

FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CYSTIC FIBROSIS: A LITERATURE REVIEW

BRUNA DE ALMEIDA MATOS^{1*}, RITA CRISTINA MARTINS²

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná, Rondônia; 2. Farmacêutica Especialista em Assistência Farmacêutica com ênfase em Atenção Farmacêutica e Docente do curso de Farmácia do Centro Educacional São Lucas de Ji-Paraná.

* Rua João XXIII, 308, Liberdade, Ouro Preto do Oeste, Rondônia, Brasil. CEP: 76920-000. brunaalmeidamatos@gmail.com

Recebido em 15/10/2019. Aceito para publicação em 13/11/2019

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, congênita, autossômica e recessiva, conhecida como mucoviscidose, e afeta vários órgãos e sistemas do organismo. Ocorre devido a mutação de uma proteína conhecida como, Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística ou *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*. Essa doença atinge a raça branca e ambos os sexos, sendo mais prevalente em caucasianos. Objetivou-se com o presente estudo apresentar os principais métodos de diagnóstico e tratamento dessa patologia. Como metodologia foi utilizada a revisão de literatura, por meio de artigos científicos, sites oficiais governamentais, organizações mundiais de saúde livros concernentes ao tema. Há diversas formas de se chegar ao diagnóstico da FC: antenatal, nos primeiros meses de vida, triagem neonatal e manifestações clínicas. Na atualidade, diversos tipos de tratamentos são utilizados: pré-sintomático, tratamento por terapia genética e tratamento medicamentoso. Porém, o tratamento não-farmacológico é muito importante, a fisioterapia respiratória é um exemplo, sendo fundamental para que a eliminação de secreções seja realizada de forma correta. Conclui-se que o acompanhamento do paciente por uma equipe multiprofissional é muito importante, sendo o profissional Farmacêutico responsável no Uso Racional de Medicamentos, evitando possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais relacionados aos medicamentos utilizados.

PALAVRAS-CHAVE: Mucoviscidose, Fibrose Cística, CFTR.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic, congenital, autosomal recessive disease known as mucoviscidosis that affects many organs and systems of the body. Occurs due to a mutation of a protein known as Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator or *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*. This disease affects the white race and both sexes, being more prevalent in Caucasians. This study aimed to present the main methods of diagnosis and treatment of this pathology. The methodology used was the literature review, through scientific articles, official government websites, worldwide health organizations, books on the subject. There are several ways to reach the diagnosis of CF: antenatal, in the first months of life, neonatal screening and clinical manifestations. Currently, several types of treatments are used: pre-symptomatic, gene therapy treatment and drug treatment. However, non-pharmacological treatment is very

important, respiratory physiotherapy is an example and is essential for the elimination of secretions to be performed correctly. It is concluded that patient follow-up by a multidisciplinary team is very important, being the pharmacist responsible for the Rational Use of Medicines, avoiding possible drug interactions and side effects related to the drugs used.

KEYWORDS: Mucoviscidosis, Cystic Fibrosis, CFTR.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, congênita, autossômica e recessiva grave, conhecida também como mucoviscidose, que afeta vários órgãos e sistemas do organismo. Ocorre devido a mutação de uma proteína conhecida como, Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística ou *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)^{1,2,3}.

Descoberto em 1989, o gene CFTR proporcionou aos pesquisadores novas perspectivas de estudos sobre a FC⁴. Este gene defeituoso altera a viscosidade das secreções, levando à má absorção, perda de eletrólitos durante o suor e alteração das secreções pulmonares, o que diminui o clearance mucociliar^{5,6}. Tudo isso ocorre devido ao transporte atípico de cloro e sódio através dessa proteína^{4,7,8,9}.

Essa doença atinge com maior frequência a raça branca e ambos os sexos, sendo mais prevalente em caucasianos. Os países mais afetados são Estados Unidos, Europa e Canadá, variando de 1: 2000 a 3500 indivíduos nascidos caucasianos que são portadores do gene^{2,10,11}.

No Brasil ocorre uma variação em relação a incidência da doença, pelo fato do país ser miscigenado, estima-se que varia de 1: 2500 no sul do país, sendo similar ao índice da Europa. E no restante do país de 1: 10.000^{1,12}.

Com o avanço da tecnologia nos últimos anos, novas terapias foram surgindo. Novas formas de estudar a fisiopatologia da doença auxiliaram na qualidade de vida dos pacientes fibrocísticos^{2,13,14}. Por ser uma doença de alta mortalidade^{15,16}, a detecção precoce e o início imediato do tratamento são de suma importância para o aumento da sobrevivência dos pacientes^{17,18}.

Desta forma, o presente estudo objetivou apresentar os principais métodos de diagnóstico e tratamento dessa patologia, levando em conta também a importância do profissional durante a etapa de saúde - doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada utilizando artigos científicos, dissertações e monografias, através dos principais bancos de dados *online*: Scielo, PubMed, ScienceDirect, Lilacs e Google Acadêmico. Foram considerados preferenciais os trabalhos publicados nos últimos dez anos. Porém, artigos de anos anteriores auxiliaram na temática do trabalho.

Como critério de inclusão foram consideradas aptas a participar da pesquisa artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, por meio das palavras-chave Mucoviscidose, Fibrose Cística, CFTR.

3. DESENVOLVIMENTO

Breve histórico da doença

Durante a Idade Média, histórias contadas pelo folclore antigo norte europeu diziam que, “amaldiçoada seria a criança que quando beijada na fonte tivesse gosto salgado, logo morreria vítima de feitiçaria”¹⁹.

A primeira descrição sobre a FC, foi feita em 1936 na Suíça, pelo pediatra Fanconi, ele a nomeou como pâncreas fibroso²⁰. Dois anos depois através de um estudo realizado pela patologista Dorothy Andersen, nos Estados Unidos em 1938, que a FC se tornou uma entidade reconhecida^{8,11,19}.

Até o ano de 1940, o tempo de sobrevivência dos pacientes era extremamente curto, não chegando aos cinco anos de idade, sendo assim chamada de doença da infância²¹. No ano de 1945, Farber, passou a utilizar o termo “mucoviscidose” como sinônimo da doença, pois observou que os ductos dos órgãos afetados pela FC eram entupidos por secreções pegajosas e viscosas^{8,19}.

Após quase uma década, houve a conexão entre o transporte de sal pelo corpo e a FC. No ano de 1951, Kessler e Andersen, em um estudo realizado no Hospital de Bebês, notaram que crianças estavam sendo internadas com os mesmos sintomas agudos, prostração por calor, vômitos e sinais de choque, devido a alguma infecção. Após a reidratação, apenas uma criança não obteve melhora²².

Di Sant'Agnesse, no ano de 1953, observou que durante períodos muito quentes, os pacientes fibrocísticos apresentavam maior desidratação e maior quantidade de eletrólitos no suor^{20,23}. Graças a essas descobertas, dois anos depois, foi criada a Cystic Fibrosis Foundation²⁰, e em 1959 houve a padronização do teste de suor, por Gibson & Cooke, o que permitiu aos pacientes um maior auxílio no diagnóstico da doença, e o que fez com que a FC não fosse considerada apenas como um distúrbio do muco⁸.

Em 1985, em razão de pesquisas realizadas por

Knowlton e Wainwright, através de análises diferentes, identificaram no gene a primeira mutação descrita no braço longo do cromossomo 7²⁴. Este gene atípico, que leva o paciente a desenvolver a doença, foi clonado pela primeira vez em 1989. Devido aos esforços realizados por Tsui, Riordan, Collins e colaboradores, descobriram que nos pacientes em sua maioria, o gene era inexistente em três nucleotídeos, resultando em uma anormalidade de fenilalanina na posição 508 da proteína^{22,25}. Essa proteína atípica, recebeu o nome de “*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*” (CFTR), que tinha como função regular os canais de íons Cl⁻¹⁹.

4. DISCUSSÃO

Através de dados obtidos em 2013 pelo Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), notou-se que no país já haviam aproximadamente 3000 pacientes com diagnóstico positivo para a doença, sendo o Sul e Sudeste as regiões com maior índice²⁶, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Estimativa de incidência de cinco estados brasileiros.

Estado	Estimativa de incidência	Estimativa de portadores do gene da FC
RS	1: 1.587	01:20
PR	1: 6.803	01:42
SP	1: 7.358	01:43
SC	1:12.048	01:56
MG	1:20.408	1:72

Fonte: Furgeri (2008)²⁴.

Apesar de ser diagnosticado aproximadamente 300 novos casos por ano da doença, a FC ainda tem sua incidência ignorada no país, sendo em sua maioria pacientes pediátricos²⁷.

Genética da Fibrose Cística

- **O gene CFTR**

Estudos mostraram que o gene CFTR foi isolado, mapeado e está localizado no braço longo do cromossomo 7, no locus q31, formado por 250 Kb de DNA, com 27 éxons, 1480 aminoácidos e codifica um RNAm de 6,5 Kb sendo capaz de transcrever uma proteína reguladora, responsável por regular o transporte de íons, também conhecida como *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)^{10,24,25}.

Atualmente existem mais de 1.800 mutações já descritas, porém a primeira mutação identificada do gene CFTR foi a $\Delta F508$, considerada a mais frequente entre os pacientes^{17,25}. O surgimento dessa mutação se deve a deleção da sequência de três pares de bases, Citosina-Timina-Timina (CTT), no éxon 10 do gene CFTR, o que gera uma perda de fenilalanina na posição 508 da proteína^{2,25}. Em todo o mundo, cerca de 70% dos pacientes fibrocísticos possuem essa mutação¹¹. As demais mutações são vistas como sendo raras,

encontradas em 11 de 100 pacientes doentes²⁵.

Para que uma criança nasça com a doença ela deve herdar de ambos os pais o gene mutado. Assim também, para uma gestação onde ambos os pais possuam o gene da FC, o percentual de chance de que a criança venha a nascer com ou sem a doença é de 25% a 75%. Entretanto, a possibilidade de a criança nascer saudável, porém com o gene da FC, é de 50%, o que é conhecido como carreador ou portador^{10,17,20}.

• A proteína CFTR

A proteína CFTR é responsável pela regulação de íons Cl e Na no organismo, especificamente na membrana apical das células epiteliais exócrinas, onde é encarregado de fazer o transporte de eletrólitos por entre as células²⁹, conforme a Figura 1.

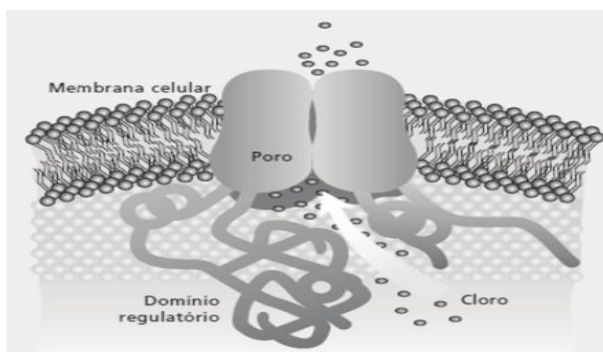


Figura 1. Proteína CFTR. **Fonte:** Firmida *et al* (2011)³⁰.

É sabido que a membrana apical das células epiteliais é composta por canais, os quais correspondem a partes de moléculas, onde permitem em resposta a agentes, que a permeabilidade da célula seja afetada. Em células normais, quando há o estímulo pelo AMPc ou pelo cálcio (Ca), os canais de cloro tendem a se abrir para que ocorra a saída do cloro. Em pacientes com a doença, essa abertura provocada pelo AMPc não acontece, os únicos canais abertos são os estimulados pelo cálcio, o que gera uma redução da permeabilidade dos íons cloro. Em consequência disso para que haja um equilíbrio entre cloro e sódio dentro da célula, ocorre o aumento da reabsorção de sódio¹⁰.

Já foram observadas diversas mutações da FC, algumas leves podem levar o homem à esterilidade^{1,2,7}, problemas pulmonares e gastrointestinais¹. Graças a estudos funcionais as mutações foram classificadas em seis grupos diferentes³¹, sendo que as classes I, II e III são consideradas as mais comuns, correlacionados à insuficiência pancreática, enquanto a IV, V e VI são mais raras e associadas a suficiência pancreática¹⁷, conforme Tabela 2.

Aproximadamente 85% dos pacientes manifestam sintomas de mutações referentes à classe II e outros 7% são referentes a classe I, essas duas classes tem como característica a inexistência da molécula de CFTR em sua superfície celular, se diferenciando das outras classes, pois as mesmas possuem atividade residual dessa molécula²⁵.

Tabela 2. Classe de mutações genéticas da FC.

Classe	Disfunção molecular em nível de CFTR
Funcional	
I	Ausência de produção
II	Defeito no processamento
III	Defeito na regulação do transporte iônico
IV	Defeito na condutância
V	Produção e transformação inadequada
VI	Porção C-terminal ausente

Fonte: Reis (2016)³².

Diagnóstico

Há diversas formas de se chegar ao diagnóstico da FC: antenatal, através da análise genética, feita muitas vezes quando já se tem casos da doença na família; nos primeiros meses de vida, diante de manifestações clínicas precoces, sendo responsável por 70% dos casos; na triagem neonatal e por manifestações clínicas em qualquer faixa etária^{2,20,33}.

Durante a triagem neonatal, o Ministério da Saúde (MS) recomenda que seja realizado no paciente o teste da Tripsina Imunoreativa (IRT). Esse teste é realizado para que o pediatra possa observar se o nível desse marcador está elevado no sangue do neonato, sendo quantificado no teste do pezinho. Em pacientes fibrocísticos o valor se eleva e permanece durante um mês. Em caso de alterações na realização do exame, o mesmo deve ser refeito, ainda no primeiro mês de vida, conforme Figura 2. Para a confirmação ou exclusão do diagnóstico é realizado o teste de suor, estando alterado em até 99% dos pacientes com FC^{10,23}.

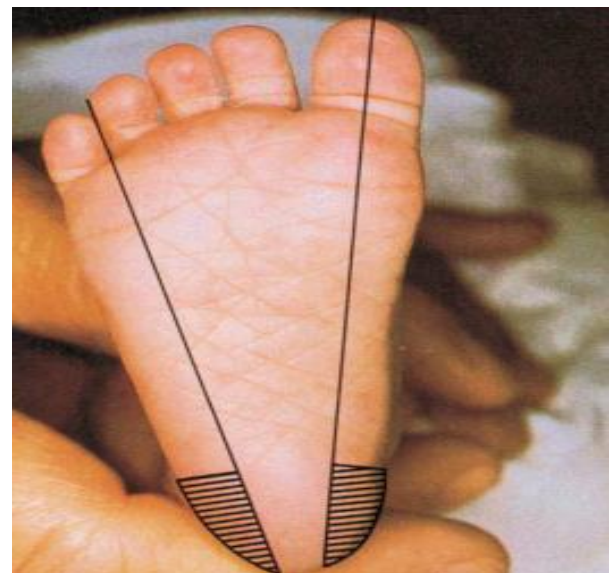


Figura 2: Local ideal para coleta neonatal. **Fonte:** Neto (2009)²⁰.

O teste de suor (TS), considerado padrão, determina a quantidade de cloreto de sódio presente no suor do paciente. Ele age estimulando as glândulas sudoríparas através da aplicação de policarpina no antebraço do paciente. Os resultados desse teste variam, valores acima de 60 mEq/l são uma confirmação do

diagnóstico; entre 40 mEq/l e 60 mEq/l, soltam um resultado duvidoso; abaixo de 40mEq/l são considerados normais^{14,34,35}.

Em pacientes com suspeita da doença, porém com teste de suor normal ou inconclusivo, é recomendado a realização do estudo genético. Este estudo é muito específico e sua sensibilidade é de 70-90%²⁵. A técnica de realização desse teste varia de cada laboratório, utiliza-se 10 ml de sangue total em EDTA, sendo coletado dos pais e do paciente. É possível pesquisar cinco mutações do gene CFTR: $\Delta F508$, G542X, G551D, R553X e N1303K, sendo essas as mais frequentes²¹.

Outra forma de diagnóstico muito importante é a diferença de potencial nasal (DPN)²⁵. A associação da DPN com a FC está relacionada ao transporte iônico anormal no epitélio respiratório do paciente fibrocístico, sendo distinguida por três características: DPN basal elevada, perfusão nasal com amilorida levando a uma inibição da DPN, pouca ou nula alteração na DPN após perfusão epitelial nasal com solução livre de cloro em conjunto com isoproterenol²⁹.

Tratamento

Por ser uma doença complexa e peculiar, a FC requer uma abordagem específica em seu tratamento, o mesmo é composto por uma equipe multidisciplinar que trabalha em centros com terapias especializadas, toda essa tecnologia permite que os pacientes convivam melhor com a doença independentemente da idade^{14,29,36,37,38}.

Durante o tratamento, a responsabilidade de cuidar de todas as necessidades apresentadas pelo paciente, cabe na maioria das vezes a um único membro da família, denominado como cuidador. A participação da equipe multidisciplinar é imprescindível para o cuidador, para que tanto ele quanto a família sejam orientados de forma correta sobre as etapas do tratamento²⁶.

Estudos comprovaram que a inserção do profissional Farmacêutico na equipe é de suma importância para a qualidade do tratamento, sendo o mesmo responsável por gerenciar toda a terapia medicamentosa aplicada, maximizando os efeitos clínicos corretos. Dentre as habilidades incumbidas ao Farmacêutico, algumas delas são: avaliação de medicamentos, educação de pacientes e cuidadores, administração correta de doses, detecção de reações adversas, conciliação dos medicamentos para que não ocorra possíveis interações medicamentosas³⁹.

Na atualidade, diversos tipos de tratamentos são utilizados: pré-sintomático, tratamento por terapia genética e tratamento medicamentoso. O tratamento pré-sintomático é o mais indicado para os pacientes fibrocísticos, o objetivo desse tratamento é o controle das doenças enzimáticas e adiamento das manifestações pulmonares. O tratamento por terapia genética ainda está em fase experimental, graças aos constantes avanços da tecnologia, é realizado para recuperar o gene correto e regular o transporte de íons

pelo corpo¹⁰.

No tratamento medicamentoso, faz-se necessário o uso de tipos variados de medicamentos: antibióticos, anti-inflamatórios, broncodilatadores, mucolíticos, nebulizadores, enzimas pancreáticas e suplementos nutricionais^{10,40}. Por serem mais susceptíveis a contaminações por bactérias como *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*⁴⁰, o tratamento com antibioticoterapia é muito importante para o paciente, evitando assim, possíveis contaminações cruzadas ou diminuindo as exacerbações de manifestações pulmonares¹⁸.

É de suma importância que durante o tratamento o paciente faça a eliminação de secreções dos pulmões e vias aéreas, dietas orientadas, reposição de enzimas e suplementação de vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K), para manter os pulmões limpos e o estado nutricional estável^{1,23,41}.

Deve se levar em consideração o quão importante é o tratamento não farmacológico⁴⁰, a fisioterapia respiratória é um exemplo, sendo fundamental para que a eliminação de secreções seja realizada de forma correta¹⁷. Ela atua mantendo a integridade das vias aéreas e a higiene brônquica, auxiliando na resistência física e postural¹⁸. Outras técnicas muito utilizadas para a eliminação de secreções são: expiração forçada, pressão expiratória positiva (PEP), válvulas de Flutter e oscilômetro²⁵.

Não se tem garantia de que uma das formas de tratamento utilizadas sejam melhores ou superiores à outra, porém, pesquisas realizadas comprovaram que os pacientes fibrocísticos tem preferência por tratamentos em que os mesmos conseguem realizar sozinhos. Um exemplo é o uso do Vest, um equipamento que equivale a um colete que infla e murcha com rapidez, onde o mesmo libera ondas de oscilação de alta frequência na parede torácica fazendo com que o muco viscoso se desprenda e seja expelido pela pressão que o colete exerce nas costas do paciente^{8,17}.

5. CONCLUSÃO

A Fibrose Cística é uma das poucas doenças genéticas e recessivas herdadas de ambos os pais e há muito tempo considerada fatal, causada por um gene defeituoso nomeado CFTR. O paciente consegue chegar ao diagnóstico nos primeiros meses de vida, o que auxilia muito na qualidade de vida e na forma de tratamento correto a ser utilizado.

O apoio à família do paciente fibrocístico é fundamental no decorrer do tratamento, sendo importante o acompanhamento com uma equipe multiprofissional durante o processo de saúde-doença. O Farmacêutico se destaca nesse cenário, sendo responsável no Uso Racional de Medicamentos, evitando assim possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais, auxiliando médicos e enfermeiros na dosagem correta e forma adequada de se administrar o medicamento.

REFERÊNCIAS

- [1] Mariano T, Conde CR. Assistência do enfermeiro à criança com fibrose cística. *Revista Uningá* 2017; 52(1):144-150.
- [2] Pessoa IL, Guerra FQS, Menezes CP, *et al.* Cystic fibrosis: genetics, clinical and diagnostic aspects. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2015; 11(4):30-36.
- [3] Riquena B, Monte LFV, Lopes AJ, *et al.* Contaminação microbiológica de nebulizadores usados por pacientes com fibrose cística: um problema subestimado. *Bras Pneumol* 2019; 45 (3):e20170351.
- [4] Kunzelmann K, Schreiber R, Hadorn HB. Review Bicarbonate in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2017; 16 (6):653-662.
- [5] Torres L, Hernandez JLJ, Almeida GB, *et al.* Clinical, nutritional and spirometric evaluation of patients with cystic fibrosis after the implementation of multidisciplinary treatment. *J Bras Pneumol* 2010; 36(6):731-737.
- [6] Martins RS, Junior MC, Moreira AS, *et al.* Identification of a novel large deletion and other copy number variations in the *CFTR* gene in patients with Cystic Fibrosis from a multiethnic population. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 645:1-7.
- [7] Gabatz RIB, Ritter NR. Crianças hospitalizadas com Fibrose Cística: percepções sobre as múltiplas hospitalizações. *Rev Bras Enferm* 2007; 60(1):37-41.
- [8] Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173:476-482.
- [9] Nascimento FS, Sena NA, Ferreira TA, *et al.* Hepatobiliary disease in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2018;94 (5):504-510.
- [10] Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, *et al.* Cystic fibrosis: a clinical and nutritional approach. *Rev Nutr* 2008; 21 (6):725-737.
- [11] Reyes-Escobar AD, Carmenates-Álvarez BM, Peña-Borroto YJ, *et al.* Hepatic cirrhosis and cystic fibrosis in pediatric patients. *Rev. Arch Med Camagüey* 2019; 23 (1):104-111.
- [12] Tavares KO, Carvalho MDB, Pelloso SM. Dificuldades vivenciadas por mães de pessoas com fibrose cística. *Texto Contexto Enferm, Florianópolis*, 2014 Abr-Jun; 23(2):294-300.
- [13] Ong T, Ramsey BW. Update in Cystic Fibrosis 2014. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 192 (6):670-675.
- [14] Athanzio RA, Filho LVRFS, Vergara AA, *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol* 2017;43 (3):219-245.
- [15] Veit G, Avramescu RG, Chiang NA, *et al.* From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Molecular Biology of the Cell* 2016; 27:424-433.
- [16] Tang XX, Stoltz DA, Welsh MJ. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2016; 126 (3):879-891.
- [17] Beatricci SZ. Adesão ao tratamento antes e após plano educacional em crianças e adolescentes com fibrose cística. [dissertação] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina; 2016.
- [18] Costa RFG, Aleixo AA, Santana RS, *et al.* Profile of patient with cystic fibrosis treated in a reference university hospital of Minas Gerais/Brasil. *ConScientiae Saúde* 2018; 17(2):204-210.
- [19] Cabello GMK. Avanços da genética na Fibrose Cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2011; 10 (4):36-45.
- [20] Neto NL. Fibrose cística enfoque multidisciplinar. 2ª ed. Santa Catarina: Neto; 2009.
- [21] Reis FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, *et al.* Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFGM. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46(4):325-30.
- [22] Kreindler JL. Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 125:219-229.
- [23] Chagas AMD. Atividade física para pessoas com fibrose cística: uma revisão de literatura. [monografia] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2017.
- [24] Furgeri DT. Haplótipos da região gênica *cfr* em núcleos familiares de pacientes com fibrose cística. [dissertação] Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2008.
- [25] Damas C, Amorim A, Gomes I. Cystic fibrosis: Review. *Rev Portuguesa de Pneumologia* 2008; 14 (1): 89-112.
- [26] Alves SP, Bueno D. The profile of caregivers to pediatric patients with cystic fibrosis. *Ciência & Saúde Coletiva* 2018; 23 (5): 1451-1457.
- [27] Teste do suor com dosagem de cloreto para diagnóstico da fibrose cística. Ministério da Saúde 2010. [Acesso 14 out. 2019] Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/TestadoSuor-final.pdf>.
- [28] Rosa KM, Lima ES, Machado CC, *et al.* Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. *J Bras Pneumol* 2018;44(6):498-504.
- [29] Dalcin PTR, Silva FAA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol* 2008; 34 (2):107-117.
- [30] Firmida MC, Lopes AJ. Aspectos epidemiológicos da Fibrose Cística. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto* 2011; 10 (4):12-21.
- [31] Hoz DD, Osorio MV, Restrepo-Gualteros SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance Regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(2):131-136.
- [32] Reis MS. Caracterização clínico-epidemiológica da fibrose cística em um centro pediátrico de referência do Nordeste brasileiro. [monografia] Salvador: Universidade Federal da Bahia. 2016.
- [33] Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, *et al.* Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Parana: evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr* 2005; 81(3):240-244.
- [34] Coutinho HDM, Figueredo FG, Tintino SR, *et al.* Ion channel and cystic fibrosis. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia* 2014; 2 (5):1-15.
- [35] Goçalves AC, Marson FAL, Mendonça RMH, *et al.* Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to diagnose cystic fibrosis. *J Pediatr* 2019; 95(4):443-450.
- [36] Furtado MCC, Lima RAG. O cotidiano da família com filhos portadores de fibrose cística: subsídios para a

- enfermagem pediátrica. Rev Latino-am Enfermagem 2003; 11(1):66-73.
- [37] Reginaldo EPR. Aspectos socioculturais dos itinerários terapêuticos: o caso das famílias de indivíduos com fibrose cística em Santa Catarina. [monografia] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2012.
- [38] Robinson CA, Hofer M, Benden C, *et al.* Avaliação de doença óssea em pacientes com fibrose cística e doença pulmonar terminal. J Bras Pneumol 2019; 45(1):1-8.
- [39] Tonello ML. Discrepâncias entre os registros de prontuário referentes à farmacoterapia de pacientes pediátricos com fibrose cística. [monografia] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Farmácia; 2016.
- [40] Alves SP, Frank MA, Bueno D. Medications used in pediatric cystic fibrosis population. Einstein 2018; 16(4):1-8.
- [41] Leão LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. Jornal de Pediatria 2008; 84(4):80-90.