

FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

CYSTIC FIBROSIS: GENETICS, CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS

INGRID LACERDA **PESSOA**^{1*}, FELIPE QUEIROGA SARMENTO **GUERRA**², CAMILLA PINHEIRO DE **MENEZES**³, GREGÓRIO FERNANDES **GONÇALVES**²

1. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil; 2. Professor Assistente, Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Departamento de Farmácia; 3. Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

* Universidade Federal da Paraíba—Centro de Ciências Médicas. Campus I, Cidade Universitária, S/N, Castelo Branco, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP 58051-900. ingridlp4@outlook.com

Recebido em 15/06/2015. Aceito para publicação em 30/06/2015

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção de uma proteína denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A síndrome clínica é multissistêmica e decorre do transporte defeituoso de cloreto. Em geral, apresenta-se por uma ampla gama de manifestações, dentre elas, doença pulmonar progressiva, disfunções gastrointestinais, doença hepática, infertilidade masculina, desnutrição e elevadas concentrações de eletrólitos no suor. Embora seja considerada uma doença da infância, o número de pacientes adultos com FC vem aumentando consideravelmente, graças aos avanços dos conhecimentos genéticos, das técnicas diagnósticas, acompanhamento e tratamento desta doença. Nesta revisão da literatura científica, abordam-se atualizações a respeito dos aspectos moleculares e genéticos da CFTR, bem como da fisiopatologia, clínica e diagnóstico da FC.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, mucoviscidose, CFTR, canalopatias.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease characterized by dysfunction of a protein called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The clinical syndrome is multisystem and results from defective transport of chloride. In general, it features a wide range of manifestations, among them, progressive lung disease, gastrointestinal disorders, liver disease, male infertility, malnutrition, and high concentrations of electrolytes in sweat. Although it is considered a childhood disease, the number of adult patients with CF has increased considerably, due to the advances of genetic knowledge, diagnostic techniques,

monitoring and treatment of this disease. In this review of the scientific literature, updates about molecular and genetic aspects of CFTR are approached, as well as the pathophysiology and diagnosis of CF.

KEYWORDS: Cystic fibrosis, CFTR, channelopathies.

1. INTRODUÇÃO

O A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo. As manifestações clínicas resultam da disfunção de uma proteína denominada proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística ou *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta proteína atua como canal de cloreto, regulando o balanço entre íons e água através do epitélio e é encontrada na membrana apical de células do trato respiratório, de glândulas submucosas do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos, do trato reprodutivo, entre outros sítios. Assim, a expressão clínica da FC é heterogênea, caracterizada pelo transporte defeituoso de cloretos, especialmente nas células exócrinas dos pulmões, pâncreas e glândulas sudoríparas^{1, 2, 3}.

A incidência da fibrose cística difere de acordo com o grupo étnico, variando de um para cada 2000 ou 3500 caucasianos nascidos na Europa, nos Estados Unidos e Canadá, e com a menor incidência entre os hispânicos, afro-americanos e asiáticos, ocorrendo em 1 para 8.400, 1 para 15.300 e 1 para 32.000, respectivamente. Sendo que um indivíduo em cada 25, nestas populações, é portador assintomático do gene⁴.

No Brasil, a incidência da doença tem sido estimada em um para cada 7000 nascimentos, no país como um todo, com variações regionais de acordo com a miscigenação local⁵. Segundo o Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística (2012), nos anos de 2009 a 2011 foram registrados 859 (47,8 %) casos de FC na região Sudeste, 464 (25,7%) no Sul, 380 (21,1%) no Nordeste, 63 (3,5 %) no Norte e 20 casos (1,1%) no Centro-Oeste⁶.

Ao longo dos anos, o aprofundamento sobre a fisiopatologia desta doença tem permitido inúmeros avanços em relação ao diagnóstico e ao tratamento, e modificado o prognóstico tanto em relação à expectativa, quanto à qualidade de vida, tornando cada vez maior a vida média desses pacientes. Na década 60, a sobrevida média era de 10 anos, aumentando para 16, 18 e 27 anos, respectivamente, nos anos 70, 80 e 90^{1, 7}.

O número de adultos com FC está crescendo rapidamente em relação ao número de crianças com a doença. Dados de 2012 da Cystic Fibrosis Foundation mostram que a idade mediana de sobrevida é de 36,8 anos e que mais de 48% das pessoas com FC têm mais de 18 anos, e essa estatística continua a crescer. Estudos apontam para expectativa de vida acima dos 50 anos para pacientes com FC nascidos no século 21².

Assim, este trabalho tem como objetivo analisar os aspectos genéticos e moleculares dos canais iônicos envolvidos na fibrose cística, bem como os critérios diagnósticos dessa doença, e também servir como uma fonte de informação científica condensada e atualizada para profissionais de saúde.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, com uma extensa revisão de literatura em bases de dados de artigos científicos como Pubmed, Science Direct, Scielo, Scirus e Lilacs. A busca de artigos nestas bases de dados foi limitada a publicações com indexadores como canais iônicos, canais para cloreto, canalopatias, fibrose cística e CFTR, na língua inglesa e portuguesa. O período das publicações foi limitado aos últimos dez anos. Os textos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir as informações obtidas que correspondiam especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão.

3. DESENVOLVIMENTO

Genética

A fibrose cística é uma condição genética monogênica de herança autossômica recessiva⁸. Seu gene foi localizado a partir de extensa análise genética de famílias com FC, abrangendo vários países, através de estudos de ligação, que são variações na sequência do DNA e que podem ser usadas para distinguir uma cópia

de DNA de outra. Em 1989, por meio de técnicas de clonagem posicional e salto cromossômico, o gene responsável pela FC foi isolado e mapeado no braço longo do cromossomo 7, locus q31⁹.

O gene da FC apresenta cerca de 250 Kb, 27 éxons que representam cerca de 5% do DNA genômico e codifica um RNAm que é transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR – *Regulator Transmembrane Conductance Cystic Fibrosis*¹⁰.

Foi identificada uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT) no gene CFTR, éxon 10, o que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina, na posição 508 da proteína. A mutação $\Delta F508$ apresenta-se em cerca de 70% dos cromossomos FC, mas nunca nos normais; estes últimos consistem nos cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças com FC¹¹. A deleção $\Delta F508$ é a mutação CFTR mais frequente encontrada em pacientes portadores de FC, em que pelo menos um alelo está presente. No entanto, mais de 1900 mutações CFTR já foram identificadas¹².

A CFTR, consiste em um canal de cloro que é sintetizado no núcleo celular, sofre maturação nas organelas citoplasmáticas (fosforilação e glicosilação), e assume sua localização final na membrana apical da célula. Essa proteína é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, participando também da regulação de cloro (Cl), sódio (Na) e água (H₂O)¹³.

Mutações CFTR podem ser agrupadas em seis classes de acordo com seu efeito na produção da proteína CFTR, tráfego para membrana, função ou estabilidade: I) provoca uma alteração na produção de RNAm, consequentemente, um defeito na transcrição da proteína; II) é caracterizada por modificações pós-traducionais que não ocorrem adequadamente, dessa forma, a proteína é sintetizada, mas não há nenhuma glicosilação desta, que fica retida no retículo endoplasmático e é degradada antes de alcançar a membrana; III) está associada a um defeito na regulação da proteína, que é corretamente localizada na membrana celular, mas não responde a estímulos agonistas do AMPc, que são essenciais para a abertura do canal de cloreto; IV) há uma redução na condutância de íons cloreto, onde estes não conseguem se mover de forma eficaz através do canal, o que conduz a um defeito na condutância; V) resulta em anormalidades no "splicing" do RNAm para a CFTR por um defeito na enzima que medeia este processo, levando a uma redução parcial do número de canais de cloreto funcionais, assim como, uma quantidade reduzida dessas proteínas funcionais; VI) decorrentes de alterações de estabilidade da CFTR na superfície da membrana celular^{11, 14, 15}.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A expressão do gene FC (CFTR) não é restrita a células epiteliais do trato respiratório, sendo encontrada

também no pâncreas, nas glândulas salivares, nas glândulas sudoríparas, no intestino e no trato reprodutor¹⁶. CFTR é relacionada a duas doenças principais: fibrose cística e diarreias secretoras induzidas por enterotoxina, como a desencadeada pela cólera¹⁷.

A disfunção da proteína CFTR estreita a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, acarretando dificuldades ao transporte e à secreção deste íon. Consequentemente, a concentração de cloreto na membrana celular se eleva. Os órgãos que dependem da proteína CFTR expressam esta disfunção de maneiras diferentes, conforme a sensibilidade de cada um deles ao déficit funcional¹.

Desse modo, a expressão clínica da FC é multivariada. Em geral, apresenta-se como um envolvimento multissistêmico, caracterizado por doença pulmonar progressiva, disfunções gastrointestinais, doença hepática, infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva), e desnutrição. Contudo, a doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC^{18, 19}.

Em condições não patológicas, é mantido um fluxo contínuo de sódio nos pulmões, da superfície luminal através do canal apical de sódio para o meio intracelular e, posteriormente, para o interstício, por atividade de uma bomba dependente de Adenosina Trifosfato (ATP). Concomitantemente, na porção basal da célula, ocorre entrada de sódio, cloreto e potássio. A concentração de cloro ultrapassa o gradiente eletroquímico intracelular e esse íon sai para o lúmen, através do canal de cloreto (CFTR) da membrana apical. O fluxo de água transepitelial é produto do balanço do transporte desses íons²⁰.

Na FC, graças à disfunção da CFTR, a membrana apical torna-se impermeável ao cloreto, dificultando a sua saída. Como esta é acompanhada, normalmente, do transporte de água, a hidratação da superfície celular torna-se comprometida. Para manter a neutralidade elétrica, ocorre um fluxo compensatório de sódio para o interior das células, através dos canais de sódio do epitélio (ENaC), acompanhado de água, o que acentua ainda mais a desidratação da superfície celular, resultando na formação de muco espesso, característica marcante desta doença²¹.

A depleção de líquido na superfície das vias aéreas e o espessamento da secreção leva à obstrução das vias e compromete os mecanismos locais de defesa, facilitando a ocorrência de infecção e inflamação. Na fibrose cística, a inflamação ocorre precocemente e predispõe à colonização e infecção das vias aéreas, que é uma causa importante da diminuição da função pulmonar nos pacientes. As infecções do trato respiratório costumam ocorrer logo após o nascimento e são acompanhadas de intensa resposta inflamatória^{9, 20}.

Embora uma variedade de microrganismos possa infectar os pacientes com FC, alguns agentes bacterianos

são mais característicos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Burkholderia cepacia*. Outros patógenos como *Stenotrophomonas maltophiliae* *Achromobacter xylosoxidans* podem estar presentes, mas o impacto que causam no prognóstico da doença ainda precisa ser melhor estudado²².

Staphylococcus aureus e *Haemophilus influenzae* são, cronologicamente, os primeiros agentes patogênicos a infectar e colonizar as vias aéreas de pacientes com FC. São prevalentes em crianças menores e podem provocar danos epiteliais, facilitando a aderência de outros patógenos. O *S. aureus* Resistente a Metilicina (MRSA) tornou-se um importante patógeno nosocomial com um aumento progressivo da prevalência também em populações adultas de FC²².

Pseudomonas aeruginosa é o agente patogênico mais comum, infectando aproximadamente 80% da população com FC e suas linhagens mucoides estão associadas a uma deterioração clínica mais rápida. Esta bactéria faz parte da microbiota normal do trato respiratório, sendo um agente patogênico oportunista em pacientes com FC²⁵. Pier²³ sugere que a proteína CFTR medeia a captação intracelular de *Pseudomonas aeruginosa* para processo fagocítico e o recrutamento das células Polimorfonucleares (PMN). Logo, o déficit desta proteína levaria os pacientes com FC ficarem mais susceptíveis às infecções por *P. Aeruginosa*.

A *Burkholderia cepacia* é uma bactéria gram-negativa que também pode colonizar os pacientes com FC, responsável por um pior prognóstico. É um agente virulento que, comumente, causa deterioração pulmonar rápida e progressiva e se associa a agudizações cada vez mais frequentes²⁴.

As infecções fúngicas pulmonares também são comuns na FC. O patógeno mais encontrado pertence ao gênero *Candida*, com incidência de 60-75% dos pacientes, porém, este microrganismo é considerado comensal. *Aspergillus spp.*, por outro lado, é isolado em aproximadamente 25% dos pacientes e pode estar significativamente relacionado com a doença^{25,26}.

A sintomatologia respiratória inicial da FC consiste em tosse crônica persistente, excessiva produção de escarro espesso e muitas vezes purulento. No decorrer dos anos, este processo supurativo crônico resulta em lesões pulmonares permanentes e no comprometimento de trocas gasosas, levando ao óbito pela doença pulmonar crônica; um distúrbio ventilatório obstrutivo e que na fase final surge um segmento restritivo devido à fibrose associada²⁷.

Além dos problemas pulmonares, pacientes que têm duas mutações graves podem apresentar insuficiência pancreática exócrina; essa perda funcional ocorre logo ao nascer ou ainda na infância. Aqueles que portam uma ou mais mutações leves não possuem alterações na

função pancreática; estes continuam com o pâncreas suficiente e aproximadamente 20% apresentam risco futuro de desenvolver uma pancreatite aguda ou crônica²⁸.

Estima-se que 85-90% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática, esta apresenta-se em 80-85 % no final do primeiro ano de vida, e em 90 % na idade adulta^{9, 29}.

A CFTR é necessária para a passagem de ânions e água para o lúmen dos ductos pancreáticos. No lúmen, os cloretos são trocados por bicarbonato. O comprometimento da CFTR resulta na redução do conteúdo hídrico da secreção pancreática e em maior acidez da mesma. Estas alterações contribuem para obstrução dos ductos pancreáticos, autólise e fibrose do pâncreas. A intensidade deste processo determina a progressão da doença pancreática. A lesão pancreática pode ter início na vida intrauterina e continuar após o nascimento, iniciar na infância ou mais tarde, e progredir até que todo o tecido pancreático acinar seja destruído³⁰.

A insuficiência pancreática exócrina é caracterizada por uma deficiência ou ausência dos três grandes grupos de enzimas pancreáticas: amilases, proteases e lipases. Essas deficiências evitam a quebra e digestão normais dos alimentos, levando a uma má absorção dos nutrientes, assim como à diminuição da liberação de bicarbonato pelo pâncreas no duodeno o que contribui para a inativação das enzimas secundárias e dos ácidos biliares pelo ácido gástrico. Suas manifestações clínicas consistem em esteatorréia, comprometimento nutricional e sinais e sintomas relacionados à perda proteica e à deficiência de vitaminas lipossolúveis^{31, 20}.

O largo espectro de doenças hepatobiliares em pacientes com FC inclui lesões de origem iatrogênica, bem como os efeitos de doença extra-hepática. No fígado, a CFTR é localizada na superfície das células dos pequenos ductos biliares. Neste sítio, a secreção de cloretos, seguida passivamente de água, mantém a solubilidade dos sais e das proteínas biliares, facilitando o tráfego em direção aos ductos biliares e à vesícula³².

A lesão hepática típica da FC é a cirrose biliar focal, resultado da obstrução biliar e da progressiva fibrose periportal. Os indivíduos com FC também podem expressar esteatose hepática (20-60% dos pacientes) e colelitíase (comum em 15% dos adultos). Doença hepática grave relacionada à fibrose cística afeta cerca de 5% dos pacientes com a enfermidade e é geralmente diagnosticada entre os 10 e 20 anos de idade^{33, 34}.

No intestino, a CFTR é o único canal de cloreto da membrana celular apical na maioria dos segmentos. Sua disfunção compromete a secreção de cloretos para o lúmen intestinal, o que em indivíduos normais é acompanhada da movimentação de água para a mesma região. Em consequência, o material fecal torna-se espesso, contribuindo para a ocorrência de síndromes

obstrutivas intestinais relacionadas à FC: íleo meconial, obstrução intestinal distal e constipação³⁵.

As glândulas sudoríparas dos pacientes com FC, em geral, não apresentam obstruções, nem alterações morfológicas significativas; entretanto, esses indivíduos exibem anormalidades na homeostase do cloreto de sódio. Nesses pacientes, ocorre um acúmulo de sódio e cloreto no suor; esses íons têm sua reabsorção do lúmen ductal prejudicada e o suor emergente sobre a superfície da pele passa a apresentar um alto teor de sal. As manifestações clínicas advindas da perda aumentada de líquidos e eletrólitos são: queixa de suor salgado, podendo haver depósitos de cristais na pele; sudorese excessiva com ou sem diarreia que ocasiona perda maciça de sódio, provocando desidratação grave^{36, 20}.

Os tecidos dos canais deferentes são os que mais necessitam do funcionamento adequado da CFTR para o seu desenvolvimento. Homens com fibrose cística são comumente estéreis devido à obstrução ou ausência dos ductos deferentes e da cauda do epidídimo. A agenesia bilateral dos canais deferentes ocorre quase universalmente em homens com FC e a esterilidade pode ser a única apresentação de formas atípicas desta doença³⁷.

No trato reprodutor feminino, a expressão do gene é elevada no endométrio e variável nas tubas uterinas e no epitélio cervical. Mulheres com FC ovulam normalmente, e a dificuldade que apresentam na concepção se dá pelo muco cervical espesso, que atua como um obstáculo contra as células do esperma³⁷.

Os avanços da Medicina e o consequente aumento da sobrevida de pacientes com FC trouxeram manifestações pouco observadas há algumas décadas. Uma dessas complicações foi o desenvolvimento da doença renal aguda ou crônica, devido à exposição a diversos agentes nefrotóxicos como os aminoglicosídeos, drogas anti-inflamatórias não-esteróides (AINEs) e imunossupressores³⁸.

Diabetes relacionada à fibrose cística (DMFC) é uma complicação comum e grave, cuja prevalência aumenta conforme a idade. Menos de 5% das crianças com fibrose cística possuem diabetes mellitus, mas essa proporção aumenta para 20% na adolescência, e dobra para 40-50% nos pacientes com 40 anos ou mais. A razão pela qual nem todos os pacientes mais velhos são afetados é desconhecida, no entanto, sabe-se que a DMFC é mais comum em pacientes com mutações no gene da fibrose cística grave e com insuficiência pancreática prévia³⁹.

A osteopenia e a osteoporose estão se tornando frequentes em pacientes adultos com FC. As causas são multifatoriais e incluem insuficiência pancreática exócrina, com depleção nas concentrações séricas das vitaminas D e K e insuficiência do cálcio; a reabsorção

óssea mediada por osteoclastos; inatividade física e a DMFC⁴⁰.

Diagnóstico

O diagnóstico da FC é feito predominantemente na infância, especialmente no primeiro ano de vida, quando 70% dos casos são identificados. Apesar disso, a frequência do diagnóstico na adolescência e na vida adulta tem aumentado em decorrência da maior suspeita clínica, do avanço e disponibilidade de técnicas diagnósticas. Esses indivíduos geralmente apresentam a forma não-típica da doença^{11, 18}.

Os critérios para se estabelecer o diagnóstico de FC consistem em (1) rastreio neonatal positivo, (2) uma ou mais manifestações clínicas sugestivas ou (3) presença de história familiar. Os critérios devem ser acompanhados de evidência laboratorial de disfunção da CFTR - teste do suor positivo ou diferença de potencial nasal (DPN) positivo - ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR^{18, 41}.

A triagem neonatal é feita pela pesquisa de níveis elevados da tripsina imunorreativa (IRT) no sangue, por punção do calcanhar, com boa sensibilidade e razoável especificidade. As características clínicas observadas são de doença pulmonar obstrutiva crônica, tosse e expectoração crônicas, colonização pulmonar persistente (particularmente com cepas mucóides de *Pseudomonas*), íleo meconial, insuficiência pancreática com prejuízo do desenvolvimento, entre outras manifestações pulmonares e gastrintestinais menos específicas^{41, 42}.

Na presença desses fatores, a confirmação pode ser feita pelo Teste do Suor. Utilizando-se a técnica de iontoforese quantitativa pela pilocarpina, faz-se uma medição quantitativa dos eletrólitos no suor. Uma concentração de cloreto superior a 60 mEq/L, em duas medidas, confirma o diagnóstico⁴³.

Nos casos com forte suspeição clínica em que as concentrações de cloreto no suor se encontram limítrofes ou normal, testes de diagnósticos suplementares são necessários, e uma análise molecular é realizada a fim de identificar as mutações no gene CFTR. A análise de mutações apresenta alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Isso decorre da necessidade de sequenciamento completo do gene, do elevado número de mutações já descritas e dos painéis comerciais disponíveis que só estudam uma minoria dessas mutações⁴⁴.

A DPN também pode ser realizada em pacientes com quadro clínico ou história sugestivos de FC e teste do suor inconclusivo. As anormalidades do transporte iônico pelo epitélio respiratório estão associadas a um padrão alterado do teste. Três características estão presentes na FC: uma DPN basal mais elevada, uma maior inibição da DPN, após a perfusão nasal com amilorida, pouca ou

nenhuma alteração na DPN após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de cloro – em associação com isoproterenol^{18, 41}.

Na avaliação diagnóstica inicial, outros exames complementares são utilizados. Eles visam avaliar a gravidade da doença, contribuem para o diagnóstico e planejamento terapêutico. Entre eles, incluem-se a avaliação da função pancreática, espirometria, avaliação microbiológica do escarro, avaliação dos seios da face e avaliação gênito-urinária masculina^{18, 45}.

4. CONCLUSÕES

Os avanços das pesquisas científicas nas últimas décadas vêm fomentando uma gama de conhecimentos a respeito da proteína CFTR e da sua participação na fisiopatologia da FC. Apesar de ser uma doença complexa, hoje já se entende melhor a consequência da disfunção canalicular em alguns órgãos acometidos, em especial na doença pulmonar que continua sendo o maior desafio e a principal responsável pela morbimortalidade da FC.

O desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e a implantação da triagem neonatal permitem um diagnóstico precoce da FC, facilitando uma intervenção multidisciplinar efetiva. Esses fatores são responsáveis por um melhor prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes com FC, que apresenta uma maior prevalência na população adulta, comparando-se às últimas décadas, e não é mais considerada uma patologia exclusiva da infância.

REFERÊNCIAS

- [1] Davis PB. Centennial Review: Cystic Fibrosis Since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 173:475-82.
- [2] Simmonds NJ. Review article: Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Respiratory Medicine*. 2010; 24:85-96.
- [3] Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004; 126:1215-24.
- [4] Rodrigues R, *et al.* Cystic fibrosis and neonatal screening. *Caderno de Saúde Pública*. 2008; 24:S475-S484.
- [5] Raskin S, *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008; 7:15-22.
- [6] Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística Ano 2010. 2012; 56p.
- [7] Gerristen J. Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358:1873-4.
- [8] Uppaluri L, England SJ, Scanlin TF. Clinical evidence that V456A is a Cystic Fibrosis causing mutation in South Asians. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012; 11:312-15.

- [9] Rodrigues R. Estudo piloto para a implantação da triagem da fibrose cística no Estado de São Paulo [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2008.
- [10] Boyle MP. Adult Cystic Fibrosis. *Journal of the American Medical Association*. 2007; 298:1787-93.
- [11] Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Report 2010. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
- [12] Boyle MP, Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet*. 2013; 1:158-63.
- [13] Kass RS. Channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115:1986-89.
- [14] Sloane PA, Rowe SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010; 16:591-97.
- [15] Zaibak F, Williamson R. Genetics and genomics: providing new opportunities for the translation of basic research to clinical care for cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2008; 2:1-5.
- [16] Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2006; 6:237-60.
- [17] Ren A, *et al.* MAST205 Competes with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR): associated Ligand for Binding to CFTR to Regulate CFTR-mediated Fluid Transport. *The journal of biological chemistry*. 2013; 288:12325-34.
- [18] Dalcin PTR, Silva FAA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2008; 34:107-17.
- [19] Salvatore D, *et al.* An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011; 10:71-85
- [20] Firmida MC, Marques BL, Costa CH. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011; 10: 46-58.
- [21] Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013; 1:148-57.
- [22] Coutinho HDM, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *International Archives of Medicine*. 2008; 24:1-7.
- [23] Pier GB. The challenges and promises of new therapies for cystic fibrosis. *The Journal of Experimental Medicine*. 2012; 9: 1235-9.
- [24] Lipumaa JJ. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clinic Microbiology Reviews*. 2010; 23:299-323.
- [25] Wise SK, *et al.* Presence of Fungus in Sinus Cultures of Cystic Fibrosis. *American Journal of Rhinology*. 2005; 19:47-51.
- [26] Amin R, *et al.* The Effect of Chronic Infection with *Aspergillus fumigatus* on Lung Function and Hospitalization in Patients with Cystic Fibrosis. *Chest*. 2010; 137:171-6.
- [27] Zemanick ET, *et al.* Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010; 9:1-16.
- [28] Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clinical Chest Medicine*. 2007; 28:279-88.
- [29] Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynski M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 20:157-60.
- [30] Augarten A, *et al.* The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 20:164-8.
- [31] Imrie CW, *et al.* Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 32:1-25.
- [32] Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis associated liver disease. *Best Practice Research of Clinical Gastroenterology*. 2010; 24:585-92.
- [33] Debray D, *et al.* Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011; 10:S29-S36.
- [34] Plant BJ, *et al.* Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *The Lancet*. 2013; 1:164-74.
- [35] Van der Doef HP, *et al.* Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current Gastroenterology Reports*. 2011; 13:265-70.
- [36] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352:1992-2001.
- [37] Smith HC. Fertility in Men with Cystic Fibrosis Assessment, investigations and management. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010; 11:80-83.
- [38] Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; 1-9.
- [39] Moran A, *et al.* Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010; 33:2677-83.
- [40] Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *Journal of Osteoporosis*. 2010; 2011:1-10.
- [41] De Boeck K, *et al.* Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 7:627-35.
- [42] Castellani C, *et al.* Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008; 7:179-96.
- [43] Farrell PM, *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 153:S4-S14.
- [44] Dal'Maso VB, *et al.* Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic fibrosis transmembrane

conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013; 39:181-9.

- [45] Krczeski B, Cutting G. Diagnosis of cystic fibrosis, CFTR-related disease and screening. *Progress in Respiratory Research*. 2006; 34:69-76.

