

104P

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIA DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO MATERNO INFANTIL

UMA FAMÍLIA DA RAÇA NEGRA COM FIBROSE CÍSTICA

Carlos Humberto Barahona de León  
Maria Cristina Remor Moritz  
Nanci Barbi

Florianópolis, junho de 1981.

## Agradecimento

Ao Prof. Dr. ANÍSIO LUDWIG, pela  
orientação dada na elaboração dese  
te trabalho.

*Nota 8*  
*Am. hms*

Í N D I C E

RESUMO .....	04
INTRODUÇÃO .....	05
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	06
CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	12
COMENTÁRIO .....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25

R E S U M O

A FC constitui a doença genética letal mais comum na raça branca e comparativamente, rara na raça negra. Ela é detectada com aumentada frequência em crianças maiores, adolescentes e ainda, em adultos jovens.

Este trabalho apresenta dois casos de FC em uma família de cor negra, bem como o levantamento nos demais membros, através da dosagem de cloretos e sódio no suor e do Raio-X de tórax naqueles com estes valores alterados.

Nestes casos, o quadro clínico é pulmonar, sendo este o de maior morbidade e mortalidade.

Salientamos também, o método diagnóstico, que ainda é pouco conhecido em nosso meio.

## I N T R O D U C Ã O

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre fibrose cística, salientando sua incidência na raça negra e seu caráter familiar, através da apresentação de dois casos e do levantamento nos demais membros em uma família de raça negra. Finalmente, damos um enfoque ao método diagnóstico e sua interpretação, além de destacar-mos o quadro pulmonar da doença, que está presente na maioria dos casos e é o de maior morbidade e mortalidade.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A FC é uma exocrinopatia hereditária, envolvendo diferentes órgãos, caracterizada principalmente, por comprometimento bronco-pulmonar progressivo, insuficiência pancreática e incapacidade de secretar suor hipotônico.

A mais antiga referência à FC data de 1874, quando Demme encontrou em um recém-nascido a presença de fezes abundantes, fétidas e gordurosas, relacionadas a alteração dos canais excretórios do pâncreas. (13)

Em 1928, Fanconi, na Suécia, verificou que certas crianças, sob o diagnóstico de "síndrome celíaca" apresentavam sintomatologia, inclusive bronquite, precocemente na infância; em 1936, ele mesmo referiu a relação entre fibrose cística congênita do pâncreas e bronquiectasias.

Em 1938, Dorothy Andersen e Blockfan & May, nos EUA, reconheceram a FC como uma desordem pouco comum na infância, ampliando o quadro clínico e explicando esta morfologia. (24)

Por volta de 1953, Darling (31), di Sant'Agnese (21) e outros, instituíram que em 99% dos pacientes com FC existia um elevado nível de cloretos de suor, sugerindo ser devido a defeitos nas glândulas sudoríparas. (33)

O teste de suor foi modificado em 1953 por Gilson e Cooke, que introduziram a iontoforese de pilocarpina, para estimular localmente o suor.

Em recentes estudos, um certo número de autores tem observado que a FC ocorre em mais de um caso numa determinada

família, levando com isto, ao reconhecimento desta afecção como uma condição geneticamente determinada e, provavelmente , um erro no metabolismo ou desenvolvimento enzimático. A verdadeira natureza desta doença continua ainda desconhecida.

A incidência da FC em crianças de origem caucasiana é de 1:2000 nascidos vivos e em criança de raça negra é de 1:17000, acometendo ambos os sexos (3,8,42).

Os órgãos mais afetados são o pâncreas e o pulmão , mas anormalidades são encontradas também no suor e na saliva, os quais tem valor diagnóstico; e, com o progredir da doença, alterações têm sido vistas também no fígado e vesícula biliar.

As glândulas de secreção exócrina ao longo de todo o trato digestivo, estão comprometidas em graus variáveis.

Ao nascimento, o pâncreas já apresenta alterações evidentes. Nos ductulos a secreção impactada leva à fibrose e consequente dilatação. A progressiva fibrose pode levar à destruição das ilhotas de Langerhans, ocasionando Diabetes Mellitus.

Nos ductulos biliares, pode haver um tampão de bile, seguindo-se fibrose e pericolangite. Em poucos pacientes ocorre cirrose.

As glândulas salivares apresentam anormalidade principalmente nas glândulas de secreção mucosa, que são as glândulas sub-lingual e bucal.

O aparelho reprodutivo mostra também alterações. Os vasos deferentes podem estar atrésicos e a espermatogênese diminuída ou ausente. No sexo feminino, podem ocorrer alterações nas glândulas produtoras de muco no cêrvix uterino e, a mama

pode mostrar agenesia lobular, ductos esparsos e tecido fibroso abundante.

Apesar do conteúdo de eletrólitos no suor estar alterado, nenhuma anormalidade estrutural tem sido descrita nas glândulas sudoríparas.

No pulmão, as alterações mais comuns são vistas no epitélio e submucosa, sendo que no parênquima são menos comuns. Alterações no movimento ciliar da árvore traqueobrônquica têm sido descritas. (8.32.43).

A lesão pulmonar inicial é causada pela obstrução das pequenas vias aéreas. O muco retido nos bronquíolos distais torna-se infectado e após, há hipertrofia das glândulas secretoras de muco. A secreção infectada é espessa e difícil de expelir, levando à atelectasia, alternando com áreas de enfisema. O epitélio peri-brônquico é destruído pela infecção, levando à fibrose peribrônquica, enfraquecimento da parede e posteriormente, bronquiectasias. A progressiva fibrose leva a distúrbios da circulação vascular, culminando com insuficiência respiratória e cor-pulmonale.

A manifestação fisiológica inicial do quadro respiratório é a desproporção ventilação-perfusão, devido a distribuição desigual nas pequenas vias aérea, resultando uma diminuição na tensão do oxigênio arterial.

O quadro clínico típico resulta em envolvimento pulmonar e/ ou pancreático, mas outras manifestações menos comuns podem ser encontradas.

O íleo meconial é a manifestação mais precoce e ocor



RN

re em 10% dos casos.

A insuficiência pancreática, manifestada clinicamente em 80% a 90% dos casos, é caracterizada por fome, baixo ganho de peso, cólicas, distensão abdominal e síndrome de mal absorção.

O envolvimento pulmonar é característico e é responsável por 95% da mortalidade e morbidade. (18,43)

O achado clínico mais comum, associado com comprometimento pulmonar leve, é a tosse. (5,43), que se agrava em curto espaço de tempo quando não tratada. Outras manifestações comuns são a diminuição da tolerância à exercícios físicos e hipocratismo digital. O que caracteriza o quadro pulmonar, com o evoluir da doença, são as pneumonias de repetição.

As complicações em geral, aumentam com o progresso da doença. No recém-nascido, icterícia obstrutiva pode ser vista. No lactente incluem má rotação, volvo, peritonite, íleo meconial equivalente, hipoproteïnemia e edema. Empiema, principalmente por *Stafilococcus*, pode ocorrer em qualquer época, mas é observado mais no lactente. O prolapso retal tem maior incidência no período de 1 a 3 anos. Hemoptise e pneumotórax podem ser vistos após os 15 anos. Polipo nasal e sinusite são mais encontrados quando o Raio-X de tórax é pouco alterado.

Complicações menos comuns: diabetes insipidus, esterilidade, anemia, hemorragia secundária a déficit de vitamina K, cirrose biliar, retardo na puberdade, ginecomastia, pancreatite, desidratação hiponatrêmica e mais raramente, raquitismo.

O diagnóstico é relativamente fácil, baseado na his

tória clínica, Raio-X de tórax e dosagem de sódio e cloretos no suor, sendo este método pouco usado e poucas pessoas sabem interpretá-lo. E este é um dos motivos pelos quais a doença é pouco diagnosticada em nosso meio, não devendo ser confundida com outras afecções pulmonares como coqueluche, asma, bronquiectasias por outras causas, tuberculose, disautonomia familiar, hipogama-globulinemia e deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina; e com afecções gastro intestinais como obstrução no período neo-natal, desnutrição diarréia crônica, síndrome de mal absorção, doença celíaca, hipoplasia do pâncreas exócrino, intolerância ou alergia ao leite de vaca, síndrome de Shwachman.

Existe uma boa correlação entre os achados radiológicos e o estudo da função pulmonar. Inicialmente, observa-se ao Raio-X de tórax hiperinsuflação, espessamento da parede brônquica, e evidência de secreções retidas, com áreas de atelectasia e enfisema. Mais tarde, observa-se fibrose peribrônquica, bronquiectasias e infiltrados crônicos. Os achados radiológicos mais comuns são nos lobos superiores, apesar de que a doença geralmente não é localizada.

A meta básica, para o tratamento da FC é evitar a progressão da lesão pulmonar e suprir a deficiência nutricional.

O prognóstico depende quase inteiramente, da evolução do quadro pulmonar.

Em 1948, a maioria dos pacientes morria no 1º ano de vida. Em 1964, a expectativa de vida passou para 12 anos e atualmente é de 20 anos. Isto deve-se ao fato da melhoria das técnicas operatórias (18,32,43) do advento de antibióticos eficazes, do diagnóstico precoce, e de um adequado programa de tratamento

e prevenção das complicações pulmonares.

① -

② -

(50m)

③ -

+

CASUÍSTICA E MÉTODO

Baseado em um caso de diagnóstico de FC em paciente de cor negra internado no Hospital Infantil Joana de Gusmão e, por ser uma doença hereditária, realizamos o levantamento familiar nos demais membros da família, procedente de Laguna, S.C.

Caso I: A.S., sexo feminino, 7 anos, negra. Desde o nascimento vem apresentando tosse produtiva com expectoração amarelada. Aos 6 meses de idade iniciou com quadro de infecção de vias aéreas de repetição, inclusive sinusite, que se mantém até hoje. Esteve internada várias vezes em hospitais de sua localidade e no Hospital Infantil Joana de Gusmão com quadro de broncopneumonia, quando foi diagnosticado FC.

Atualmente refere intensificação progressiva da tosse, anorexia e febre.

Ao exame físico apresenta: peso - 17kg, estatura - 1,36m.

Tórax: tiragens intercostais e supra-esternais. À ausculta pulmonar, estertores sub-crepitantes difusos.

Apresenta hipotrofia muscular, sendo que os outros dados de exame físico são normais.

Exames Complementares:

Hemograma: discreta anemia, leucocitose com desvio para a esquerda.

Parcial de urina: sem alterações.

PPD: não reator

Bacterioscopia e cultura da secreção nasal: Stafilo

cocus aureus.

Escarro: BAAR negativo e cultura: Pseudomonas aeruginosa

Secreção orofaringe: Paeruginosa.

Exame de fezes: gordua fecal, teste D'xilose e lactose normais.

Dosagem de imunoglobulinas:

Ig A = 41,5mg% (N=90-450)

Ig G = 789mg% (N=800-1500)

Ig M = 39,2mg% (N=70-290)

Teste do suor:

Cl= 152,7mEq/l

Na= 128 mEq/l

Raio-X de tórax em PA (ver fig.1) e perfil: condensões alveolares em ambos os pulmões, espessamente generalizado das pa redes brônquicas. Coração normal, seios costo-frênicos livres. Compatível com mucoviscidose mais pneumopatia aguda.

Caso II: (Irmã): M.F.S., sexo feminino, 14 anos, negro. Desde os 5 anos de idade apresentou episódios de bronquite asmática e broncopneumonia de repetição, sendo internado por várias vezes. Após os 10 anos de idade, tornou-se assintomática.

Atualmente, apresenta ao Raio-X de tórax (ver Fig.2): hiperinsuflação pulmonar, espessamento da parede brônquica, presença de lesão intersticial bilateral. Hilos aumentados de volume, pro-

vavelmente por adenomegalia.

Coração normal: Seios costo-frênicos livres.

Teste do suor : Cl= 143mEq/l

Na= 135mEq/l

Caso III (irmão): J.S., sexo masculino, 13 anos, negro. Assintomático, com Raio-X de tórax normal.

Teste de suor: Cl= 75mEq/l

Na= 86mEq/l

Caso IV (Irmão): L.S., sexo masculino, 17 anos, negro Assintomático, com Raio-X de tórax normal.

Teste do suor: Cl= 71mEq/l

Na= 99mEq/l

Caso V (pai): L.S., sexo masculino, 37 anos, negro. Assintomático, com Raio-X de tórax normal.

Teste do suor: Cl= 155mEq/l

Caso VI (mãe): M.L.S., sexo feminino, 35 anos, negra. Assintomática.

Teste do suor: Cl=26mEq/l

Na= 34mEq/l

Em todos os pacientes sintomáticos, foram realizadas 3 dosagens de cloretos e sódio no suor, em ocasiões diferentes, sendo que os resultados citados constituem a média dos valores encontrados.

Fig. 1 - Fibrose cística com acentuada alteração pulmonar.



Fig. 2 - Fibrose cística com leve alteração pulmonar



### MÉTODO DE COLETA DO SUOR

Nem sempre é fácil induzir um paciente a suar espontaneamente em quantidade suficiente para se obter uma amostra adequada à análise química. Por este motivo, descobriu-se uma técnica conhecida como iontoforese de pilocarpina, onde uma corrente elétrica é usada para conduzir a pilocarpina, droga que estimula as glândulas sudoríparas. O suor, assim produzido, pode então ser coletado ou pode ser analisado imediatamente usando-se um eletrodo sensível para cloretos aplicado na pele ou um medidor de condutividade elétrica. (32)

Locais de coleta: face interna do antebraço, região dorsal ou anterior do tórax.

Lavar o local de coleta com água destilada, secando após com gase seca e limpa.

Embeber uma gase com nitrato de pilocarpina e conectar com placa de Pb-polo positivo.

Embeber uma segunda gase com solução de água + 0,04 de pilocarpina e conectar com a placa de Pb-polo negativo.

Fixar as placas com tiras de Borracha, sem deixar que as placas toquem a pele do paciente devido ao risco de queimaduras.

Ligar o aparelho com corrente de 2m Amperes durante 2 minutos e de 4m A durante 7 minutos.

Desligar.

Retirar a faixa de borracha, placas de Pb, gases, e lavar o local com água destilada e secar.

A região onde estava o polo positivo (pilocarpina)



é recoberta com uma placa coletora vedada com esparadrapo.

Instalar uma lâmpada de 40 watts à 30 cm de distância da região, durante 5 minutos.

Coletar o material ( aproximadamente 0,5cc) com pipeta de Thomaz.

Recolocar a placa coletora novamente, se necessário

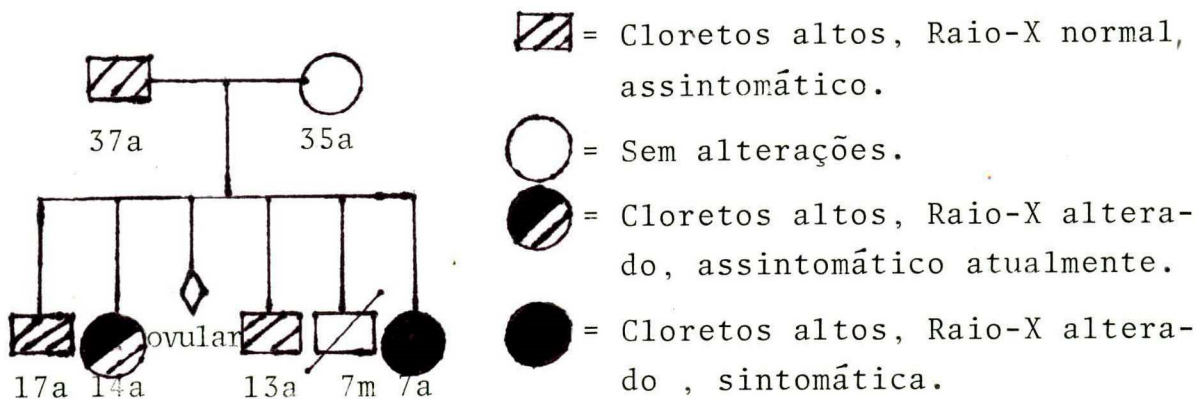
Em lactentes, valores acima de 40-50 mEq/l de cloretos são suspeitos; em crianças e adolescentes considera-se anormal valores acima de 50-60 mEq/l; enquanto que em adultos somente valores acima de 80-100 mEq/l são anormais.

COMENTÁRIOS

A FC em crianças brancas é a mais comum doença hereditária fatal, sendo que em crianças negras a mais comum é a anemia falciforme, com a incidência de 1:625 nascidos vivos. (28)

A maioria dos autores acredita que a hereditariedade da FC se faz através de um gen autossômico recessivo, havendo uma deficiência ou anormalidade em uma importante proteína humana, provavelmente uma enzima. (3,8,32,43) Outros autores, no entanto consideram os pacientes homozigotos para locus multigênicos ligados próximos ou locus completos para FC, ou que eles são homozigotos para o gen da FC e que a doença é alterada por genes modificadores. (18,38) Pensou-se ainda, que a FC resultaria de um fator circulante, no qual o pulmão, o pâncreas e as glândulas sudoríparas poderiam herdar independentemente a capacidade de metabolizar esta substância, o que explicaria as diversas manifestações clínicas encontradas.

No nosso estudo ficou evidenciado o caráter hereditário da doença, pelo comprometimento de mais de um membro da família: O heredograma ficou assim constituído:



Notamos que os filhos vivos são acometidos pela FC em 100%, devendo-se a isto o fato de o pai ser homozigoto recessivo e a mãe ser portadora. A probabilidade de terem um filho genotipicamente normal não existe e a de terem um portador é de 50%.

Dois filhos e o pai são assintomáticos, uma das filhas já foi sintomática e a outra ainda apresenta sintomatologia, sendo que em ambos as manifestações são pulmonares.

Tem-se observado que a clínica é semelhante em uma mesma família (18) e que podem existir formas frustras com pouca ou nenhuma sintomatologia. (8)

O caso I apresenta uma desnutrição de II grau, mas o seu desenvolvimento estatural está normal. O ganho de peso é na verdade, utilizado como um dos meios de avaliar a gravidade da doença e a resposta inicial à terapia. (34) A queda de peso acompanha a deteriorização pulmonar. (18) A maioria dos pacientes com FC que sobrevivem até a adolescência tem estatura no limite normal e quando há retardo severo no crescimento, nunca se atribui à FC isolada e sim a outras etiologias. (20) Evidências de um menor crescimento com síndrome de mal absorção são mais comumente observados quando existe insuficiência pancreática. (11) A desnutrição apresentada pelo caso I deve-se provavelmente ao fato de a paciente apresentar anorexia pelas infecções recidivantes das vias aéreas. O nível sócio-econômico parece não influir neste caso, já que seus irmãos têm desenvolvimento pondero-estatural dentro da normalidade.

Esta paciente apresenta quadros de pneumonias de repetição e já apresentou um episódio de sinusite, o que é bem característico em crianças com FC.

O microorganismo geralmente responsável por estas infecções é o *Stafilococcus aureus*, que é achado tão frequentemente, sugerindo que estes pacientes apresentam uma específica predisposição para infecção estafilocócica. Alguns autores consideram que o *Stafilococcus* é tão importante para a FC como o *Streptococcus* é para a febre reumática. (8)

Outro germe também encontrado é o *Haemophilus influenzae* em pacientes mais jovens, e mais tarde o germe que predomina é a *Pseudomonas aeruginosa*. (4,19,38) Uma alta percentagem destes pacientes tem um tipo peculiar de *Pseudomonas* em que a morfologia é extremamente mucóide. Esta morfologia colonial mucóide é encontrada em poucos outros estados patológicos. (27,43) Esta variante é mais prevalente em pacientes cronicamente infectados e está relacionado com um pior prognóstico. (27) A cultura do escarro no caso I, demonstrou a presença de *P. aeruginosa*, significando que a paciente apresenta uma infecção crônica e doença mais avançada.

Ainda no caso I, os teste de gordura fecal, D'xilose e lactose estão normais. A paciente não apresenta insuficiência pancreática, mas provavelmente tem lesão anatômica com função pancreática mantida. (4,18)

Pacientes com hipogamaglobulinemia tem doença pulmonar menos severa do que outros com o mesmo tempo de evolução da doença, com níveis de imunoglobulinas normais ou aumentados. A progressão da doença pulmonar pode ser em parte, a resposta hiperimune. (23,27)

O caso I apresenta valores

diminuídos de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), o que nos leva a crer que sua evolução seja menos grave.

As dosagens de sódio e cloretos no suor estão bastante aumentadas no caso I, sendo que estes valores constituem a média das várias dosagens realizadas em diferentes ocasiões. Para ser diagnosticado FC são necessários pelo menos dois resultados elevados de Na e Cl no suor, sendo realizadas as dosagens em ocasiões diferentes, com técnica muito minuciosa e em laboratório de muita experiência. Pessoas normais apresentam valores em torno de 25mEq/l e não devem exceder 60mEq/l. Os valores podem variar com a área da coleta, natureza e intensidade dos estímulos para a obtenção da amostra, dieta, atividade adrenocortical, administração de ACTH, cortisona e salicilatos poucas semanas antes da prova. Resultados falsos positivos podem ser encontrados em meningites, tuberculose, febre escarlatina, doença de Addison, hipotireoidismo, desnutrição, mucopolissacaridose, diabetes insipidus nefrogênico e outras. Falsos negativos podem ser vistos na FC com edema, hipoproteïnemia e nas chamadas formas secas de enfermidade. (8,30,31,43)

Apesar de se diagnosticar FC com valores de cloretos acima de 60mEq/l e valores de sódio acima de 40mEq/l, existem trabalhos que demonstram que há valores intermediários ou seja, entre 40 e 60mEq/l para cloretos, associados com doença pulmonar típica, de caráter familiar e onde a função pancreática está normal ou pouco alterada. Parece, então, que o envolvimento pulmonar independe do envolvimento das glândulas sudoríparas na FC. (21,38)

Muitos trabalhos demonstram que há pouca ou nenhuma correlação entre o nível de cloretos no suor e a presença ou severidade de outras manifestações da doença. (38)

Pela análise radiológica verifica-se que o caso I apresenta comprometimento pulmonar mais acentuado que o caso II, tendo este pior prognóstico. Além disto, o caso II tem melhor prognóstico por ter iniciado mais tardiamente a sintomatologia da doença e por ter o quadro pulmonar mantido-se assintomático após os 10 anos de idade e porque seu desenvolvimento pondero-estatural é normal. Já o caso I tem prognóstico mais reservado, visto que o envolvimento pulmonar vem piorando a cada internação e a sintomatologia nunca está totalmente ausente, permanecendo continuamente, tosse, roncos e sibilos. Outro motivo deste prognóstico no caso I é o fato de não ter passado ainda o período de puberdade, em que a doença pode piorar gravemente. Isto se explica pelo fato do aumento de estrogênios nesta época, que ocasionaria a estimulação das glândulas traqueais. Sabe-se também, que após os 10 anos de idade, as pacientes do sexo feminino têm pior prognóstico por outros motivos como a diminuição da atividade física e por tenderem a se alimentar em menor quantidade. No sexo masculino há melhor prognóstico quando o peso é mantido, quando há apenas um sistema comprometido e quando o Raio-X de tórax é normal no 1º ano de apresentação da doença. (18,20)

O prognóstico da FC é baseado no diagnóstico precoce, na adequada terapia anti-microbiana, em cuidados especiais e controle intensivo. Quando o íleo meconial está presente, a mortalidade é alta, embora tenda a diminuir pelo progresso das técnicas operatórias. Desta forma, quando as crianças

sobrevivem no período neo-natal, o prognóstico é melhor devido ao diagnóstico e tratamento precoces.

Pacientes negros tem forma pulmonar mais leve em relação aos brancos, porém a taxa de mortalidade infantil é elevada nestes pacientes. (21,37) Mesmo sendo uma doença considerada rara em negros, pela maioria dos autores, demonstramos que pode ser encontrada e portanto, deve ser pensada e diagnosticada.

A FC é relativamente pouco diagnosticada em nosso meio, por ser uma entidade pouco conhecida ou quando a conhecem, acham que é muito rara e por não saberem interpretar corretamente o teste do suor, não a investigam. Outra causa é a falta de técnicos e aparelhagem para a realização do teste. O diagnóstico deficiente deve-se também ao fato de que a FC pode apresentar-se como uma patologia habitual em nosso meio, principalmente em lactentes e crianças menores, em sua forma crônica como aguda (broncopneumonias, diarreias, desnutrição), dificultando ainda mais o diagnóstico diferencial. A isto soma-se o fato de a maioria dos pacientes com FC iniciarem sua sintomatologia precocemente, por cuja causa se omite o diagnóstico e é justamente este grupo que apresenta maior mortalidade. Nos últimos anos, tem-se desenvolvido algumas técnicas para detectar a FC precocemente em grupos de RN, como a determinação dos níveis de albumina no mecônio, conhecida como "BMC - test meconium strip". (42)

O futuro desta enfermidade se baseia na investigação de suas causas fundamentais e no desenvolvimento de métodos confiáveis que permitam uma prevenção primária, que detec

tem os indivíduos heterozigotos para permitir ao médico dar conselho genético oportuno ao pais, o que facilita o diagnóstico pré-natal "in útero" da enfermidade.

É importante realçar que um número apreciável destes enfermos alcançam a idade adulta, o que evidentemente nos leva a crer na possibilidade que a incidência desta enfermidade vem aumentando, no entanto, contra este fenômeno está o fato de que aproximadamente 97% dos enfermos do sexo masculino são estéreis. (42)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ADAMS, G.L. et al. Cystic fibrosis. Arch. Otolaryngol.,  
106(2): 127-32, Feb. 80.
  
02. ALHADEFF, J.A. Gycoproteins and cystic fibrosis: a review  
Clin. Genet. 14 189-201, 1978.
  
03. ANDERSON, C.M. The nature of cystic fibrosis of the pan -  
creas. In: - Cystic fibrosis. Manual of diagnosis and  
management. Oxford, Blackwell Scientific Publications,  
1976. Chap. 1 p. 1-8.
  
04. ANDERSON, C.M. Pathogenesis of cystic fibrosis. In: -  
----- . Cystic fibrosis; manual management. Oxford,  
Blackell Scientific Publications, 1976. Chap. 2,  
p.9-23, il.
  
05. ANDERSON, C.M. Clinical and diagnostic features of cystic  
fibrosis. In:----- . Cystic fibrosis; manual of diag  
nosis and management. Oxford, Blackwell Scientific Pu  
blications, 1976, Chap 3, p. 24-44, il.
  
06. ANDERSON, C.M. Management of associated and complicating  
features of cystic fibrosis of the pancreas. In:-----  
Cystic fibrosis; manual of diagnosis and management.  
Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1976.
  
07. ANDERSON, C.M. Laboratory and other investigations rele -

- vant to cystic fibrosis. In:----- . Cystic fibrosis;  
manual of diagnosis and management. Oxford, Blackwell  
Scientific Publications, 1976. Chap 10, p. 138-49.
08. ARISTIZÁBAL DUQUE, G. et al. Actualización sobre muco-  
viscidosis. Bol. Med. Hosp. Infant. 35(1): 65-77, Ene-  
Feb. 1978.
09. BARBIERI, D. & QUARENTEI, G. Fibrose cística. In: ---- AL-  
CANTARA, P. & MARCONDES, E. Pediatria básica. 6. ed.  
São Paulo, Sarvier, 1978. Cap p. 1282-91.
10. BEDROSSIAN, C.W.M. et al. The lung in cystic fibrosis.  
Hum. Pathol. 7(2): 195-203, Mar. 1976.
11. CHASE, H. P. et al. Cystic fibrosis and malnutrition.  
J. Pediatr. 95(3) 337-47, Sep., 1979.
12. COHEN, L.F. et al. Electrolyte values of sweat obtai-  
ned by local and whole body collection methods in cys-  
tic fibrosis patients. J. Pediatr. 89(3): 430-2, Sep  
1976.
13. DALILALAN, L.T. Mucoviscidose. In: ---- TARANTINO, A.B.  
Doenças pulmonares. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,  
1976. Cap. 45, p. 794-805.
14. DOERSHUK, C.F. et al. Evoluation of a prophylactic and  
therapeutic program for patients with cystic fibrosis  
Pediatrics 36(5) 675-88, Nov. 1965,

15. DURIE, P.R. et al. Malabsorption of medium-chain triglycerides in infants with cystic fibrosis: correction with pancreatic enzyme supplements. J. Pediatr. 96(5) 862-4, May 80.
16. GARCIA HERNANDEZ, N. et al. Fibrosis quística en el adulto. Prensa Med. Mex. 43(7/8): 239-41, Jul/Ago, 1978.
17. GREGG, R. H. et al. A new screening test for cystic fibrosis. Pediatrics. 36(5): 700-3, Nov., 1965.
18. GURWITZ, D. et al. Perspectives in cystic fibrosis. Pediatr. Clin. North Amer. 26(3): 603-15, Aug. 1979.
19. HODSON, M.E. Diseases of the respiratory system; bronchiectasis and cystic fibrosis. Brit. Med. J. 1: 971-3, 15 Apr. 1978.
20. HUBBARD, V.S. et al. Isolated growth hormone deficiency and cystic fibrosis: a report of two cases. Am. J. Dis Child. 134(3): 317-8, Mar. 1980.
21. HUFF, D.S. et al. Atypical cystic fibrosis of the pancreas with normal levels of sweat chloride and minimal pancreatic lesions. J. Pediatr. 94(2): 237-39, Feb. 1979.

22. KATZNELSON, D. & BEN-YISHAY, M. Cystic fibrosis in Israel; clinical and genetic aspects. Israel J. Med. Sci. 14(2): 204-11, Feb. 1978.
23. MATTHEWS, W.J. et al. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. New Engl. J. Med. 302(5): 245-9 Jan. 31, 1980.
24. MCINTOSH, R. Progress in cystic fibrosis. Pediatrics 36(5) 673-4, Nov. 1965.
25. MORRIS, L.J. et al. Cystic fibrosis: making a correct and early diagnosis. J. Family Pract. 6(4): 749-55, 1978.
26. ORENSTEIN, D.M. et al. The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis. Am. J. Dis. Child. 131(9): 973-5, Sep, 1977.
27. PENNINGTON, J. E. et al. Summary of a workshop on infections in patients with cystic fibrosis. J. Infect Dis. 140(2): 252-6, Aug, 1979.
28. PORTER, R.C. et al. Cystic fibrosis in two black children with sickle cell anemia. J. Pediatr. 94(2): 239-40, Feb, 1979.

29. REILLY, B.J. The correlation of radiological changes with--- pulmonary function in cystic fibrosis. Radiology 98(2) 281-5, Feb., 1971.
30. ROSENFELD, R. et al. False positive sweat test, malnutrition, and the maurice syndrome. J. Pediatr. 94(2): 240-41, Feb., 1979.
31. ROSENSTEIN, B.J. et al. Cystic fibrosis, problems encountered with sweat testing. JAMA, 240(18): 1978-8, Oct., 27, 1978.
32. RUSSELL, G. Cystic fibrosis - 1 clinical aspects. Nurs. Times. (3):486-9, Mar., 1978
33. SHWACHMAN, H. et al. Studies in cystic fibrosis. A report on sixty-five patients over 17 year of age. Pediatrics, 36(5):689-99, Nov., 1965.
34. SHWACHMAN, H: et al. Studies in cystic fibrosis. Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age. Over a 20 year period. Pediatrics, 46(3): 335-42, Sep., 1970
35. SIFONTES, J.E. et al. Fibrosis quistica en Puerto Rico. Bol. Assoc. Med. Puerto Rico. 69(8):251-7, Aug., 1977
36. STERN, R.C. et al. Course of cystic fibrosis in 95 patients. J. Pediatr. 89(3):406-11, Sep., 1976:

37. STERN, T.C. et al. Course of cystic fibrosis in black patients. J. Pediatr. 89(3): 412-7, Sep., 1976.
38. STERN, R.C. et al. Intermediate-range sweat chloride concentration and pseudomonas bronchitis. JAMA. 239(25):2676-80, Jun., 23, 1978.
39. THOMAS, J.M. et al. Electrophoretic analysis of serum proteins in cystic fibrosis. Pediatr. Res. 11:1148-54, 1977.
40. TOS, M. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis. J. Laryngol. Otol. 827-35, Oct., 1977.
41. TURNER, M.W. et al. Immunological studies in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 53:631-38, 1978.
42. VIVANCO, E. et al. Cystic fibrosis of the pancreas. Clinical, laboratory and respiratory function tests. Long-term follow-up. Rev. Child. Pediatr. 50(4): 6-16, Jul/Aug, 1979.
43. WOOD, R.E. Cystic fibrosis: diagnosis, treatment, and prognosis. Southern Med. J. 72(2): 189-202, Feb., 1979.

**TCC  
UFSC  
PE  
0104**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC PE 0104**

**Autor: Léon, Carlos Humbe**

**Título: Uma família de raça negra com fi**



972803203

Ac. 253748

Ex.1 UFSC BSCCSM