

FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS E PRINCIPAIS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

CYSTIC FIBROSIS: GENETIC AND MAIN ASPECTS DIAGNOSTIC CRITERIA

¹OLIVEIRA, Emanoele Carvalho Bueno; ¹SILVA, Giovanna Cadamuro Rosa; ¹GATTI, Luciano Lobo; ¹RASMUSSEN, Lucas Trevizani

¹ Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que pode atingir vários órgãos e sistemas. A FC afeta aproximadamente 30.000 crianças e adultos nos EUA e cerca de 70.000 no mundo todo. O gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) é o principal gene envolvido na doença, onde foi identificado, clonado e sequenciado, favorecendo o conhecimento sobre os mecanismos responsáveis pela fisiopatogênia da doença, e possibilitando um aconselhamento genético e diagnóstico mais assertivo. O objetivo deste trabalho foi analisar os aspectos genéticos da Fibrose Cística, dando enfoque no gene e proteína CFTR. Como também abordar os principais critérios diagnósticos da doença. Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de forma analítica. Para sua realização foram utilizadas como fonte, artigos científicos indexados nas plataformas virtuais *SciELO*, *PubMed* e *Google Scholar*. O gene foi localizado a partir de uma extensa análise genética de famílias com a FC, por meio de estudos de ligação, que são variações na sequência do DNA e que podem ser usadas para distinguir uma cópia de DNA de outra. O diagnóstico da FC é realizado durante a triagem neonatal, no qual é detectado níveis elevados de tripsina imunorreativa no teste do pezinho. Já o teste do suor e o teste genético são utilizados como testes confirmatórios. Entretanto, com o apoio do SUS, a Fibrose Cística deveria ser apresentada de uma forma mais ampla a comunidade, com o intuito de disseminar um conhecimento geral sobre a doença, para que as pessoas conheçam a FC, para que possam procurar assistência médica com antecedência, a fim de que consigam um diagnóstico precoce, e desta forma possibilitando um melhor prognóstico e um aumento da sobrevida dos pacientes fibrocísticos.

Palavras-chave: Diagnóstico da Fibrose Cística; Fibrose Cística; Gene CFTR; Genética da Fibrose Cística; Proteína CFTR.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease that can affect several organs and systems. CF affects approximately 30,000 children and adults in the US and approximately 70,000 worldwide. The CFTR gene (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) is the main gene involved in the disease, where it was identified, cloned and sequenced, favoring knowledge about the mechanisms responsible for the pathophysiology of the disease, and enabling a more assertive genetic counseling and diagnosis. The objective of this work was to analyze the genetic aspects of Cystic Fibrosis, focusing on the CFTR gene and protein. As well as addressing the main diagnostic criteria of the disease. This study is an analytical review. For its accomplishment, scientific articles indexed in the virtual platforms *SciELO*, *PubMed* and *Google Scholar* were used as a source. The gene was located from an extensive genetic analysis of families with CF, through linkage studies, which are variations in the DNA sequence that can be used to distinguish one copy of DNA. The diagnosis of CF is performed during neonatal screening, in which elevated levels of immunoreactive trypsin are detected in the heel prick test. The sweat test and genetic testing are used as confirmatory tests. However, with the support of the SUS, Cystic Fibrosis should be presented in a broader way to the community, with the aim of disseminating general knowledge about the disease, so that people

have an idea of what CF is and seek medical assistance in advance, in order to obtain an early diagnosis, thus enabling a better prognosis and an increase in the survival of cystic fibrosis patients.

Keywords: Diagnosis of Cystic Fibrosis; Cystic Fibrosis; CFTR gene; Cystic Fibrosis Genetics; CFRT protein.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, crônica e progressiva, que pode atingir vários órgãos e sistemas do nosso organismo (LIMA *et al.*, 2012). Estima-se, que a FC afete aproximadamente 30.000 crianças e adultos nos EUA e cerca de 70.000 no mundo todo. Sua incidência difere de acordo com o grupo étnico, variando de um para cada 2.000 a 3.500 caucasianos nascidos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, e apresentando uma incidência menor em Asiáticos e Africanos. (PESSOA *et al.*, 2015).

No Brasil, a incidência dessa doença tem sido estimada em um para cada 7.000 nascidos, porém apresentam diferenças regionais, com valores mais elevados nas regiões Sul e Sudeste do País. (VENDRUSCULO; DONADIO; PINTO, 2021).

A prevalência estimada para a região Sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia, decrescendo em direção a região Sudeste e Norte do País. Diante disso, não há estudos epidemiológicos ou de triagem neonatal que permitam estimar a incidência exata da doença no País, pois menos de 10% do total de casos são diagnosticados por ano. (ROSA *et al.*, 2008).

Apesar da inexistência de dados fidedignos sobre a incidência e prevalência da FC no Brasil, segundo a portaria nº 338 de 29 de Junho de 2005 estima-se, aproximadamente 2.000 portadores de Fibrose Cística. (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2005).

Nos últimos 70 anos, a Fibrose Cística foi acolhida como a mais importante doença hereditária, potencialmente letal. Onde o principal gene envolvido na doença, o gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), foi identificado, clonado e sequenciado, favorecendo o conhecimento sobre os mecanismos bioquímicos responsáveis pela fisiopatogênia da doença, e possibilitando, um aconselhamento genético e diagnóstico mais assertivo, o que

contribui para o tratamento de suas complicações com um melhor prognóstico. (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002).

A FC é uma doença monogênica, causada por alterações genéticas no gene CFRT, o qual está mapeado em 7q31. Possui cerca de 250 Kb com 27 éxons codificando um RNAm de 6,5 Kb, que traduz uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1.480 aminoácidos, conhecida como CFRT. (REIS; DAMACENO, 1998).

Esta proteína atua como canal de cloreto e bicarbonato presente na superfície apical das células epiteliais do organismo, permitindo o cotransporte de sódio e cloreto junto com a água através das membranas. Assim, a FC é caracterizada pelo transporte defeituoso de cloretos. (LIMA, 2012). A disfunção da proteína CFTR, resulta em uma doença sistêmica com grande variabilidade de sinais e sintomas, no qual impacta principalmente os sistemas respiratório e gastrointestinal. (FIRMIDA; LOPES, 2011).

O principal aspecto clínico de pacientes portadores de FC é a secreção de muco espesso e viscoso, o que leva a obstrução dos ductos das glândulas exócrinas, que pode contribuir para o aparecimento de doença pulmonar crônica progressiva, níveis elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática com má digestão e má absorção e consequente desnutrição secundária. (ROSA *et al.*, 2008).

O diagnóstico da FC frequentemente é realizado durante a triagem neonatal, no qual é detectado níveis elevados de tripsina imunorreativa (IRT) no teste do pezinho. Já o teste do suor e o teste genético são utilizados como testes confirmatórios. Em resumo, o teste do suor avalia a concentração de cloro (cloreto) presente no suor, e o teste genético busca por alterações moleculares no gene CFTR. (CONITEC, 2021).

Dado a falta de informação sobre vários aspectos da Fibrose Cística, um estudo que visa reunir as principais informações sobre a fisiopatologia da doença com enfoque também no diagnóstico se faz extremamente relevante. A detecção precoce da FC atrelada a um melhor entendimento da doença pode proporcionar ao paciente um melhor prognóstico, bem-estar e uma boa qualidade de vida. O presente estudo pode abrir novas perspectivas sobre o entendimento dos principais

mecanismos genéticos e bioquímicos que causam a FC, o que é, sem dúvida, a etapa mais importante na busca da cura.

O objetivo deste trabalho foi analisar os aspectos genéticos da Fibrose Cística, dando enfoque no gene e proteína CFTR. Como também abordar os principais critérios diagnósticos da doença.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de forma analítica. Para sua realização foram utilizadas como fonte, artigos científicos indexados nas plataformas virtuais *SciELO*, *PubMed* e *Google Scholar*. Para a busca dos artigos, foram utilizados os unitermos: Fibrose Cística; Gene CFTR; Proteína CFTR e aceitos artigos publicados nas línguas: Português e Inglês.

Os artigos foram escolhidos mediante a leitura de seus respectivos resumos, em seguida, seus conteúdos foram analisados e lidos integralmente, e quando pertinente, foram utilizados na confecção do presente trabalho.

DESENVOLVIMENTO

A Fibrose Cística ou também chamada de Mucoviscidose é uma doença genética de herança autossômica recessiva que ocorre com maior frequência em populações de origem caucasiana. Apresenta evolução crônica e progressiva, que pode acometer múltiplos órgãos e sistemas do organismo. (SILVEIRA; STASIAK, 2010).

Durante a Idade Média, por volta dos séculos XVIII e XIX, histórias contadas pelo folclore antigo do norte do continente europeu, diziam que: crianças que apresentavam suor salgado morriam precocemente. (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002).

Em 1905, Karl Landsteiner descreveu o Íleo Meconial, o qual foi relacionado com insuficiência pancreática exócrina, e à doença pulmonar. Porém, apenas em 1936, o pediatra Guido Fanconi descreveu uma ligação entre a doença celíaca, a fibrose cística do pâncreas e bronquiectasias. E somente em 1938 a Fibrose Cística tornou-se uma entidade reconhecida, através de um estudo realizado pela Patologista Dorothy Hansine Andersen que publicou um artigo chamado "A Fibrose Cística do Pâncreas e a sua Relação com a Doença Celíaca: um Estudo Clínico e

Patológico", no *American Journal of Diseases of Children*. (ANDERSEN, 1938). Desse modo, Andersen foi a primeira médica a caracterizar a Fibrose Cística do pâncreas e a associá-la com a doença pulmonar e intestinal própria da FC. (GONÇALVES, 2013).

Farber, no ano de 1945 notou a implicação do muco viscoso na manifestação dos sintomas, no qual passou a utilizar o termo "Mucoviscidose" como sinônimo da doença. Em 1953, Di Sant'Agnese notou que durante períodos muito quentes, os pacientes fibrocísticos apresentavam uma maior desidratação e uma maior quantidade de eletrólitos no suor. Graças a essas descobertas, em 1955, foi criada a *Cystic Fibrosis Foundation*, e em 1959 por Gibson & Cooke, houve a padronização do teste do suor, o que permitiu aos pacientes um maior auxílio no diagnóstico da doença, sendo ainda hoje utilizado no rastreio da FC. (MATOS; MARTINS, 2020).

De acordo com Matos, Martins (2020), no ano de 1985, foi descrita a localização do gene responsável pela FC no braço longo do cromossomo 7. Este gene atípico, que leva o paciente a desenvolver a doença, foi clonado pela primeira vez em 1989. Devido aos esforços realizados por Francis Collins, Lap-Chee Tsui, John R. Riordan e colaboradores, descobriram que na maioria dos pacientes, o gene apresentava uma alteração em três nucleotídeos, resultando em uma anormalidade de fenilalanina na posição 508 da proteína, sendo esta proteína denominada de "*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*", que continha como função regular os canais de íons Cl⁻.

O gene foi localizado a partir de uma extensa análise genética de famílias com a FC, por meio de estudos de ligação, que são variações na sequência do DNA e que podem ser usadas para distinguir uma cópia de DNA de outra. No ano de 1989, através de técnicas de clonagem posicional, o gene CFTR foi isolado e mapeado no braço longo do cromossomo 7, no locus q31, sendo formado por 250 Kb de DNA genômico, com 27 éxons que representam cerca de 5% do DNA genômico, tendo propriedade de codificar um RNAm de 6,5 Kb que por sua vez é traduzido em uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico composta por 1.480 aminoácidos, denominada de CFTR. (PESSOA *et al.*, 2015).

Atualmente, mais de mil mutações já foram descritas no gene CFTR, contudo a primeira mutação identificada foi a *F508del*, considerada a mais frequente entre

as pessoas que apresentam a doença. O surgimento desta mutação se deve a deleção da sequência de três pares de bases no éxon 10, o que gera uma perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína. Em todo o mundo, cerca de 70% das pessoas portadores da FC possuem esta mutação, sendo as demais mutações consideradas raras. (LIMA, 2012).

Como é uma doença de herança autossômico recessiva, para que uma criança apresente a doença ela precisa ser homozigota ou seja, ela deve herdar dos genitores o gene mutado. Quando os genitores são carreadores, ou seja, possuem apenas um alelo mutado, eles não possuem a doença, porém apresentam 25% de chance de gerar uma criança com FC em cada gestação. Se a criança não nascer com a doença, há 50% de chance dela ser carreadora e 25% de ser homozigota normal. (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011).

As mutações no gene CFTR são classificadas em 6 classes distintas, com base em seu efeito funcional na célula:

- Classe I: Mutações que inibem ou reduzem a produção da proteína, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína CFTR;
- Classe II: Mutações que afetam o processamento da proteína, impedindo-a de alcançar a membrana celular para funcionar como um canal de Cl⁻. A mutação frequente desta classe é a *F508del*;
- Classe III: Apresenta uma alteração na regulação da proteína levando a problemas na abertura do canal iônico;
- Classe IV: Mutações que afetam a condução iônica da proteína através do canal, a condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR, com função residual da proteína na membrana;
- Classe V: A síntese da proteína CFTR é parcialmente prejudicada, ocorrendo uma redução dessa síntese;
- Classe VI: A proteína está instável na membrana apical da célula, que é rapidamente removida e degradada. (OKANE; ANGOTTI-NETO, 2021).

A Proteína CFTR, funciona como um canal de cloro que é sintetizado no núcleo celular, onde sofre maturação nas organelas citoplasmáticas, localizada principalmente na membrana apical das células epiteliais. É essencial para o

transporte de íons através da membrana celular, participando também da regulação do cloro, sódio e água. (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002)

A CFTR é expressa em uma ampla variedade de tecidos, principalmente nos pulmões, no pâncreas, nas glândulas sudoríparas, no intestino, no fígado, na mucosa nasal, nas glândulas salivares e no trato reprodutor. (PESSOA *et al.*, 2015).

Apresenta uma grande homologia estrutural com a família de proteínas ABC (ATP – *Binding Cassette*), que são proteínas integrais de membrana com dois segmentos repetidos, compostos por dois domínios transmembranares (TMD1 e TMD2), cada um contendo seis segmentos hidrofóbicos, que juntos formam um poro para a passagem dos íons; possui também dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBD1 e NBD2), que participam do transporte de íons, e o domínio regulador (R), que regula a entrada e saída de íons pelo poro. Desta forma, estas regiões transmembranares hidrofóbicas formam um poro condutor de Cl⁻. (ERRANTE; CINTRA, 2017).

Evidências experimentais mostraram que a proteína CFTR, além de ser um canal de cloreto dependente de cAMP, pode também ter outras funções, como transporte de bicarbonato e regulação de outros canais endógenos de cloreto e cálcio. (OROZCO, 2006).

Basicamente, a proteína CFTR é responsável pela homeostase do sal e água nas células epiteliais, fluxo de líquidos e concentração de íons nos epitélios. Esta proteína como já mencionado, é encontrada principalmente na membrana apical das células epiteliais, embora seja também encontrada em tecidos não epiteliais, como nos miócitos cardíacos, na musculatura lisa, nos eritrócitos e nos macrófagos. (GONÇALVES, 2013).

Entretanto, com a mutação, pode ocorrer ausência de atividade ou funcionamento parcial da CFTR, acarretando uma redução na excreção do cloro, elevando a eletronegatividade intracelular, e como consequência, ocorre um maior influxo de sódio, com consequente entrada de água na célula por ação osmótica. Desse modo, ocorre uma desidratação das secreções com um aumento da viscosidade do muco, favorecendo a obstrução dos ductos, que acompanha-se de reação inflamatória e posterior processo de fibrose. (FORTES, 2018).

Quanto ao diagnóstico, o mesmo deve ser feito predominantemente na infância, especialmente no primeiro ano de vida, quando 70% dos casos

fibrocísticos são identificados. É diagnosticada pela presença de pelo menos um achado fenotípico da doença, seja por história familiar ou por triagem neonatal (positiva), sendo estes acompanhados de evidências laboratoriais que comprovem a disfunção da CFTR. As evidências laboratoriais podem compreender dois testes do suor positivos, a medida da diferença de potencial nasal alterada, e/ou presença de duas mutações conhecidas para FC. O diagnóstico deve ser determinado o mais rápido possível na forma de providenciar o aconselhamento e o tratamento apropriado. (FORTES, 2018).

Pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o teste é totalmente gratuito e engloba a triagem, confirmação diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O diagnóstico da Fibrose Cística pode ser feito por meio da triagem neonatal, conhecido como teste do pezinho, ou quando há suspeita clínica. Essa triagem neonatal baseia-se na quantificação dos níveis elevados da tripsina imunorreativa (IRT), que são feitos em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida. A IRT é avaliada no sangue para identificação precoce de manifestações bioquímicas da disfunção pancreática. A medição é feita em amostras de sangue usando radioimunoensaio, tendo os valores de corte da dosagem dos níveis de IRT definidos pelos laboratórios responsáveis. (CONITEC, 2021).

Frente a duas dosagens elevadas (positivas), é indicado a realização do teste do suor, para confirmação ou exclusão da doença. É importante ressaltar, que a triagem neonatal não confirma o diagnóstico, e sim indica para os recém-nascidos o risco de ter a doença. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo empregado no país é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC. (OKANE; ANGOTTI-NETO, 2021).

Como mencionado, o teste do suor ou dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor é o método de escolha no Brasil para investigação diagnóstica dos casos positivos na triagem neonatal. Trata-se de um exame relativamente simples que, no entanto, demanda treinamento e equipamento adequados para sua correta realização e interpretação. O teste do suor envolve quatro etapas: I. Estimulação da sudorese pela iontoforese por pilocarpina; II. Coleta do suor em gaze, papel filtro ou espirais de plástico (*macroduct*); III. Avaliação da quantidade

coletada (miligramas ou microlitros) e IV. Análise quantitativa da concentração de cloro do suor. (CONITEC, 2021).

Segundo a PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021 do Ministério da Saúde, são elegíveis para realizar o teste do suor, pacientes com idade acima de 2 semanas e peso superior a 3 kg. O teste do suor deve ser adiado em situações de doença aguda grave, desidratação, edema ou alterações cutâneas extensas em que não haja área disponível na pele para ser feito a coleta. Esse teste é considerado positivo quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L, e negativo, quando menor que 30 mmol/L. E pacientes com teste do suor entre 30 e 59 mmol/L, são considerados inconclusivos e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado em FC para testes adicionais.

Já o teste genético, é utilizado para a identificação das variantes no gene CFTR, que é preconizado para todos os pacientes com o diagnóstico de FC (teste do suor positivo ou indeterminado). O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor. Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes com pelo menos 6 anos de idade. Desta forma, é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de formas atípicas da FC e para estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação em casais de risco. (OKANE; ANGOTTI-NETO, 2021).

Os métodos de biologia molecular estão cada vez mais acessíveis, e no caso da FC, permitem a pesquisa de variantes patogênicas no gene CFTR. No qual, um teste genético “Positivo” para a variante mais frequente (*F508del*) é capaz de definir o diagnóstico em apenas 25% dos pacientes brasileiros. Porém, com a utilização de painéis de mutação, seria capaz identificar uma maior proporção de pacientes. Que no entanto, inexistem painéis comerciais adaptados à realidade brasileira, que apresente grandes diferenças regionais na frequência das variantes. (OKANE; ANGOTTI-NETO, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a temática desenvolvida, nota-se que a Fibrose Cística é uma doença genética rara, sem cura, mas que contém diferentes formas de

tratamento para que as pessoas possam conviver normalmente com a doença. Sabe-se que a FC é causada por alterações genéticas no gene CFRT, o qual deve-se herdar o gene mutado de ambos os pais para que a doença possa se manifestar.

A FC pode ser identificada pela triagem neonatal, conhecida como teste do pezinho, caso apresente duas dosagens elevadas (positivas), é indicado a realização do teste do suor para confirmação ou exclusão da doença. Caso o teste do suor dê positivo ou indeterminado, pode ser feito também o teste genético, ao qual permite clarificar o diagnóstico clínico laboratorial ou descartá-lo, frente a um resultado inconclusivo.

O Brasil possui um Programa Nacional de Triagem Neonatal em que, todos os recém-nascidos nos primeiros dias de vida, tem o direito de fazer o exame gratuitamente, no qual engloba a triagem, confirmação diagnóstica, tratamento e o acompanhamento. Deste modo, com o apoio do SUS, a Fibrose Cística deveria ser apresentada de uma forma mais ampla a comunidade, com o intuito de disseminar um conhecimento geral sobre a doença, para que as pessoas tenham uma noção sobre o que é a FC, para que possam procurar assistência médica com antecedência, a fim de que consigam um diagnóstico precoce, e desta forma possibilitando um melhor prognóstico e um aumento da sobrevida dos pacientes fibrocísticos.

REFERÊNCIAS

ANDERSEN, D. H. CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS AND ITS RELATION TO CELIAC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY. **American Journal of Diseases of Children**, Mai., 1938.

ERRANTE, P. R.; CINTRA, H. C. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 14, n. 37, Out./Dez., 2017.

FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ**, Out./Dez., 2011.

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ**, Out./Dez., 2011.

FORTES, A. C. X. D. **A ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL, A CAPACIDADE FUNCIONAL E O ESTADO NUTRICIONAL EM ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**. 2018. 119 f. Dissertação (à Pós-Graduação em Pesquisa

Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2018.

FRASÃO, G. Fibrose cística pode ser identificada nos primeiros dias de vida do bebê. **Ministério da Saúde**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/fibrose-cistica-pode-ser-identificada-nos-primeiros-dias-de-vida-do-bebe> Acesso em: 25 de Fevereiro de 2022.

GONÇALVES, L. C. S. **FIBROSE CÍSTICA: ESTUDO DAS VARIAÇÕES DE SEQUÊNCIA DO GENE CFTR NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA PORTUGUESA**. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Departamento de Biologia – Faculdade de Ciências Universidade do Porto, Porto, 2013.

LIMA, C. S. P. et al. Mutações do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* e deleções dos genes glutationa S-transferase em pacientes com fibrose cística no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Campinas, v. 38 (1), p. 50–56, 2012.

LIMA, P. A. V. **NOVAS ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA**. 2012. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso, TCC, apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, 2012.

MATOS, B. A.; MARTINS, R. C. FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LETERATURA. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 29, n. 2, p. 114–119, Ouro Preto do Oeste, Dez.,2019/Fev.,2020.

OKANE, S. Y.; ANGOTTI–NETO, H. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. **MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE – SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE**, Dez., 2021.

OROZCO, L. et al. Fibrose cística: a fronteira do conhecimento molecular e suas aplicações clínicas. **Revista de Investigación Clínica**, Ciudad de México, v. 58, n. 2, p. 139-152, Mar./Abr., 2006. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000200007&lang=pt. Acesso em: 01 de Maio de 2022.

PESSOA, I. L. et al. FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v.11, n. 4, p. 30–36, Jun./Ago., 2015.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. **Conitec - MINISTÉRIO DA SAÚDE**, Brasília, 2021.

REIS, F. J. C.; DAMACENO, N. *Fibrose cística*. **Jornal de Pediatria**, v. 74 (1), 1998.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. A. G. O.; RIBEIRO, A. F. *Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista*. **Jornal da Pediatria**, v. 78 (2), 2002.

ROSA, F. R. et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista Nutrição**, Campinas, v. 21 (6), p. 725–737, Nov./Dez., 2008.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA Nº 338, DE 29 DE JUNHO DE 2005. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/326378/pg-141-secao-3-diario-oficial-da-uniao-dou-de-30-06-2005>. Acesso em: 02 de Fevereiro de 2022.

SILVEIRA, C.; STASIAK, V. O que Genética, Hereditária, Autossômica e Recessiva? **Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística**, 2010. Disponível em: <https://unidospelavida.org.br/o-que-e-genetica-hereditaria-autossomica-e-recessiva/>. Acesso em: 01 de Maio de 2022.

Sobre a Fibrose Cística – Para Professores e Equipe. **Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística**, 2016. Disponível em: <http://unidospelavida.org.br/sobre-fibrose-cistica-para-professores-e-equipe/>. Acesso em: 01 de Maio de 2022.

VENDRUSCULO, F. M.; DONADIO, M. V. F.; PINTO, L. A. Conquistas em relação à sobrevida de pacientes com fibrose cística no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Porto Alegre, v. 47 (2), 2021.