

# Tratamento multidisciplinar da fibrose cística

Gilvânia FEIJÓ\*,  
Augusto SIMÕES-BARBOSA\*\*,  
Oscar Sanchez OSELLA\*\*\*

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose, doença autossômica recessiva é a mais comum das doenças genéticas em populações euro-descendentes. Multissistêmica, afeta principalmente os sistemas: respiratório, gastrointestinal, geniturinário e glândulas sudoríparas, causando disfunções exócrinas em todos os órgãos envolvidos. O Projeto Fibrose Cística da Universidade Católica de Brasília disponibiliza atendimento multidisciplinar na área de saúde a fibrocísticos do Distrito Federal e Goiás. Após 18 meses de acompanhamento, já obtivemos dados que evidenciam a importância do acompanhamento e tratamento adequados dos pacientes.

A fibrose cística (FC) é a mais comum das doenças genéticas letais, com frequência estimada entre 1:1700 e 1:6500 nascidos vivos da raça branca. De padrão de transmissão autossômico recessivo é a causa mais freqüente de doença pulmonar crônica da infância. Suas principais manifestações, aparecendo em diferentes graus de expressão clínica, caracterizam a tríade: concentrações aumentadas de eletrólitos no suor, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência pancreática com má digestão e má absorção secundárias (CHINET & BLOUQUIT, 2003).

O gene relacionado à patologia foi descoberto em 1989 (RIORDAN et alli, 1989). Localizado no cromossomo 7, codifica a produção de uma proteína reguladora de condutância transmembrana, denominada de CFTR, "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator".

Mutações genéticas foram identificadas e associadas a mudanças específicas na

estrutura e função da proteína CFTR. Uma deleção de três pares de bases, resultando na ausência do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína, mutação comumente designada  $\Delta F508$ , está presente em cerca de 70% dos indivíduos com FC. Entretanto, além dessa, mais de 1300 mutações neste gene já foram identificadas ([www.genet.sickkids.on.ca](http://www.genet.sickkids.on.ca)).

A proteína CFTR localiza-se nas superfícies apicais das células epiteliais e é responsável pela regulação do transporte de íons através dessas superfícies. Mutações no gene da CFTR resultam no transporte defeituoso de cloro nas células dos tratos respiratório, hepatobiliar, gastrointestinal, reprodutivo e pâncreas. A redução do transporte de cloro é acompanhada pela redução do transporte de sódio e água, resultando em desidratação das superfícies epiteliais com acúmulo de secreções viscosas que são associadas com obstrução, destruição e cicatrização de vários ductos exócrinos.

Em 1953, Di Sant'Agnese descobriu que pacientes com FC apresentavam níveis aumentados de eletrólitos no suor. Com base nesta observação, Gibson e Cooke (1959) desenvolveram um método de estímulo à produção de suor e medida da concentração de eletrólitos na

\* Professora Doutora, Genética Humana, UCB, Gestora do Projeto Fibrose Cística. E-mail: [gilvania@pos.uceb.br](mailto:gilvania@pos.uceb.br)

\*\* Professor Doutor, Biotecnologia, UCB

\*\*\* Professor Doutor, Cardiologia, UCB, Diretor do Curso de Fisioterapia

amostra. Conhecido como teste do suor, tal procedimento representa o método mais simples de diagnóstico de FC. Cerca de 80% dos fibrocísticos apresentam valores de concentração de eletrólitos no suor superiores a 60 mEq/l. Em indivíduos normais esses valores são inferiores a 40 mEq/l. No Brasil o diagnóstico da Fibrose Cística é realizado com base nos sinais clínicos da patologia e resultado positivo em dois testes de suor. Entretanto, a confirmação do diagnóstico só pode ser realizada através da verificação da presença de mutações no gene da CFTR. O diagnóstico genético tem sido amplamente difundido e já é realizado em diversos países desenvolvidos.

As manifestações clínicas da FC incluem doença pulmonar crônica obstrutiva em quase todos os pacientes, insuficiência pancreática em 80% dos casos, ileo meconial em 17% dos recém-nascidos afetados, diabetes melitus associado com doença pancreática em 20% dos adultos afetados, doença obstrutiva do trato biliar em 15 a 20% dos pacientes, e azoospermia em mais de 90% dos homens afetados (DAVIS & DI SANT'AGNESE, 1984).

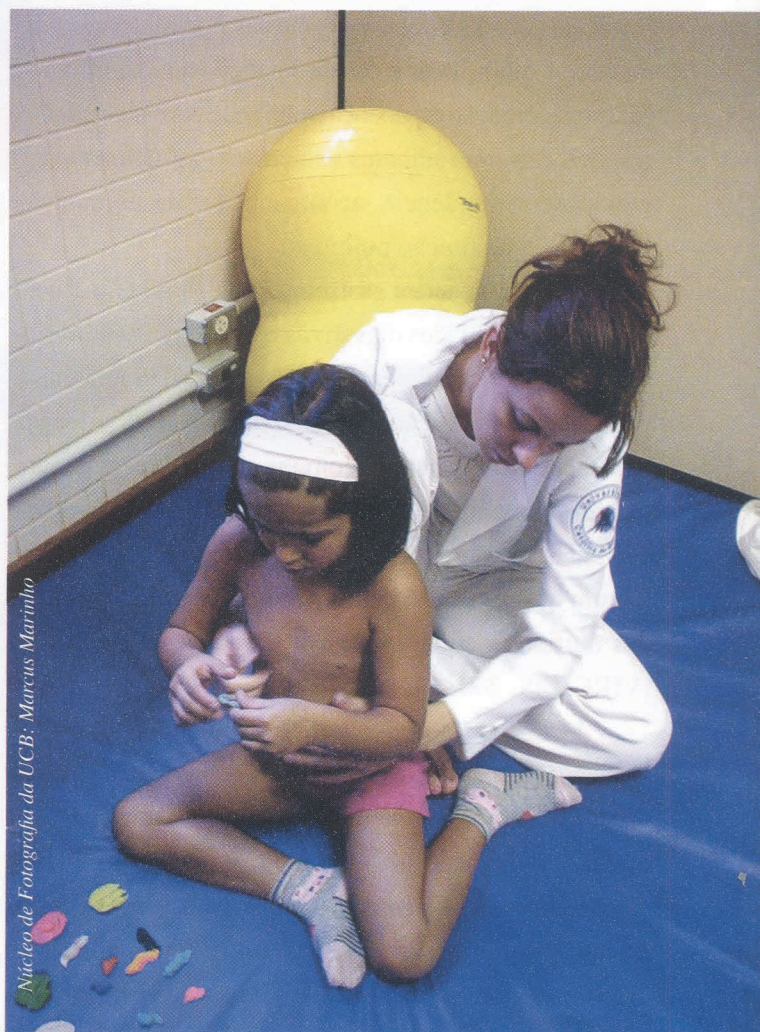
A fisiopatologia do comprometimento pulmonar começa nas pequenas vias aéreas e progride para as vias maiores, com quantidades aumentadas de secreções espessas causando obstrução. O comprometimento é em geral grave e progressivo, influenciando de modo decisivo na sobrevida e prognóstico dos pacientes.

Em aproximadamente 80 a 90% dos casos os sintomas respiratórios surgem no primeiro ano de vida. Há inicialmente tosse seca, irritativa, que assume caráter paroxístico e arrasta-se por semanas ou meses, até que, após uma infecção aguda das vias respiratórias, surgem os sinais de obstrução brônquica generalizada que acabam por dominar o quadro. O muco espesso anula a função ciliar do epitélio brônquico e, obstruindo as vias aéreas inferiores, cria condições propícias a infecções respiratórias.

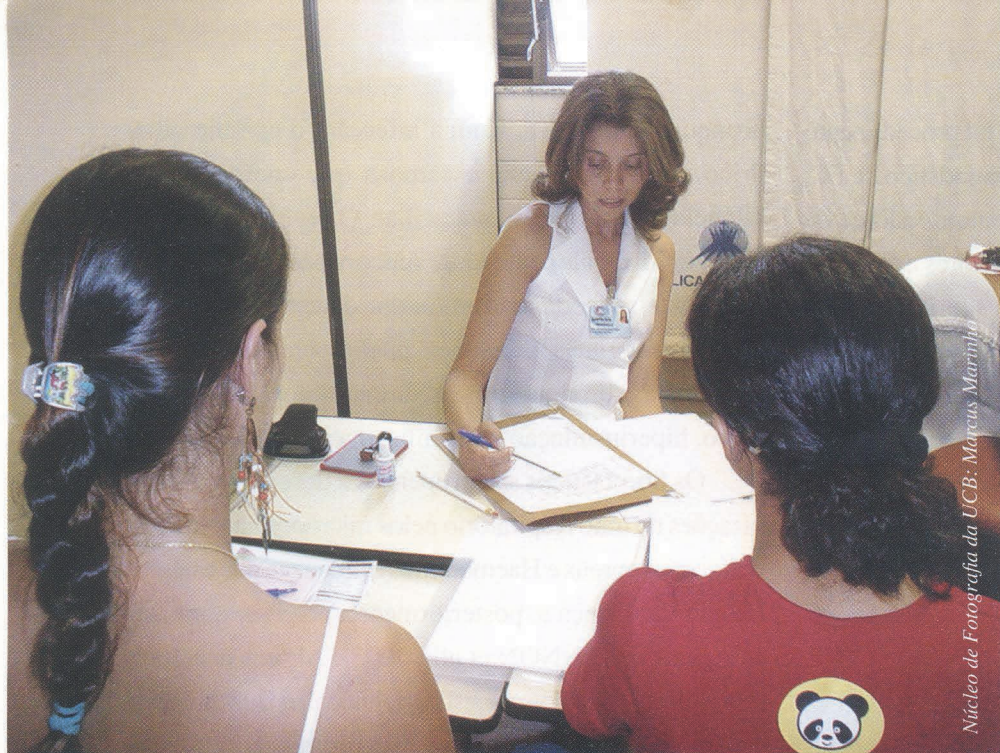
As infecções, de rápida instalação, causam bronquiolite e bronquite, com espessamento e posterior destruição das paredes dos brônquios e do parênquima. Há progressivo desenvolvimento do infiltrado inflamatório crônico intra-septal, com adenopatia hilar própria da

bronquite supurativa. Com a infecção, o epitélio cilíndrico sofre metaplasia escamosa que contribui para falência do transporte mucociliar. O efeito combinado da quantidade aumentada de muco viscoso, infecção e transporte mucociliar diminuído, determina qualquer uma das seguintes alterações: pneumonias recorrentes, atelectasias, bronquiectasias, bronquioloectasias, abscesso, hiperinsuflação e/ou enfisema pulmonar.

Os fibrocísticos são propensos a desenvolver colonizações no trato respiratório pelos microorganismos *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* nos estágios iniciais da doença e, posteriormente, por *Pseudomonas aeruginosa* (CANNON et alli, 2003). Alguns pacientes têm sido colonizados por *Escherichia coli* e *Burkholderia cepacia*, sendo a infecção por esse último, devido a sua resistência à maioria dos antibióticos conhecidos, o pior fator de prognóstico desses pacientes (LEDSON et alli, 2002; CONWAY et alli, 2003). Esses microorganismos encontram no muco viscoso o microambiente ideal



Núcleo de Fotografia da UCB: Marcus Marinho



e a dispnéia.

A tríade básica do tratamento da FC é constituída por reposição de enzimas pancreáticas (com reversão das deficiências nutricional e vitamínica), clearance das secreções das vias aéreas inferiores (através de fisioterapia respiratória) e tratamento das infecções respiratórias (antibioticoterapia). Além disso, acompanhamentos psicológico, odontológico e programas de reabilitação pulmonar contribuem para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

para sua proliferação levando a infecções respiratórias recorrentes e causando complicações como atelectasia, bronquiectasia, hemoptise, pneumotórax, culminando em cor pulmonale (AKALLN et alli, 2003). Uma vez instaladas nos pulmões, as bactérias podem, periodicamente, se multiplicar e causar infecção aguda, inflamação e exacerbação da doença pulmonar. As exacerbações respiratórias intermitentes aumentam gradualmente em gravidade e frequência, acompanhadas de diminuição progressiva da função pulmonar.

As complicações gastrointestinais da FC incluem várias anormalidades digestivas e deficiências nutricionais incluindo insuficiência pancreática, íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS), doença hepática e outras menos comuns. A insuficiência pancreática constitui a afecção mais séria do trato gastrointestinal e, se não tratada adequadamente, é responsável por um quadro de má digestão alimentar e má absorção dos nutrientes culminando em desnutrição secundária (VIRGILIS, 2004).

As infecções frequentes e a insuficiência respiratória condicionam metabolismo aumentado e má oxigenação, contribuindo, de modo apreciável, na gênese da desnutrição. Além disso, outros fatores são considerados coadjuvantes no processo de desenvolvimento, tais como a inapetência nos surtos febris, os vômitos, a energia despendida nos paroxismos da tosse, a hiperinsuflação

## O Projeto Fibrose Cística

O Projeto de Beneficência e Assistência Social em Fibrose Cística da Universidade Católica de Brasília foi implementado em setembro de 2002 e oferece gratuitamente atendimento ambulatorial multidisciplinar a pacientes com diagnóstico clínico compatível com a fibrose cística. Participam do projeto um total de 14 professores, 2 fisioterapeutas, 6 alunos bolsistas e 5 voluntários.

A participação desses docentes e alunos num projeto de caráter multidisciplinar propicia a troca de experiências entre pessoas de diferentes áreas, enriquecendo os conhecimentos gerados. Com efeito, cria-se a perspectiva de melhoria do ensino prestado pela Universidade nas suas diferentes dimensões: ensino, extensão e pesquisa.

Por outro lado, os esforços multidisciplinares também podem influenciar na formulação dos conteúdos dos cursos e das aulas, permitindo assim que a instituição contribua de maneira mais efetiva para a formação de alunos capazes de enfrentar os desafios de um mundo globalizado, que necessita cada vez mais de profissionais de visão ampla.

Nesse contexto, atualmente são atendidos no projeto 110 beneficiados do Distrito Federal e de Goiás sendo 59 pacientes e 51 pais/cuidadores. São realizados mensalmente cerca de 400 atendimentos em diferentes especia-

lidades. O projeto é dividido em seis subprojetos cujos objetivos e ações estão brevemente descritos a seguir:

### **Subprojeto Genética**

O diagnóstico preciso e precoce constitui um dos principais fatores que determinam um melhor prognóstico dos fibrocísticos. Nas redes públicas de saúde do Distrito Federal e Goiás, as metodologias para diagnóstico genético da Fibrose Cística não estão disponíveis. Além disso, estudos recentes têm correlacionado manifestações mais discretas ou severas da patologia com diferentes mutações genéticas. Esses achados sugerem uma importância adicional do diagnóstico genético para o estabelecimento de rotinas individuais de tratamento (ROSENSTEIN, 1997; KULCZYCKI et alli, 2003). Dessa forma, o subprojeto tem como objetivo fazer o levantamento dos principais marcadores genéticos presentes nos pacientes atendidos na UCB, bem como correlacionar os dados encontrados com a evolução da doença, visando a um apoio na determinação da rotina terapêutica individual e, no momento final, a promoção à saúde e aconselhamento genético das famílias.

### **Subprojeto Fisioterapia**

Atendimentos fisioterapêuticos aos portadores de Fibrose Cística são realizados com o objetivo principal de eliminar as secreções viscosas acumuladas continuamente nas vias respiratórias. A eliminação de tais secreções ameniza os processos de agudização da doença pulmonar crônica por diminuir a susceptibilidade dos pacientes às infecções respiratórias bacterianas. As técnicas do método RTA (Reequilíbrio Tóraco Abdominal) (LIMA et alli, 2000), de Drenagem Postural (VAREKO-JIS et alli, 2003) e atividades aeróbicas são utilizadas.

A caracterização e acompanhamento da doença pulmonar obstrutiva crônica são realizados através de Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6) (ENRIGHT & SHERRILL, 1998; ATS, 2002), Exame Espirométrico (ATS, 1991) e Manuvacuometria (PINET et alli, 2003).

### **Subprojeto Nutrição**

Na Fibrose Cística, as afecções do trato gastrointestinal são responsáveis por um quadro de deficiência

de crescimento o qual está associado com o aumento da morbidade e mortalidade. Dentre as complicações que comprometem a sobrevivência do fibrocístico destaca-se a dificuldade de manutenção da massa óssea, osteoporose precoce e o diabetes mellitus sendo o baixo peso corporal e a perda de massa óssea considerados os maiores problemas de adultos com fibrose cística. A redução da densidade óssea pode estar relacionada à inatividade física, má-absorção, terapia com corticóides, níveis reduzidos de hormônios sexuais e diminuição dos níveis de insulina associada com o diabetes (GIBBENS et alli 1988; HENDERSON & MADSEN, 1999).

Para avaliação nutricional subjetiva são utilizados parâmetros como história médica, social e nutricional. A antropometria, a avaliação por Densitometria Óssea Duo Energética (DEXA) e a bioimpedância são os métodos empregados para a avaliação nutricional objetiva. A conduta nutricional estabelecida tem como parâmetro a proposta do Consenso da V.S. Cystic Fibrosis Foundation ([www.cff.org](http://www.cff.org)) de 2002.

Em relação à educação nutricional são oferecidos cursos de nutrição aplicados à fibrose cística. Aspectos básicos de nutrição e temas específicos da patologia são enfocados.

### **Subprojeto Educação Física**

É sabido que o exercício físico pode manter e até aumentar a massa óssea em adultos, sendo benéficos para a prevenção da osteoporose (CHIEN et alli, 2000). Na fibrose cística o exercício físico pode ainda ser utilizado com o objetivo de manutenção da condição cardiorrespiratória e da mobilidade e força muscular do tórax e coluna vertebral, contribuindo de forma a melhorar o condicionamento físico, a qualidade de vida e a postura do indivíduo. Entretanto, são poucos os protocolos estabelecidos para crianças com fibrose cística. Parâmetros de segurança na realização dos exercícios devem ser considerados na elaboração de rotinas de atividade física regular. Deste modo, o subprojeto tem trabalhado no sentido da elaboração de protocolos de atividades físicas para fibrocísticos, os quais serão avaliados quanto à influência sobre a composição corporal, densidade mineral óssea,

condição cardiorrespiratória e qualidade de vida dos pacientes.

### **Subprojeto Psicologia**

A experiência da doença crônica implica conviver com uma patologia de longa duração, que é normalmente incurável e/ou deixa seqüelas, impõe limitações às funções do indivíduo e requerem adaptações especiais no cotidiano do paciente e sua família. O subprojeto Psicologia tem como objetivo delimitar as implicações psíquicas que a fibrose cística ocasiona no cotidiano dos fibrocísticos e de suas famílias. Atualmente, o estudo e os atendimentos são baseados em análises qualitativas, com coleta de dados empíricos a partir de psicodiagnósticos, grupo operativo de pais e grupo de socialização de pacientes.

### **Subprojeto Odontologia**

A doença periodontal tem sido relatada como risco em patologias do trato respiratório tais como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema pulmonar e fibrose cística. A doença periodontal funciona como uma possível reserva de microrganismos na cavidade bucal e orofaringe. Contaminação do trato respiratório pode ocorrer por aspiração e disseminação hematogênica, por contigüidade e inoculação direta. Dessa forma, o subprojeto realiza avaliações odontológicas nos fibrocísticos; identifica, investiga as causas e trata as patologias odontológicas.

## **Resultados já alcançados**

São atendidos no projeto 59 pacientes, sendo 56% do sexo masculino. A idade dos pacientes varia de 1 a 28 anos para o sexo masculino e de 3 a 21 anos para o feminino. A média de idade é de 9,02 ( $s=3,6$ ) e 10,43 ( $s=4,32$ ) anos para o sexo feminino e masculino, respectivamente.

Todos os pacientes foram submetidos à análise da mutação  $\Delta F508$ . Células da mucosa oral foram utilizadas nos procedimentos laboratoriais. DNA genômico foi extraído e após amplificação específica para o locus da mutação utilizando-se a técnica de Polimerase Chain Reaction – PCR, a presença do alelo mutante  $\Delta F508$  foi verificada. A triagem da mutação na nossa popula-

ção identificou indivíduos homozigotos com genótipo  $\Delta F508/\Delta F508$ , indivíduos heterozigotos com genótipo  $\Delta F508/?$  e indivíduos com genótipo normal para a mutação  $\Delta F508$ , estando a frequência alélica dentro dos limites de variação do descrito em outros trabalhos com populações de fibrocísticos brasileiros (RASKIN et alli, 1993). Iniciamos a triagem das mutações G542X e R334W nos pacientes heterozigotos e normais para a mutação  $\Delta F508$ . A análise comparativa entre quadro clínico e genótipo foi iniciada e verificamos associação entre a presença da mutação  $\Delta F508$  e o comprometimento pancreático. Tal achado é compatível com dados da literatura (NAVARRO et alli, 2002).

### **Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

A partir dos testes de função pulmonar caracterizamos o estágio de doença pulmonar de cada um dos pacientes em acompanhamento. Apenas pacientes com idade superior a 5 anos foram submetidos à análise. Cerca de 7% dos pacientes atendidos no projeto apresentam doença pulmonar com obstrução grave, 14% com obstrução moderada e 19% com obstrução leve. O restante dos pacientes apresenta parâmetros normais de função pulmonar. Observamos comprometimento pulmonar mais acentuado no sexo feminino. Todos os pacientes estão inseridos no programa de fisioterapia respiratória, com frequência e intensidade compatíveis com o comprometimento pulmonar. Os dados comparativos obtidos após 18 meses de fisioterapia respiratória indicam melhora significativa na força dos músculos respiratórios.

### **Parâmetros nutricionais**

Exames de avaliação nutricional (Índice de Massa Corpórea, dobras cutâneas, bioimpedância e análise de gordura fecal) e avaliação da composição corporal e incorporação de massa óssea por DEXA foram realizados em todos os pacientes com idade superior a 4 anos. Por meio da análise nutricional constatamos que 54% dos pacientes apresentam-se em estado eutrófico, 38% com baixo peso e 8% em processo de desnutrição crônica. A avaliação da incorporação de massa óssea revelou que

51% dos pacientes apresentam osteopenia densitométrica e 8% já apresenta níveis densitométricos compatíveis com a osteoporose. Esses pacientes estão sendo submetidos a programas supervisionados de atividades físicas associadas ao acompanhamento nutricional.

### Implicações psicológicas

O acompanhamento psicológico tem sido oferecido principalmente às famílias dos fibrocísticos. Observamos que na Fibrose Cística, além de um cotidiano marcado por limitações, são os seguintes fatores que perpassam o campo psicológico dos pacientes e suas famílias: angústias e ansiedades relativas à doença; dificuldade de enfrentamento perante a morte tão precoce; problemas relacionados à alimentação, auto-imagem e consciência corporal; excesso de cuidados e ausência de liberdade e dificuldade de enfrentamento do problema dentro da família, o que leva a sobreposição de papéis. Verificamos que a doença crônica é uma experiência multidimensional para a família e seu ajustamento à situação acontece de modo diferenciado. A abordagem deverá ser também multidimensional para que se compreendam quais os mecanismos de enfrentamento são empregados para a convivência com o problema (BASTOS, 2003).

### Conclusões - Impacto do Atendimento Multidisciplinar na Fibrose Cística

Nos quarenta anos após as primeiras descrições da FC, ocorreram mudanças acentuadas no seu prognóstico. A média de vida aumentou para dez vezes mais e a qualidade de vida melhorou imensamente. Em 1938, Andersen relatou que 80% dos pacientes morriam no primeiro ano de vida. De acordo com os dados de 2002 da Cystic Fibrosis Foundation, a sobrevida média nos EUA foi de aproximadamente 20 anos em 1970, chegando a 30 anos em 1993. Recentes estimativas projetam uma sobrevida de 40 anos para crianças nascidas em 1990 nos EUA, estando estas crianças recebendo terapêutica adequada para FC (JAFÉ & BUSH, 2001).

Este aumento na sobrevida tem sido atribuído a vários fatores, incluindo diagnóstico precoce, aperfeiçoamento na conduta nos casos de íleo meconial, melhor

administração de dietas e complementação com enzimas pancreáticas, fisioterapia frequente, desenvolvimento de potentes antibióticos e surgimento de centros especializados de tratamento com abordagem multidisciplinar (CAMARGOS et ali, 2000; MERELLE et ali, 2001; BANJAR, 2003).

Nessa direção, as análises dos dados clínicos obtidos a partir do acompanhamento ambulatorial multidisciplinar no Projeto Fibrose Cística têm sido utilizadas na determinação de rotinas individuais de tratamento dos pacientes. Em 18 meses de funcionamento, a diminuição do número médio de processos de infecções do trato respiratório que necessitaram de antibioticoterapia (agudizações) já demonstra o efeito do acompanhamento multidisciplinar, como pode ser verificado na Figura 1. Até agosto de 2002, cada paciente utilizava em média 7,9 vezes por ano os procedimentos de antibioticoterapia. Após a implementação do Programa Ambulatorial Multidisciplinar na UCB esse número foi reduzido para uma média de 4,3. A diminuição dos processos de agudização da patologia constitui um fator determinante da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Dessa forma a UCB, através da manutenção do Projeto de Beneficência e Assistência Social em Fibrose Cística, tem se tornado Centro de Excelência no Tratamento Ambulatorial da patologia, já sendo considerado referência para profissionais de diversos Estados brasileiros.

### Anexos

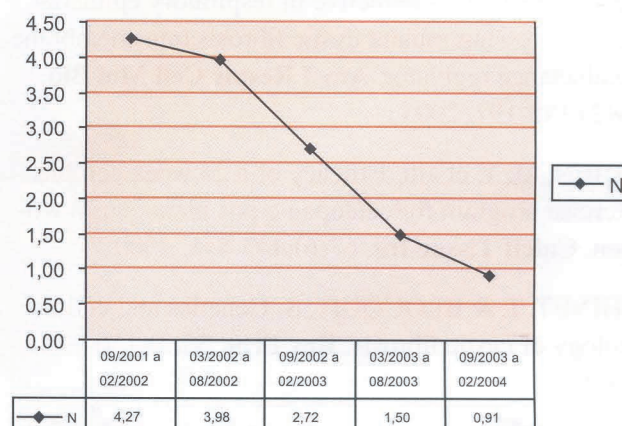


Figura 1. Número médio (n) de processos de agudizações por paciente nos períodos indicados.

## AGRADECIMENTOS

Associação Brasileira de Amparo ao Fibrocístico (Abrafic)

Associação Goiana de Assistência à Fibrose Cística (AGAFibro)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKALIN, F. et alli. Effects of childhood bronchiectasis on cardiac functions. **Pediatr Int**, 45 (2):169-174, 2003.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS Statement: Guidelines for Six-Minute Walk Test. **Am J Respir Crit Care Med**, 166:111-117, 2002.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. **Am Rev Respir Dis**, 144:1202-1218, 1991.
- BANJAR, H. Morbidity and mortality data of cystic fibrosis patients. **Saudi Med J**, 24(7):730-735, 2003.
- BASTOS, H. P. Psicologia e Fibrose Cística: relato de experiência. Congresso Norte-Nordeste de Psicologia Clínica, Maio, 2003.
- CAMARGOS, P. A. et alli. Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Ann Trop Paediatr**, 20(4): 287-291, 2000.
- CANNON, C. L. et alli. Pseudomonas aeruginosa-induced apoptosis is defective in respiratory epithelial cells expressing mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Am J Respir Cell Mol Bio**, 29(2):188-197, 2003.
- CHIEN, M. Y. et alli. Efficacy of a 24 week aerobic exercise program for osteopenic postmenopausal women. **Calcif Tissue Int**, 67(6):443-448, 2000.
- CHINET, T. & BLOUQUIT, S. Genetics and cellular biology of cystic fibrosis. **Rev Prat**, 53(2):130-134, 2003.
- Cystic Fibrosis Mutation Database - [www.genet.stickids.on.ca](http://www.genet.stickids.on.ca) - Abril, 2004.
- CONWAY, S. P. et alli. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. **Am J Respir Med**, 2(4):321-32, 2003.
- DAVIS, P. B. & DI SANT'AGNESE, P. A. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. An update. **Chest**, 85(6):802-809, 1984.
- DI SANT'AGNESE, P.A. et alli. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; Clinical significance and relationship to the disease. **Pediatrics**, 12:549-563, 1953.
- ENRIGHT, P. L. & SHERRILL, D. L. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. **Am J Respir Crit Care Med**, 158:1384-1387, 1998.
- GIBBENS, D. T. et alli. Osteoporosis in cystic fibrosis. **J Paediatr**, 13:295-300, 1988.
- GIBSON, L. R. & COOKE, R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**, 545-549, 1959.
- HENDERSON, R. C. & MADSEN, C. D. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. **Pediatr Pneumol**, 27:80-84, 1999.
- JAFFE, A. & BUSH, A. Cystic fibrosis: review of the decade. **Monaldi Arch Chest Dis**, 56(3):240-247, 2001.
- KULCZYCKI, C. et alli. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. **Am J Med Genet**, 30:262-267, 2003.
- LEDSON, M. J. et alli. Outcome of Burkholderia cepacia colonisation in an adult cystic fibrosis centre. **Thorax**, 57(2):142-145, 2002.
- LIMA, M. P. et alli. Avaliação dos efeitos do reequilíbrio tóraco-abdominal, sobre a mecânica da caixa torácica de recém-nascidos prematuros. **Rev Bras Fisiot**, 4: 45, 2000.
- MERELLE, M. E. et alli. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. **Eur Respir J**, 18(2):306-315, 2001.
- NAVARRO H, KOLBACH M, et alli. Correlation between phenotype and genotype in a group of patients

with cystic fibrosis. **Rev Med Chil**, 130(5):475-481, 2002.

PINET, C. et alli. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. **Am J Resp and Crit Care Med**, 168:989-994, 2003.

RASKIN, S. et alli.. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards. **Am J Med Genet**, 46:665-669, 1993.

RIORDAN, J. R. et alli.. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, 245:1066-1073, 1989.

ROSENSTEIN, B. What is a CF diagnosis? – approach to the patient with CF-like symptoms. New insights into cystic fibrosis, Washington, 5: 7-12, 1997.

VAREKOJIS, S. M. et alli. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. **Respir Care**, 48(1):24-8, 2003.

VIRGILIS D. Cystic fibrosis from the exocrine pancreatic point of view. **Harefuah**, 143(1):67-72, 2004.

[www.genet.sickkids.on.ca](http://www.genet.sickkids.on.ca) - "Cystic Fibrosis Mutation Data Base"

[www.cff.org](http://www.cff.org) - "Cystic Fibrosis Foundation"