatobiliar	175	0,9

O diagnóstico clínico de FC deve ser cogitado diante dos seguintes elementos: Presença de fibrose cística na irmandade ou em parentes, ou referência de um óbito inexplicável na família, com quadro clínico compatível com fibrose cística; Presença de íleo meconial; Infecções respiratórias de repetição; A ocorrência de doença pulmonar obstrutiva crônica não relacionada ao tabagismo; Diarréia crônica, especialmente se apresentar fezes esteatorréicas; Déficit pômbero-estatural em crianças com ingestão alimentar razoável e alguma manifestação respiratória e/ou digestiva; Edema e anemia no primeiro semestre de vida; A ocorrência de doença pulmonar obstrutiva crônica não relacionada ao tabagismo; diarreia crônica, e em crianças com ingestão alimentar razoável e alguma manifestação respiratória e/ou digestiva; Edema e anemia no primeiro semestre de vida. Dos exames complementares o que realmente firma o diagnóstico é o teste do cloro no suor com aumento da excreção de cloro e/ou sódio no suor. O suor é induzido por iontoforese por pilocarpina, segundo a técnica de Gibson & Cooke. Uma concentração de cloro no suor maior que 60 mmol/l em duas ocasiões diferentes, em amostras contendo pelo menos 100 mg de suor, confirma o diagnóstico de FC (DORNELAS *et al.*, 2000).

4.1 TESTE DO SUOR

Padrão ouro para diagnóstico da FC, com elevada sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não invasivo. Atualmente, o único procedimento aceitável da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtidos pelo método da iontoforese pilocarpina, padronizados por Gibson & Cooke. A quantidade de suor deve ter no mínimo 100 mg (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

A estimulação térmica, coleta de suor sem estimulação, e métodos de condutividade ou de osmolaridade não devem ser usados para diagnóstico, por apresentar em resultados falso-positivos e negativos (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Os pacientes portadores de FC com suficiência pancreática são caracterizados por um curso clínico mais suave, melhor estado nutricional, função pulmonar e diagnóstico mais tardio. A variabilidade da expressão fenotípica da FC é dependente de fatores como mutações do gene, carga genética e fatores ambientais (LEMOES *et al.*, 2004).

É importante salientar que o teste de suor normal não exclui o diagnóstico de formas atípicas de FC. Atualmente os casos duvidosos podem ser confirmados através estudo genético (MATOS, 2005).

4.1.1 INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA (IP)

A confirmação da IP pode sugerir FC, uma vez que grande parte dos fibrocísticos tem IP, sendo importante quantificar a sua intensidade, para melhora de terapia de reposição enzimática. Existem vários métodos descritos para avaliar a função exócrina do pâncreas, conforme relatado a seguir (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

este da secretina pancreática teste padrão para quantificar a função pancreática exócrina. Consiste na determinação de pH e das concentrações de bicarbonato e enzimas pancreáticas suco duodenal, colhido por tubagem duodenal, após estimulação secretina. Tem as inconveniências de ser invasivo e de alto custo (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Dosagem da gordura fecal: É utilizado para avaliar má digestão e má absorção de gorduras. Consiste na coleta das fezes de 72 horas e determinação da gordura fecal extraída com éter de petróleo. Apesar da praticidade e do baixo custo, tem a inconveniência coletada de todas as 7 horas (difícil no lactente) (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Coefficiente de absorção de gordura: método que avalia a relação entre uma quantidade de gordura ingerida (5g/kg/dia) e a quantidade de gordura excretada. Tem o inconveniente coleta durante 72 horas (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Microscopia: a coloração de uma amostra diluída de fezes com solução de Sudan. É um método qualitativo de baixa sensibilidade especificidade (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Esteatocrito: método descrito por Phuapradit Col., em 198, modificado por Transcol., consiste na diluição de uma pequena amostra de fezes, centrifugação e quantificação da coluna de gordura. A inconveniência é sua variabilidade que pode ser contornada com a média de algumas medidas. (RIBEIRO; RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

4.1.1 DETECÇÃO DE ENZIMAS NO SANGUE

Proteína associada à pancreatite (PAP): É uma proteína sintetizada após dano pancreático. Pode estar presente no sangue dos fibrocísticos logo ao nascimento. É um método útil quando combinado com outros testes (RIBEIRO;RIBEIRO;OLIVEIRARIBEIRO, 2002).

Triglicérides: A dosagem de triglicérides, antes de 2 horas após uma refeição rica em gorduras, é um indicador da função pancreática, embora seja influenciado por numerosos fatores (RIBEIRO;RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Tripsina Imunorreativa(TIR): O aumento do tripsinogênio no sangue foi observado pela primeira vez por Crossley e confirmado por outros autores. Admite-se que o aumento da tripsina seja secundário ao refluxo de secreção pancreática, provocado pela obstrução dos ductos pancreáticos. O teste pode ser realizado com amostra de sangue recolhido sobre papel de filtro, como na coleta para fenilcetonúria e hipotireoidismo. A dosagem de TIR é um indicador indireto da doença, pois avalia a função pancreática. As proporções de falso-positivos e falso-negativos são relativamente elevadas (RIBEIRO;RIBEIRO;OLIVEIRA RIBEIRO, 2002).

Existem poucos trabalhos randomizados controlados, na literatura, que asseguram a efetividade e eficácia da triagem neonatal na FC. Apesar das controvérsias, este teste está sendo implantado no Brasil como parte do "teste do pezinho" ampliado. Portanto, o pediatra geral deverá interpretá-lo corretamente. Quando o teste for positivo (valores acima do padrão adotado, 70 ou 140 ng/ml), deverá ser repetido num intervalo de 15-30 dias, e caso persista positivo, o paciente deverá ser submetido ao teste do suor, para confirmar o diagnóstico de FC. O teste com TIR negativo não exclui FC com suficiência pancreática (RIBEIRO;RIBEIRO; OLIVEIRA RIBEIRO, 2002). Esse teste consiste na retirada do sangue do calcanhar do bebê entre o terceiro e o quinto dia de vida do mesmo, onde permite identificar a quantidade de enzima produzida pelo pâncreas no sangue, a Tripsina Imunorreativa (TIR). Esse método é eficiente para evitar equívocos durante a descoberta da doença, ao se analisar diversas características fisiológicas do paciente (FEITOSA *et al.*, 2018)

4.1.1 TESTE DO PEZINHO

O teste do pezinho (TP) está incluso no programa de triagem neonatal, onde detecta infecções e doenças genéticas em que os valores normais para FC são considerados abaixo de 70ng/ml. Esse teste consiste na retirada do sangue do calcanhar do bebê entre o terceiro e o quinto dia de vida do mesmo, permitindo identificar a quantidade de enzima produzida pelo pâncreas no sangue, TIR. Esse método é eficiente para evitar equívocos durante a descoberta da doença, ao se analisar diversas características fisiológicas do paciente. (FEITOSA *et al.*, 2018).

Esse teste é simples e de fácil realização, permitindo que os membros da família do portador de FC possam se preparar para a adequação do paciente ao tratamento durante seu crescimento (GIRARDET *et al.*, 2016).

Figura 4: Após furar o calcanhar do recém-nascido com uma lanceta, o sangue é coletado no cartão onde tem os dados pessoais do mesmo.



Fonte: (<https://bvsmms.saude.gov.br/teste-do-pezinho/>).

5.0 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva de busca de dados bibliográfica , que para o alcance do objetivo geral é utilizar práticas baseadas em evidências, para tanto esse método possibilita sumarizar estudos anteriormente conduzidos a fim de se obter conclusões a partir de um tema de interesse através dos principais bancos de dados: Scielo, Pubmed, Google acadêmico, Lilacs, Journals, Portal regional da BVS, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Para o refinamento adequado da pesquisa, será definida uma amostra obedecendo os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português e em inglês; artigos com a temática “Fisiopatologia da FC; artigos científicos que não disponibilizaram somente os resumos; artigos que utilizaram algum percurso metodológico de pesquisa. Foram utilizados cerca de 23 artigos entre os anos de 1970 á 2012.

Serão excluídos artigos, manuais e livros que não condizem com o objetivo geral que não tratam com relevância exigida pelos objetivos expostos, e com a data inferior a 1970.

6 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Após a coleta de informações junto às bases de dados anteriormente mencionadas, procedemos com a análise e interpretação dos dados através da elaboração de um quadro em que constam o ano, título, autores e por fim a análise e a interpretação de dados.

Quadro 1. Interpretação dos dados coletados

ANO	TÍTULO	AUTORES	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS
2008	Análise da saliva total de portadores da FC	VIEIRA,L.A.C	A coleta de saliva é relatada em outros estudos 8,16 como um procedimento fácil e não invasivo, o que foi confirmado neste estudo. Os indivíduos participaram do processo de forma tranquila e confortável, o que reforça suas vantagens sobre outros materiais biológicos, cuja coleta provoca situações de estresse nos indivíduos.
2003	As consequências fenotípicas das mutações do gene CFTR	ROWNTREE,R.K.; HARRIS,A	Foi bem descrita uma ligação entre o genótipo CFTR e a doença manifestada no pâncreas, mas a doença pulmonar parece ser altamente variável, mesmo entre indivíduos com o mesmo genótipo. Esta revisão descreve a classificação atual das classes de mutações CFTR e os fenótipos de doença resultantes da FC.
1999	Estrutura e Função do Canal de Cloreto CFTR	SHEPPARD,D.N.; WELSH,M.J	Estes pontos de vista divergentes servem para sublinhar as limitações do nosso atual estado de conhecimento sobre o cloreto do CFTR
2010	Achados genéticos recentes e percepções fisiopatológicas	ROLIM,,ANA LISAR.,LINDSAY, SUSAN.,K UNIL,IDAS.,FUJIK AWA ALINE M.,SOARES, FERNANDO A.,CH IAMOLERA, MARIA IZABEL,MACIEL, RUI M.B.,DA SILVA,MAGN US R.DIAS	Esta revisão recapitula brevemente o potencial de ação da membrana nas células endócrinas e oferece uma breve visão geral das canalopatias endócrinas conhecidas, com enfoque nos progressos recentes relativamente aos mecanismos fisiopatológicos e defeitos genéticos funcionais.
2002	Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista	RIBEIRO,JOSÉ DIRCEU ;RIBEIRO, MARI.DE.;RIBEIR OANTONIO FERNANDO	Embora não haja tratamento disponível para essa doença, novos achados sobre sua etiologia e fisiopatologia foram descobertos nas últimas duas décadas, melhorando o tratamento e a sobrevida dos pacientes com fibrose cística.

1998	Fibrose Cística	REIS, FRANCISCO JC.,DAMASCE N O, NEIVA	Foi elaborada uma revisão extensa sobre fibrose cística abordando os seguintes tópicos introdução, marcos históricos, genética, fisiopatologia, microbiologia das infecções pulmonares, manifestações clínicas, critérios clínicos e laboratoriais do diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.
ANO	TÍTULO	AUTORES	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS
2010	Novos agentes antibacterianos seupotencial papel no manejo da exacerbação pulmonar da fibrose cística	PARKINS,M.D.; ELBORN, J.S.	Vários novos antibióticos foram recentemente autorizados para utilização clínica. A tigeciclina e o ceftobiprole são agentes que, devido ao seu novo mecanismo de ação, oferecem avanços significativos nas terapêuticas disponíveis para o tratamento da FC.
2004	Aspectos clínicos e espirométricos em pacientes adultos.	LEMOS, ANTONIO CARLOS METAL	este estudo reforça que o diagnóstico de fibrose cística deve ser investigado em pacientes com infecções respiratórias de repetição, sinusite e bronquiectasias, mesmo na idade adulta
2005	Bases patológicas da doença	KUMAR V;ABBAS AK.;FAUSTO,N.; O ROBBINS;COTR AN.	Este estudo tem como objetivo visar as patologias causadas da FC, sendo assim, facilitar o prognóstico da mesma
1996	Patogênese microbiana na Fibrose Cística	GOVAN,J.R.W.& DERETIC,V.	Esta revisão resume os mais recentes avanços na compreensão das interações entre o hospedeiro e o agente patogénico na FC, com ênfase no papel e no controlo da conversão em mucóide da P. aeruginosa, um fenómeno que simboliza a adaptação deste agente patogénico oportunista ao curso crónico da infecção na FC.
2012	Genética Home	MORISSONSM, CHEH M, CALVO SC, COLLINS H, FUN J, GREENBERG K, FORMAN- NEALL L	Esta apresentação descreve os melhoramentos introduzidos no sítio Web, incluindo novas funcionalidades, alterações de enfoque e novos procedimentos de desenvolvimento e gestão, juntamente com a justificação da sua inclusão.
2007	Parametros da função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística	PIRES,S.R	Este estudo avaliou a função pulmonar, pelo método de diluição de hélio, de pacientes adolescentes e adultos com Fibrose Cística após utilização de dois recursos instrumentais que utilizam a pressão positiva expiratória: EPAP e Flutter

Foi elaborada uma revisão extensa sobre fibrose cística abordando os seguintes tópicos: introdução, marcos históricos, genética, fisiopatologia, microbiologia das infecções pulmonares, manifestações clínicas, critérios clínicos e laboratoriais do diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico dando ênfase no papel e no controle da conversão em mucóide da *P. aeruginosa*, um fenômeno que simboliza a adaptação deste agente patogênico oportunista ao curso crônico da infecção na FC.

7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FC é uma doença que possui grande importância nos estudos de diagnóstico. A doença pulmonar da FC é caracterizada por um ciclo vicioso de obstrução das vias aéreas, infecção bacteriana crônica e inflamação vigorosa, que resultam em bronquiectasias.

Atualmente, a maior causa de morbidade e mortalidade de pacientes com esta doença dá pelos períodos de exacerbação pulmonar aguda. Períodos que podem estar diretamente associados com uma perda da função pulmonar. Daí a necessidade de implantar testes de diagnóstico eficientes que possibilitem um diagnóstico adequado.

Embora uma série de ensaios com biomarcadores inflamatórios tenham sido desenvolvidos, proporcionando medidas úteis e importantes para a doença durante estes períodos, tais fatores são normalmente elevados apenas uma vez que o processo de exacerbação foi iniciado.

Biomarcadores permitem medidas objetivas e melhora na avaliação de processos biológicos normais e patogênicos, além de garantir uma intervenção terapêutica mais eficaz. Eles têm se mostrado úteis no diagnóstico e caracterização de uma ampla patologias, incluindo doenças cardiovasculares, renais e metabólicas, bem como sepse e câncer.

Identificar biomarcadores que possam prever o início da exacerbação pulmonar seria uma oportunidade de intervir antes do estabelecimento de uma resposta imunológica, o que implicaria grandiosamente para o avanço dos cuidados da FC. No entanto, o impacto que tais biomarcadores poderiam causar na medicina diagnóstica depende da sua capacidade de informar tomada decisões clínicas e, assim, melhorar o resultado do paciente.

No mais, como uma perspectiva de estudo em diagnóstico, a identificação de biomarcadores preditivos de CFPE requer uma investigação mais aprofundada, o que não tira o fato de que, mesmo em fase inicial, os estudos apresentados têm potencial para serem úteis no tratamento de doenças respiratórias da FC.

8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTH, A. L.; PITT, T. L. Microbial pathogens associated with Cystic Fibrosis: Specialfocus on Pseudomonas aeruginosa. **Braz J Infect Dis**, v. 2, n. 2, p. 43-61, 1998.
- DISANT AGNESE, P.A. et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship to the disease. **Pediatr**, n. 12, p. 549-563, 1953.
- DORNELAS, Eduardo C., FERNANDES, Maria I.M., GALVÃO, Livia C., SILVA, Geruza A. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**. v. 76, n. 4, 2000.
- FARIA, L. et al. Aspectos clínicos da Fibrose Cística: Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980-1996. *Pediatria, São Paulo*, v. 19, n. 4, p. 241-248, 1997.
- FEITOSA, M.S Fibrose cística em dois irmão adultos em estado da Amazônia: estudo de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*.11(2)
- FEJESKOV O & Kidd E. **Cárie Dentária – A doença e seu Tratamento Clínico**. Livraria Santos Editora Ltda., São Paulo, 2005, p 07-26.
- FRANCISCAN ST. MARGARETH HEALTH. Dedos de las manos y pies en palillo de tambor.
- GENE GATEWAY –Exploring gene and genetic disorders , 2003.
- GENETICS HOME REFERENCE, 2012.
- GIARDT, A. V. The improvement of the best practice guidelines for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: toward na international consensus. *European Journal of Human Genetics*. 24, 469-78
- GOVAN, J. R. W. & DERETIC, V. Microbial pathogenesis in Cystic Fibrosis: mucoid Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia. **Microbiol Rev**, v. 3, n. 60, p. 539-574, 1996.
- KOBOLDT, D. MassGenomics. 2011.
- KUMAR V; ABBAS A. K.; FAUSTO, N.; ROBBINS; COTRAN. **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**, v. 7, p. 513-518, 2005.
- LEMOS, Antônio Carlos M. et al . Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 1, Feb. 2004 .
- LIMA, C. S. P. et al . Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 38, n. 1, Fev. 2012.
- M.D, Richard C. Boucher, M.D, Michael R. Knowles, M.D, James R. Yankaskas. Cystic Fibrosis, Sec. J \u2022 Obstructive Diseases. Cap. 38, 2010. MISHRA, A.; GREAVES, R.; MASSIE, J. The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. **Clin Biochem Rev.**, v. 26, n.4, p. 135–153, 2005.
- PARKINS, M. D.; ELBORN, J. S. Newer antibacterial agents and their potential role in cysticfibrosis

pulmonary exacerbation management. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 65, n. 9, p. 1853-1861, 2010.

PIRES, S.R. **Pressão positiva expiratória e parâmetros da função pulmonar em pacientes com fibrose cística**. 2007. 85 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Orientadora: Verônica Franco Parreira.

REIS, Francisco J. C., DAMACENO, Neiva. Fibrose Cística. **Jornal de Pediatria**. Vol. 74, Supl. 1, 1998.

RIBEIRO, A. F.; RIBEIRO, J. D.; OLIVEIRA RIBEIRO, M. A. G. Fibrose Cística. **Tratado de Clínica Médica**. Seção 13, Cap. 224, p. 2586-2599, 2006

RIBEIRO, Jose Dirceu; RIBEIRO, Maria Ângela G. de O.; RIBEIRO, Antonio Fernando. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **J. Pediatr.** (Rio J.), v. 78, 2002.

ROGERS *et al.* Using bacterial biomarkers to identify early indicators of cystic fibrosis pulmonary exacerbation onset. **Expert Rev Mol Diagn.** v. 11, n. 2, p. 197- 206, 2011.

ROLIM, Ana Luiza R., LINDSAY, Susan C., KUNIL, Ilda S., FUJIKAWA Aline M., SOARES, Fernando A., CHIAMOLERA, Maria Izabel, MACIEL, Rui M. B., DA SILVA, Magnus R. Dias. Ion channelopathies in endocrinology: recent genetic findings and pathophysiological insights. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2010; 54/8

ROWNTREE, R.K.; HARRIS, A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. *Annals of Human Genetics*, v. 67, p. 471-485, 2003.

SAIMAN, L.; SIEGEL, J. Infection Control in Cystic Fibrosis. **Clin Microbiol Rev**, v. 1, n. 17, p. 57-71, 2004.

SHEPPARD, D. N.; WELSH, M. J. Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. *Physiol Rev.*, v. 79, n. 1, p. 23-45, 1999.

VIEIRA, L.A.C. **Análise da saliva total de portadores de fibrose cística: composição inorgânica e a abordagem proteômica**. 2008. 80 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade de Brasília, Brasília, 2008

