



REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA SOBRE A FIBROSE CÍSTICA E DADOS SOBRE A DOENÇA NO BRASIL

Natália Alves Dutra¹, Carolina de Oliveira Pinto², Filipe Duarte Ferreira³, Gabriel Batista Lima⁴, Lucas Coutinho de Souza⁵, Renata de Freitas Mendes⁶

¹ Acadêmica do curso de medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, natycorpse@gmail.com

² Acadêmica do curso de medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, caca.oliveirasilva@hotmail.com

³ Acadêmico do curso de medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, lucascoutinho538@gmail.com

⁴ Acadêmico do curso de medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, flips89@msn.com

⁵ Acadêmico do curso de medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, gabriel10batistalima@outlook.com

⁶ Doutora em Genética e Biotecnologia, Docente do Curso de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, renatamendes@sempre.unifacig.edu.br

Resumo: Este trabalho apresenta uma análise sobre a fibrose cística, e teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o tema. A fibrose cística é a doença genética letal mais comum em populações caucasianas e é caracterizada por infecções crônicas e recorrentes do pulmão, insuficiência pancreática e elevados níveis de cloro no suor. É uma doença de herança autossômica recessiva causada pela mutação no gene CFTR (regulador de condutância transmembranar da fibrose cística), que induz o organismo a produzir secreções espessas e viscosas que obstruem os pulmões, o pâncreas e o ducto biliar. Muitos pacientes apresentam insuficiência pancreática, que leva a má-absorção de nutrientes especialmente de proteínas e lipídeos e a complicações gastrointestinais tais como prolapso retal, síndrome da obstrução intestinal, constipação e cirrose hepática. A fibrose cística normalmente é diagnosticada na infância, pelos programas de triagem neonatal ou pelo teste do suor. Tendo em vista, devido aos grandes avanços recentes no tratamento da fibrose cística é de extrema importância a atualização sobre o tema e a necessidade de discussão do mesmo na formação médica.

Palavras-chave: Fibrose cística. Diagnóstico. Tratamento. Mucoviscidose.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE ON CYSTIC FIBROSIS AND DATA ON THE DISEASE IN BRAZIL

Abstract: This paper presents an analysis on cystic fibrosis, and aimed to conduct a review of the literature on the subject. The cystic fibrosis is the most common lethal genetic disease in Caucasian populations and is characterized by chronic and recurrent infections of the lung, pancreatic insufficiency and high levels of chlorine in sweat. It is an autosomal recessive inheritance disease caused by the mutation in the CFTR gene (regulator of transmembrane conductance of cystic fibrosis), which induces the body to produce thick, viscous secretions that obstruct the lungs, pancreas and bile duct. Many patients have pancreatic insufficiency, which leads to malabsorption of nutrients, especially proteins and lipids, and gastrointestinal complications such as rectal prolapse, intestinal obstruction syndrome, constipation and liver cirrhosis. Cystic fibrosis is usually diagnosed in

childhood, by neonatal screening programs or by sweat testing. In view, due to the great recent advances in the treatment of cystic fibrosis, it is extremely important to update the topic and the need to discuss it in medical training.

Keywords: Cystic fibrosis. Diagnosis. Treatment. Mucoviscidosis

INTRODUÇÃO

A fibrose cística, ou mucoviscidose, é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, crônica e progressiva, que atinge vários órgãos e sistemas do organismo. É comum na raça branca e atinge igualmente ambos os sexos. O paciente portador dessa doença apresenta secreções mucosas espessas e viscosas, obstruindo os ductos das glândulas exócrinas, que contribuem para o aparecimento de três características básicas: doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática com má digestão/má absorção e consequente desnutrição secundária (ROSA et al., 2008).

A fibrose cística normalmente é diagnosticada na infância, pelos programas de triagem neonatal ou pelo teste do suor. Devido aos vários sistemas envolvidos e a variabilidade e cronicidade da doença, uma abordagem multidisciplinar é essencial para auxiliar o paciente e sua família a compreenderem a doença e aderirem ao tratamento. A terapia atual da fibrose cística inclui a manutenção do estado nutricional, a remoção das secreções das vias aéreas com fisioterapia e mucolíticos, o uso de antibióticos para prevenção e tratamento de infecções, a prescrição de suplementos energéticos, dietas hiperlipídicas e hiperprotéicas, bem como a suplementação de minerais e vitaminas lipossolúveis (DIAS et al., 2018).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma breve revisão de literatura sobre os aspectos clínicos e nutricionais da fibrose cística, a fim de discutir e atualizar os acadêmicos e profissionais da área de saúde.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica selecionando os trabalhos científicos considerados relevantes em relação ao tema desse estudo, no sentido de se obterem informações completas e atualizadas sobre o mesmo.

As bases de dados consultadas foram Scielo, Ministério da Saúde, Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística, Registro Brasileiro de Fibrose Cística, e foram considerados artigos publicados nos períodos de 2008 a 2018.

Foi elaborada uma revisão extensa sobre fibrose cística abordando os seguintes tópicos: introdução, genética, fisiopatogenia, microbiologia das infecções pulmonares, manifestações clínicas, critérios clínicos e laboratoriais do diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O que é Fibrose Cística?

Nos últimos 70 anos, a fibrose cística foi reconhecida como a mais importante doença hereditária, potencialmente letal. O gene da fibrose cística foi identificado, clonado e sequenciado, favorecendo o conhecimento dos mecanismos bioquímicos responsáveis pela fisiopatogenia da doença, possibilitando o aconselhamento genético e o tratamento de suas complicações (ROSA et al., 2008).

Fibrose Cística, também conhecida como Doença do Beijo Salgado ou Mucoviscidose, é uma doença genética crônica que afeta principalmente os pulmões, pâncreas e o sistema digestivo. Atinge cerca de 70 mil pessoas em todo mundo, e é a doença genética grave mais comum da infância. Um gene defeituoso e a proteína produzida por ele fazem com que o corpo produza muco de 30 a 60 vezes mais espesso que o usual. O muco espesso leva ao acúmulo de bactéria e germes nas vias respiratórias, podendo causar inchaço, inflamações e infecções como pneumonia e bronquite, trazendo danos aos pulmões. Esse muco também pode bloquear o trato digestório e o pâncreas, o que impede que enzimas digestivas cheguem ao intestino. O corpo precisa dessas enzimas para

digerir e aproveitar os nutrientes dos alimentos, essencial para o desenvolvimento e saúde do ser humano. Pessoas com fibrose cística frequentemente precisam repor essas enzimas através de medicamentos tomados junto às refeições, como forma de auxílio na digestão e nutrição apropriadas (ABRAM, 2016).

Essa patologia foi uma das doenças que mais mobilizou os familiares de forma tão organizada, a ponto de constituírem associações de pais na Europa, nas Américas e, inclusive, no Brasil, desempenhando um importante papel no tratamento dos portadores da doença (ROSA.,2008).

Sintomas

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2018), os sintomas da fibrose cística e sua gravidade são diferentes para cada pessoa. Pesquisas recentes mostram que parte dos sintomas está baseada no tipo de defeito genético ou mutação contida no gene CFTR. Há mais de mil tipos diferentes de mutação para esse gene CFTR que está relacionado a formação de canais iônicos celulares, levando os pacientes com FC a ter diversas secreções corporais mais espessas e consequentemente o quadro clínico, que é caracterizado principalmente por pneumonia de repetições e alterações gastrointestinais importantes. Essa secreção espessa fica acumulada nos pulmões, podendo gerar tosse crônica, pneumonias de repetição, infecções, inflamações e, quando expectorada, nota-se um aspecto de “chiclete”, muito mais espessa que o normal. Quando o paciente portador da fibrose cística também apresenta problemas pancreáticos, torna-se ainda mais difícil absorver as gorduras e nutrientes necessários para o crescimento, gerando sintomas como diarreia (geralmente volumosas, com odor fétido), e dificuldade para ganhar peso e estatura.

Os sintomas mais comuns observados são:

- Pele/suor de sabor muito salgado;
- Tosse persistente, muitas vezes com catarro;
- Infecções pulmonares frequentes, como pneumonia e bronquite;
- Chiados no peito ou falta de fôlego
- Baixo crescimento ou pouco ganho de peso, apesar de bom apetite;
- Surgimento de pólipos nasais;
- Baquetamento digital (alongamento e arredondamento na ponta dos dedos).

Diagnóstico

O diagnóstico da fibrose cística se dá pela realização da triagem neonatal, recomendada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018), emprega-se dosagem da tripsina imunorreativa (IRT). Este teste detecta a tripsina, que está elevada nos fibrocísticos e permanece elevada até 30 dias de idade. Na presença de alterações no exame, deve-se realizar um segundo, preferencialmente no primeiro mês de vida. Se o segundo também estiver alterado, o diagnóstico é confirmado ou excluído pelo teste do suor, que está alterado em 98%-99% dos pacientes. O método padrão para o teste do suor (TS) consiste na estimulação da produção de suor pela polícarpina, que é colocada sobre a pele ou diretamente nas glândulas sudoríparas, usando um gradiente potencial (iontoforese) e análise da concentração dos íons Na e Cl. Mesmo sendo considerado um método ouro para o diagnóstico da fibrose cística, é aconselhável realizar outros testes para confirmar a doença, mesmo quando encontrados níveis normais ou limítrofes de níveis de cloro no suor (ROSA et al.,2008).

Outros testes para diagnóstico dessa doença incluem a análise de mutações, teste de alto custo e, no Brasil, são poucos os centros capacitados para realizá-lo; teste da secretina-pancreozimina, para quantificar a função pancreática exócrina; dosagem da gordura fecal, usado para avaliar a má digestão e má-absorção de gorduras; detecção de enzimas (quimiotripsina, elastase, lipase imunorreativa) nas fezes; determinação de nitrogênio fecal; detecção sérica de proteína associada à pancreatite; dosagem sérica de triacilgliceróis. O diagnóstico da fibrose cística também se baseia em achados clínicos clássicos, ou seja, manifestações pulmonares e/ou gastrointestinais típicas, e história de casos da doença na família confirmado por exames laboratoriais (MORAIS et al., 2008).

Tipos de manifestações clínicas

A Fibrose cística afeta especialmente os pulmões e o pâncreas, num processo obstrutivo causado pelo aumento da viscosidade do muco. Nos pulmões, esse aumento na viscosidade bloqueia as vias aéreas propiciando a proliferação bacteriana (especialmente pseudomonas e estafilococos), o que leva à infecção crônica, à lesão pulmonar e ao óbito por disfunção respiratória. No pâncreas, quando os ductos estão obstruídos pela secreção espessa, há uma perda de enzimas digestivas, levando à má nutrição (BRASIL, 2017).

Crianças portadoras podem não apresentar nenhum sinal ou sintoma da doença ao nascimento. Isto pode perdurar por semanas, meses ou mesmo anos. Cerca de 5% a 10% dos pacientes afetados nascem com obstrução intestinal por mecônio, a qual pode ser visualizada já na avaliação ultrassonográfica. A síndrome íleo meconial envolve distensão abdominal, impossibilidade de evacuação e vômitos. Eventualmente, mesmo os adultos podem apresentar um quadro semelhante a este. Dentre os demais sintomas podem estar incluídos: esteatorreia, dificuldade de ganho de peso, problemas respiratórios, perda de sal pelo suor, dor abdominal recorrente, icterícia prolongada, edema hipoproteinêmico, pancreatite recorrente, cirrose biliar, acrodermatite enteropática e retardo no desenvolvimento somático (ABRAM, 2016).

Tratamento

O tratamento pré-sintomático ainda é o mais indicado para pacientes portadores de fibrose cística, e tem como objetivos adiar as infecções pulmonares, bem como controlar as deficiências enzimáticas. Embora grandes avanços tenham sido alcançados, o tratamento dessa patologia por meio da terapia genética, para recuperar a expressão correta do gene ou que regule o sistema de transporte de íons, é ainda experimental, vários medicamentos (antibióticos, anti-inflamatórios, broncodilatadores, mucolíticos) ou procedimentos (fisioterapia respiratória, oxigenioterapia, transplante de pulmão, reposição de enzimas digestórias, suporte nutricional, suporte psicológico e de social, terapia gênica) podem ser necessários, incluindo atendimento por uma equipe multidisciplinar de profissionais (ROSA et al., 2008).

Além do tratamento medicamentoso e de outros procedimentos clínicos, o cuidado da família é essencial, e já mostrou trazer benefícios para os pacientes, também é importante que estejam sempre bem informados sobre a doença. Uma vez que, esta doença é frequentemente subdiagnosticada, quando não são realizados estudos de triagem neonatal, e tem caráter crônico com variados graus de manifestações clínicas e requer continuamente o uso de medicamentos, assim como de assistência multidisciplinar, sendo o custo médio do tratamento elevado e difícil de ser estimado. Por este motivo, independentemente da renda familiar, os fibrocísticos e suas famílias têm garantido o direito de receber assistência do governo, via Sistema Único de Saúde (SUS), ao qual compete o diagnóstico precoce, por meio do teste do pezinho, até o fornecimento de suplementos alimentares, enzimas digestórias e medicamentos (MORAIS et al., 2008).

Em Minas Gerais, a resolução SES nº 1088, de 29 de dezembro de 2006, instituiu a Rede Estadual de Atenção à Saúde do Portador de Fibrose Cística, composta por Centros de Referência para Assistência Integral ao Portador de Fibrose Cística (CRFC). Para assegurar essa assistência, o CRFC deverá ser estruturado em unidades de saúde com atendimento ambulatorial, serviços de pronto atendimento e internação, que disponham de serviços de infectologia, nutrição clínica e assistência farmacêutica e que tenham capacidade para realizar exames de doença clínica, microbiologia, imagens e provas de função pulmonar, dentro das necessidades específicas do protocolo assistencial. O CRFC deverá contar obrigatoriamente com equipes constituídas por médicos especializados em pneumologia e gastroenterologista, enfermeiro, fisioterapeuta respiratório, nutricionista, assistente social e psicólogo. Além das dificuldades enfrentadas pelos fibrocísticos no dia-a-dia, ainda há o problema do custo do tratamento (NOBRE et al., 2008).

O tratamento inicial dos portadores da fibrose cística na rede particular custa entre R\$ 2 mil a R\$ 10 mil, dependendo do grau de comprometimento da doença. Os valores são justificativas para muitos estados ainda não incluírem o diagnóstico dessa enfermidade no teste do pezinho, apesar de previsto em Portaria do Ministério da Saúde. Apenas Minas, Paraná, Santa Catarina e Rio de Janeiro realizam os testes. O custo do tratamento pode fazer o gestor marginalizar a discussão, já que os recursos para a saúde pública são escassos. As famílias de baixo poder aquisitivo não têm como manter esse tratamento, visto que, a doença não tem cura, e para tratá-la é necessária a atuação de vários profissionais, desse modo é fundamental que o SUS arque com os custos do tratamento para uma melhor expectativa de vida dos fibrocísticos (ROSA et al., 2008).

Outra dificuldade com relação à doença é a aceitação desta e a participação da família no tratamento. Importante é estimular desde cedo, a busca de planos e objetivos de vida, de satisfação pessoal, como a escola, que deverá ser vivida normalmente, assim como mais adiante a carreira

profissional. Esses estágios podem ser duradouros ou momentâneos, porque a medicina se responsabiliza pelo tratamento, mas o viver na doença é uma construção de cada indivíduo, de cada lar, é como se cada dia se reaprendesse a viver, construindo modos diferentes de sentir. Assim, essencial é não entender a Fibrose Cística como um obstáculo, mas como um futuro a ser conquistado (ROSA et al., 2008).

Aconselhamento genético na fibrose cística

Aconselhamento genético visa ajudar as pessoas a entender e adaptar-se às implicações médicas, psicológicas e familiares da contribuição da genética à doença. Este processo integra as seguintes etapas: Interpretação da história familiar e da história médica para avaliar a possibilidade de ocorrência ou recorrência da doença; educação sobre herança, testes genéticos, manejo, prevenção, recursos disponíveis e pesquisa e aconselhamento para promover escolhas informadas e adaptação ao risco ou à condição do paciente (PEREIRA et al., 2011).

Assim, o processo de aconselhamento genético envolve a confirmação do diagnóstico, estimativa do risco de recorrência, fornecimento de informações sobre a doença e apoio a aceitação do diagnóstico. Incluiu também disponibilizar tratamento quando indicado e apresentar alternativas para a prevenção, como o diagnóstico pré-natal e o diagnóstico pré-implantacional. A primeira etapa para o aconselhamento genético é a confirmação diagnóstica do indivíduo afetado. O diagnóstico de certeza da fibrose cística é obtido a partir de manifestações clínicas características e da elevação na concentração de eletrólitos (cloro e sódio) no suor. O diagnóstico pode também ser suspeitado a partir de uma triagem neonatal alterada, antes do aparecimento dos sintomas (PEREIRA et al., 2011).

Base de dados do controle da fibrose cística no Brasil

A fibrose cística afeta cerca de 30.000 crianças e adultos nos EUA e 70.000 no mundo todo, sua incidência varia em diferentes países ou regiões. Na União Europeia, 1 em cada 2.000 a 3.000 recém-nascidos são afetados por fibrose cística, e nos Estados Unidos essa frequência é de 1 em cada 3.500. No sul da África, 1 em cada 42 pessoas são portadoras de fibrose cística e a incidência é estimada em 1 a cada 7056 indivíduos. No Oriente Médio a estimativa é 1 para cada 15.876 nascimentos. No Brasil, a estimativa da fibrose cística é de 1 em cada 7.358 indivíduos (LOPES et al., 2011).

O Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC) publica anualmente o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), esse registro é o mais completo panorama da doença no país, e abrange dados sobre a presença, características e a distribuição demográfica dos pacientes portadores da doença, como pode ser visto nas Tabelas 1 e 2, sendo uma importante publicação que permite acompanhamento da patologia, pois permite comparar os avanços ao longo dos anos e identificar pontos de melhoria, sendo esse controle essencial para contabilizar e incluir dados do Brasil em estudos epidemiológicos globais sobre a doença (GBEFC, 2017).

No registro anual do REBRAFC (2017) consta em números absolutos que 2.434 (47.5%) dos pacientes portadores de fibrose cística estão situados na região sudeste, 1.102 (21.5%) na região sul do Brasil, 869 (16.9%) no Nordeste, 310 (6.0%) no centro-oeste e 194 (3.8%) na região norte do país. Importante salientar que para cada paciente diagnosticado há quatro sem diagnóstico.

Tabela 1: Distribuição de pacientes portadores de fibrose cística no Brasil e seu estado de origem (nascimento), segundo o relatório brasileiro de fibrose cística:

Estado de origem	N	(%)
Goiás	117	2.3%
Mato Grosso	51	1.0%
Mato Grosso do Sul	61	1.2%
Tocantins	16	0.3%
Amazonas	11	0.2%
Piauí	36	0.7%
Paraíba	23	0.4%
Sergipe	42	0.8%
Acre	7	0.1%

Estado de origem	N	(%)
São Paulo	1.311	25.6%
Bahia	454	8.9%
Rio Grande do Sul	500	9.8%
Minas Gerais	611	11.9%
Rio de Janeiro	376	7.3%
Santa Catarina	273	5.3%
Paraná	329	6.4%
Espírito Santo	136	2.7%
Ceará	133	2.6%
Pernambuco	76	1.5%
Pará	166	3.2%
Distrito Federal	81	1.6%
Alagoas	36	0.7%
Rio Grande do Norte	37	0.7%

Rondônia	10	0.2%
Maranhão	32	0.6%
Roraima	2	0.0%
Não informados	194	3.8%
Total de pacientes	5.128	100%

Tabela 2: Distribuição de pacientes portadores de fibrose cística no Brasil de acordo com sexo e raça, segundo o relatório brasileiro de fibrose cística

Fonte: GBEFC Grupo brasileiro de estudos sobre a fibrose cística, 2017.

Sexo	N	(%)
Masculino	2.664	52.0%
Feminino	2.464	48.0%
Total de pacientes	5.128	100%

Raça	N	(%)
Branco	3.521	68.7%
Mestiço	1.279	24.9%
Negro	312	6.1%
Asiático	12	0.2%
Indígena	4	0.1%
Total de pacientes	5128	100%

Fonte: GBEFC Grupo brasileiro de estudos sobre a fibrose cística, 2017.

Organizações para portadores da fibrose cística no Brasil

A complexidade da fibrose cística e as peculiaridades do seu tratamento resultam na necessidade de centros de tratamento especializados. Existem evidências de que o tratamento em centros de referência especializados, que dispõem de uma equipe multidisciplinar, resulta em melhores resultados clínicos, com impacto no prognóstico (ATHANAZIO et al., 2017).

As organizações para pacientes portadores da doença de referência no Brasil são a Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose (ABRAM); Associação Paranaense de Assistência a Mucoviscidose (AAMP) Curitiba-PR; Associação Paulista de Assistência à Mucoviscidose (APAM) São Paulo-SP; Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose (AMAM) Minas Gerais-MG, Associação Gaúcha de Assistência a Mucoviscidose (AGAM) Porto Alegre-RS e Associação Carioca de Assistência à Mucoviscidose (ACAM) Rio de Janeiro-RJ (LUZ et al., 2011).

CONCLUSÃO

O cenário da fibrose cística no país e no mundo vem sofrendo mudanças em decorrência da incorporação de novas tecnologias para o diagnóstico e tratamento da doença. Nesse contexto, a expectativa de vida dos pacientes vem aumentando significativamente, o que trará a necessidade de mudanças na atuação dos profissionais de saúde e de incorporação de novos recursos terapêuticos. Os pacientes com fibrose cística apresentam necessidades complexas para o manejo da sua doença, necessitando de atendimento especializado que envolva uma equipe multidisciplinar, além de uma adequada estrutura de saúde e acesso a recursos médicos avançados.

Sendo assim, discutir sobre o tema entre acadêmicos, profissionais e a comunidade se torna imprescindível no intuito de reduzir as desigualdades relacionadas ao diagnóstico tardio, falta de acesso ao tratamento e acompanhamento de indivíduos portadores visando uma melhor qualidade de vida dos mesmos.

REFERÊNCIAS

- ATHANAZIO, R. A.; SILVA FILHO, L. V. R. F. ; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.. **Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística**. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf. Acesso em: 20 ago. 2020.
- DEUS, J. C.; SILVA, L. T. L.; FREITAS, B. H. B. M.; BORTOLINI, J.. **Fibrose cística. QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**. 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/236410/31526>. Acesso em: 21 ago. 2020.
- Registro Brasileiro da Fibrose Cística (REBRAFC)**. 2017. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf. Acesso em: 21 ago. 2020.
- FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. **Aspectos epidemiológicos da fibrose cística**. 2011. Disponível em: [https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/viewFile/8875/6757#:~:text=A%20fibrose%20c%C3%ADstica%20\(FC\)%20%C3%A9,de%201%20em%20cada%203.500](https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/viewFile/8875/6757#:~:text=A%20fibrose%20c%C3%ADstica%20(FC)%20%C3%A9,de%201%20em%20cada%203.500). Acesso em: 10 dez. 2011.
- PINA NETO, J. M.. **Aconselhamento genético**. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500004. Acesso em: 02 ago. 2008.
- REIS, F. J. C.; DAMASCENO, N.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.. **Fibrose cística**. 1998. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/98-74-S76/port.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2020.
- ROSA, F. R. *et al.* **Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional**. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000600011&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 20 ago. 2020.
- SARAIVA-PEREIRA, M. L.; FITARELLI-KIEHL, M.; SANSEVERINO, M. T. V. **A GENÉTICA NA FIBROSE CÍSTICA**. 2011. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/20905/12468>. Acesso em: 21 ago. 2020.