

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS E
A GRAVIDADE DA DOENÇA EM INDIVÍDUOS COM FIBROSE CÍSTICA**

GABRIELLA VIEIRA CARNEIRO

Uberlândia

2021

GABRIELLA VIEIRA CARNEIRO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS E
A GRAVIDADE DA DOENÇA EM INDIVÍDUOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

Uberlândia

2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

C289 2021	<p>Carneiro, Gabriella Vieira, 1995- Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística [recurso eletrônico] / Gabriella Vieira Carneiro. - 2021.</p> <p>Orientadora: Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.145 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Ciências médicas. I. Azevedo, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira, 1981-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p>
--------------	---

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: 34 3225-8604 - www.ppcsafamed.ufu.br - copme@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional nº 02/2021 do PPCSA				
Data:	26 de fevereiro de 2021	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:00
Matrícula do Discente:	11912PSC004				
Nome do Discente:	Gabriella Vieira Carneiro				
Título do Trabalho:	Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Promoção da Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia clínica das afecções do neonato				

Reuniu-se, via webconferência, na sala virtual do PPCSA na plataforma MConf/RNP, da Universidade Federal de Uberlândia, em conformidade com a Portaria nº 36, de 19 de março de 2020, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Geórgia das Graças Pena - FAMED/UFU; Evanirso da Silva Aquino - PUCMG; e Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo - FAEFI/UFU, orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, Presidente**, em 26/02/2021, às 16:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 26/02/2021, às 16:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Evanirso da Silva Aquino, Usuário Externo**, em 26/02/2021, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2578123** e o código CRC **CEAE95AC**.

DEDICATÓRIA

Dedico esta, bem como todas as minhas conquistas, aos meus pais (Enisio e Maria Aparecida) e a minha irmã (Camila) que sempre acompanharam todos os meus passos.

AGRADECIMENTOS

À Deus primeiramente, por exatamente tudo!

Aos meus pais Enisio e Maria Aparecida, por sempre me apoiarem, me incentivando para eu continuar seguindo em frente, realizando meus sonhos, me dando todo o carinho, conselhos e acalento nos momentos de dificuldades, por todos os ensinamentos e por serem meus grandes exemplos.

À minha irmã Camila, por todo companheirismo, carinho e paciência.

Ao meu companheiro Lucas, por ser meu incentivador constante, por inclusive participar desta e de outras conquistas dando sugestões e conselhos quando eu apresentava minhas dificuldades e anseios.

À minha orientadora Profa. Dra. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, por toda orientação, ensinamentos, paciência, disposição em me guiar durante todo este trabalho, por confiar em mim e me ensinar tanto sobre a Fibrose Cística, sobre a pesquisa científica em saúde e sobre áreas de atuação que eu jamais imaginaria aprender tanto. Foi um grande desafio para mim e isso só foi possível porque eu recebi toda a orientação necessária com excelência.

Aos pacientes com Fibrose Cística e seus familiares, primeiramente porque sem eles esse trabalho não seria possível. Agradeço por toda disposição em ajudar na realização das pesquisas e por terem contribuído não só para meu conhecimento científico, mas também por terem me ensinado tanto sobre força, esperança e fé.

As alunas da graduação Letícia, Ana Flavia e Hileia por terem participado em parte da pesquisa e me ajudado com tanta disposição.

Aos meus colegas de mestrado e minhas amigas Mariana e Priscila, por todo apoio, conselhos e carinho ao longo desse período.

Aos meus professores, preceptores e tutores do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, que tanto me ensinaram durante esse mesmo período em que conciliei o Mestrado com a Residência e por incentivarem essa conquista.

À Universidade Federal de Uberlândia, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por permitir a realização desse mestrado.

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). A relação entre genótipo e fenótipo na FC ainda é pouco esclarecida devido a heterogeneidade das mutações, que variam de acordo com a origem geográfica e etnia, e das manifestações clínicas. **Objetivos:** Analisar a associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística atendidos em um Centro de Referência de Minas Gerais/Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo. Os dados antropométricos, a idade, o sexo, a idade no diagnóstico, a colonização, as manifestações respiratórias e gastrointestinais, as complicações, o tipo de tratamento, o escore de Shwachman-Kulczycki e as mutações, foram coletados dos prontuários dos participantes. O estado nutricional foi analisado de acordo com a curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Resultados:** A amostra incluiu 50 participantes, de 1 a 33 anos de idade, sendo 50% do sexo feminino. A maioria (40%) apresentou a colonização por *Staphylococcus aureus*. Do total de 100 alelos do gene CFTR, as mutações mais prevalentes foram a Delta F508 (45%) e a S4X (18%). Os grupos de mutações prevalentes apresentaram associação significativa ($p=0,013$) com a insuficiência pancreática, o mesmo não foi observado quanto a sintomatologia respiratória ($p=0,666$) e a gravidade da doença ($p=0,073$). A gravidade da doença apresentou associação significativa com a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* ($p=0,007$) e com o baixo peso ($p=0,036$). A ocorrência do óbito apresentou associação com a idade no diagnóstico ($p=0,016$), a sintomatologia respiratória ($p=0,013$), a colonização ($p=0,024$), o baixo peso ($p=0,017$) e a ocorrência de internação ($p=0,003$). **Conclusões:** Foi possível observar associação entre as mutações com a presença de insuficiência pancreática; entre a colonização por *Staphylococcus aureus* e o baixo peso com a gravidade da doença e ausência de associação entre as mutações com a gravidade da doença. Os fatores ambientais merecem ser investigados mais detalhadamente, pois parecem apresentar impacto importante com a gravidade da doença.

Descritores: Fibrose Cística; Genótipo; Fenótipo; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. The relationship between genotype and phenotype in CF is still unclear due to the heterogeneity of mutations, which vary according to geographic origin and ethnicity, and clinical manifestations.

Objectives: To analyze the association between phenotypic, genotypic characteristics and the severity of the disease in individuals with cystic fibrosis treated at a Reference Center in Minas Gerais/Brazil.

Methods: This is a retrospective study. Anthropometric data, age, sex, age at diagnosis, colonization, respiratory and gastrointestinal manifestations, complications, type of treatment, Shwachman-Kulczycki score and mutations, were collected from the participants' medical records. Nutritional status was analyzed according to the growth curve of the World Health Organization (WHO).

Results: The sample included 50 participants, from 1 to 33 years old, 50% of whom were female. The majority (40%) had colonization by *Staphylococcus aureus*. Of the total 100 alleles of the CFTR gene, the most prevalent mutations were Delta F508 (45%) and S4X (18%). The groups of prevalent mutations showed a significant association ($p = 0.013$) with pancreatic insufficiency, the same was not observed regarding respiratory symptoms ($p = 0.666$) and the severity of the disease ($p = 0.073$). The severity of the disease had a significant association with colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* ($p = 0.007$) and with low weight ($p = 0.036$). The occurrence of death was associated with age at diagnosis ($p = 0.016$), respiratory symptoms ($p = 0.013$), colonization ($p = 0.024$), low weight ($p = 0.017$) and the occurrence of hospitalization ($p = 0.003$).

Conclusions: It was possible to observe an association between mutations with the presence of pancreatic insufficiency; between colonization by *Staphylococcus aureus* and low weight with the severity of the disease and the lack of association between mutations and the severity of the disease. The environmental factors deserve to be investigated in more detail, as they seem to have an important impact with the gravity of the disease.

Keywords: Cystic Fibrosis; Genotype; Phenotype; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação esquemática do gene CFTR e da mutação Delta F508..... 17
- Figura 2.** Ilustração da classificação funcional das mutações no gene CFTR.20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Idade aproximada para início das manifestações clínicas da FC	22
Quadro 2. Manifestações clínicas da FC.....	23
Quadro 3. Características determinantes do efeito fenotípico de uma mutação.....	25
Quadro 4. Genes modificadores do fenótipo da FC	26
Quadro 5. Valores de referência do teste de suor.....	29

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais	49
Tabela 2. Prevalência das mutações no gene CFTR e suas classes funcionais	50
Tabela 3. Associação entre as mutações no gene CFTR com a insuficiência pancreática, a gravidade da doença e a sintomatologia respiratória	51
Tabela 4. Associação entre o fenótipo com a gravidade da doença	51
Tabela 5. Associação entre o fenótipo com a ocorrência do óbito	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPc - Monofosfato Cíclico de Adenosina

ATP - Adenosina Trifosfato

CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

DNA - Ácido desoxirribonucleico

FC - Fibrose Cística

OMS – Organização Mundial da Saúde

TIR - Tripsinogênio Imunorreativo

APRESENTAÇÃO

Essa dissertação está estruturada de acordo com os critérios do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde dessa Universidade, a qual define que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigo científico.

Este documento está organizado nas seguintes seções: (1) Introdução; (2) Referencial Teórico; (3) Objetivos; e (4) Resultados, que contempla o artigo elaborado.

O artigo intitulado “**Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística**”, teve como objetivo analisar a associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com FC atendidos em um Centro de Referência de Minas Gerais. Observou-se que as mutações foram associadas com a insuficiência pancreática, mas não com a sintomatologia respiratória e a gravidade da doença. A gravidade da doença apresentou associação com a colonização e o com baixo peso. Além disso, a colonização, o baixo peso, a idade no diagnóstico, a sintomatologia respiratória e a ocorrência de internação foram associadas com a ocorrência do óbito. Os fatores ambientais merecem ser investigados mais detalhadamente, pois parecem apresentar impacto importante com a gravidade da doença.

O artigo será enviado para a revista *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, que apresenta fator de impacto 1.870.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. Fibrose Cística.....	17
2.1.1. Histórico	17
2.1.2. Epidemiologia	18
2.2. Genética da Fibrose Cística.....	18
2.2.1. Gene CFTR	18
2.2.2. Proteína CFTR.....	19
2.2.3. Mutações do CFTR	20
2.3. Manifestações clínicas.....	23
2.4. Relação genótipo-fenótipo	26
2.5. Fatores ambientais envolvidos no fenótipo da FC	29
2.6. Diagnóstico	30
2.6.1. Triagem neonatal (Dosagem de Tripsina Imunorreativa)	31
2.6.2. Teste do suor	31
2.6.3. Análise genética	32
2.7. Tratamento	32
3. OBJETIVOS	34
3.1. Objetivo Geral.....	34
3.2. Objetivos Específicos.....	35
4. ARTIGO	36
5. REFERÊNCIAS	56
6. APÊNDICE	65
7. ANEXO.....	67

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7, responsável por codificar a proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (CFTR). Esta proteína atua como um canal de cloreto na superfície das membranas apicais das células epiteliais secretoras do trato respiratório e gastrointestinal, do fígado, do aparelho reprodutor e das glândulas salivares, sudoríparas e pancreas, importante na manutenção do equilíbrio eletrolítico (ANDERSON, 1991; KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989; TSUI et al., 1991; WAINWRIGHT et al., 1985).

A mutação Delta F508 é a mais frequente, porém atualmente mais de 2.000 mutações do gene CFTR foram registradas (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2011). Estas mutações afetam a síntese e a função da proteína CFTR caracterizando a doença como multissistêmica, com variabilidade de manifestações clínicas como doenças pulmonares, insuficiência pancreática, doença hepática, dificuldade de ganho de peso, íleo meconial e infertilidade (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989; TSUI et al., 1991; WAINWRIGHT et al., 1985).

As mutações no gene CFTR são divididas em seis classes. Geralmente, as classes que acarretam em perda de função ou expressão da CFTR estão associadas a fenótipos mais graves e aquelas que apenas reduzem a função ou expressão da CFTR causam fenótipos leves e moderados da doença (ZIELENSKI, 2000).

Entretanto, a relação entre genótipo e fenótipo na FC ainda é pouco esclarecida devido a heterogeneidade das mutações e das manifestações clínicas (BAREIL; BERGOUGNOUX, 2020). A variabilidade de manifestações clínicas em indivíduos com o mesmo genótipo indica que o fenótipo pode ser modulado por genes modificadores, fatores epigenéticos e ambientais (BOMBIERI; SEIA; CASTELLAN, 2015; BRENNAN; SCHRIJVER, 2016; DRUMM; ZIADY; DAVIS, 2012; EGAN, 2016; KHALILZADEH et al., 2018; LUCARELLI et al., 2015; SOSNAY; RARAIGH; GIBSON, 2016).

Estudos que avaliam a correlação entre genótipo e fenótipo são importantes para melhor compreendermos como as diferentes mutações podem influenciar no agravamento da FC e como outros fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na modulação dessa doença. Alguns desses estudos encontraram forte relação genótipo-fenótipo para as manifestações pancreáticas, porém baixa relação para a doença pulmonar, sugerindo forte influência dos

fatores ambientais e genéticos secundários na doença pulmonar na FC (HUFFMYER; LITTLEWOOD; NEMERGUT, 2009; ZIELENSKI, 2000; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Vários fatores têm sido atribuídos à melhora da sobrevida, incluindo os diagnósticos mais precoces, o estabelecimento de centros de atendimento especializados e os avanços na terapêutica padronizada para pacientes com FC ao longo dos anos (ASHLOCK; OLSON, 2011; ELBORN, 2016; JOHNSON et al., 2003; YANKASKAS et al., 2004). Desta forma, a avaliação genética integrada ao diagnóstico da FC e a associação entre o genótipo e fenótipo podem otimizar o tratamento desses indivíduos, contribuindo na identificação daqueles elegíveis às terapias com drogas específicas para as mutações que atuam como corretoras ou potencializadoras da proteína CFTR, o que também pode auxiliar na determinação de prognóstico (ATHANAZIO et al., 2017; EGAN, 2016; MAYER-HAMBLETT; BOYLE; VANDEVANTER, 2016; WAINWRIGHT et al., 2015).

Diante deste contexto, conhecer o fenótipo, o genótipo, a gravidade da doença e a associação destes em indivíduos com FC acompanhados no Brasil, em específico em Minas Gerais, pode contribuir na melhora da qualidade de vida, prognóstico e sobrevida destes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Fibrose Cística

2.1.1. Histórico

Em 1938, Dorothy Andersen, publicou seu estudo intitulado “Fibrose Cística do Pâncreas e a sua Relação com a Doença Celíaca: um Estudo Clínico e Patológico”. Neste estudo Andersen associou a fibrose cística do pâncreas à doença pulmonar e intestinal. Este foi o primeiro relato sobre a FC como uma entidade clínica, autônoma, multissistêmica e com incidência familiar, além de propor uma padronização do tratamento (ANDERSEN, 1938).

Farber, em 1945, observou que as secreções mucosas de indivíduos com FC apresentavam-se espessas e viscosas, o que gera obstrução de alguns órgãos e, conseqüentemente, lesões nos pulmões e pâncreas. Ao atribuir as secreções espessas e viscosas como a causa da FC ele introduziu o termo “mucoviscidose” à doença (FARBER, 1945; QUINTON, 1999).

Em 1946, Andersen e Hodges apresentaram a primeira evidência de que a FC era uma doença genética de herança autossômica recessiva, sugerindo ser esta uma doença hereditária (ANDERSEN; HODGES, 1946). Posteriormente, Di Sant’Agnese *et al.* (1953) documentaram concentrações elevadas de sódio e cloreto no suor de indivíduos com FC (DI SANT’AGNESE; DARLING; PERERA, 1953). Esta descoberta possibilitou avanços no diagnóstico da FC, e em 1959, Gibson e Cooke desenvolveram o teste do suor, que ainda é considerado o exame padrão – ouro para o diagnóstico da doença em todo o mundo (CASTELLANI *et al.*, 2018; GIBSON; COOKE, 1959).

Na década de 80, Knowles *et al.* (1981), relataram alterações do potencial elétrico transepitelial na mucosa respiratória de indivíduos com FC, associadas a anormalidades no transporte de cloreto (Cl^-) e sódio (Na^+), o que contribuiu para a descoberta da patogênese da manifestação pulmonar na FC (KNOWLES; GATZY; BOUCHER, 1981). Em seguida, Quinton *et al.* (1983) descreveram uma diminuição da permeabilidade epitelial das glândulas sudoríparas ao Cl^- , como uma anormalidade generalizada na FC (QUINTON; BIJMAN, 1983).

Ainda na década de 80, Wainwright *et al.* (1985) descreveram a primeira indicação da localização do gene causador da FC no braço longo do cromossomo 7 (WAINWRIGHT *et al.*, 1985). Em 1989, foi identificado o gene e a proteína codificada através deste, além da observação que, na maioria dos indivíduos com FC, há ausência de três pares de bases no gene,

o que leva a deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508 da cadeia polipeptídica, tornando-se a primeira mutação a ser descrita (F508del, ou Delta F508) (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989).

O gene da FC foi então conhecido como *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), bem como a proteína codificada através dele. Assim o achado da relação entre a doença e o defeito da proteína diante do gene mutado resultou em implicações importantes para o diagnóstico genético (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989). Alguns anos depois foi comprovado que a proteína CFTR constituía um canal regulador de Cl⁻ presente na membrana apical do epitélio (ANDERSON et al., 1991; BEAR et al., 1992).

2.1.2. Epidemiologia

Atualmente a FC afeta mais de 70.000 indivíduos no mundo e sua prevalência varia de acordo com os grupos étnicos e a localização geográfica, sendo de maior prevalência em indivíduos caucasianos - 1 para cada 2.500 – 3.000 nascidos vivos (CFF, 2019; JACKSON; GOSS, 2018; SANDERS; FINK, 2016; SPOONHOWER; DAVIS, 2016). A prevalência exata da FC em diversos países é difícil de ser verificada devido a variabilidade como são realizados os registros (JACKSON; GOSS, 2018). A expectativa de vida dos indivíduos que nasceram entre 2014 e 2018 é estimada em 44 anos (CFF, 2019).

No Brasil, até 2017 foram registrados 5.128 indivíduos com FC, com prevalência de cerca de 1:10.000 nascidos vivos, segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Ainda, segundo este registro, a sobrevida mediana de indivíduos brasileiros com FC está entre 43,8 e 54,9 anos, com limite inferior em 41,6 anos (GBEFC, 2017).

2.2. Genética da Fibrose Cística

2.2.1. Gene CFTR

O gene CFTR foi identificado em 1989, bem como a principal mutação responsável pela doença, conhecida como Delta F508 (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989). A sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) complementar do gene CFTR foi posteriormente determinada (ZIELENSKI et al., 1991). A figura 1 é uma representação esquemática do gene CFTR e de sua principal mutação.

Este gene está localizado no braço longo do cromossomo 7, no locus 31.2 (7q31.2) e é responsável por codificar uma proteína composta por 1.480 aminoácidos, também denominada CFTR (RIORDAN et al., 1989; ZIELENSKI et al., 1991).

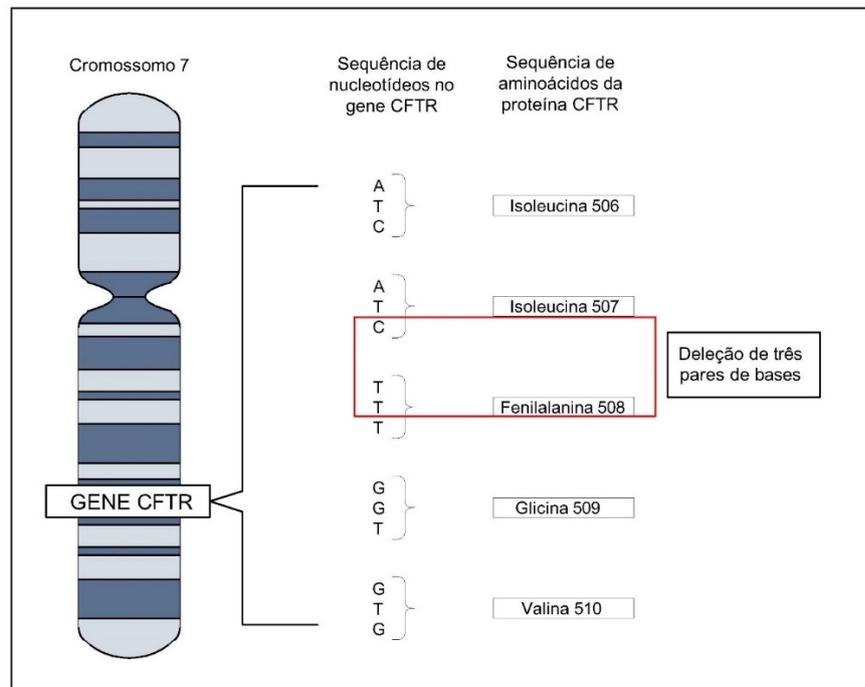


Figura 1. Representação esquemática do gene CFTR e da mutação Delta F508. Adaptado de Welsh e Smith, 1993.

2.2.2. Proteína CFTR

A proteína CFTR pertence à família das proteínas transportadoras ou família de transportadores ABC (*ATP-Binding Cassete* = Transportadores Cassete de Ligação ATP), que apresentam domínios de fosforilação por ATP (Adenosina Trifosfato) e que funcionam como um canal de íons cloro, ativado pelo Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPC), mesmo sendo da família das proteínas transportadoras (ANDERSON et al., 1991; RIORDAN et al., 1989; ZIELENSKI; TSUI, 1995). Esse canal pode ser encontrado em células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, fígado, intestino, aparelho reprodutor, glândulas salivares e sudoríparas (ANDERSON et al., 1991; RIORDAN et al., 1989; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Basicamente a estrutura da proteína CFTR é formada por três domínios: dois domínios transmembranas (MSD 1 e MSD 2), cada um com seis segmentos que atravessam a camada lipídica da membrana celular, formando o canal da proteína propriamente dito; dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBD 1 e NBD 2) que interagem com ATP e estão presentes o

citoplasma celular e um domínio de regulação que contém vários locais de fosforilação (domínio R), também presente no citoplasma celular (ANDERSON et al., 1991; CUTTING, 2015; RIORDAN et al., 1989; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

As consequências da perda de função da proteína CFTR variam de acordo com os tecidos, além disso a CFTR pode estar relacionada na regulação do canal de retificação por saída de cloreto (ORCC) e dos canais epiteliais de sódio (ENaC) (STUTTS; ROSSIER; BOUCHER, 1997; VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002).

No epitélio das vias aéreas e do pâncreas a proteína CFTR funcional atua secretando o Cl^- (KNOWLES; GATZY; BOUCHER, 1981). Assim, o funcionamento da proteína CFTR defeituosa, provoca um acúmulo de Cl^- dentro da célula e, conseqüentemente, aumento do fluxo de íons sódio (Na^+) através dos ENaC, para manter o equilíbrio eletrolítico interno da célula (KNOWLES; GATZY; BOUCHER, 1981; STUTTS; ROSSIER; BOUCHER, 1997; VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002). A combinação da diminuição da secreção do Cl^- , pelo mau funcionamento da CFTR, e do aumento da reabsorção de Na^+ e água, resulta na diminuição do líquido da superfície das vias aéreas e do pâncreas, conduzindo à desidratação das secreções respiratórias e pancreáticas e aumento da viscosidade (KNOWLES; GATZY; BOUCHER, 1981).

Nas células epiteliais dos ductos das glândulas sudoríparas, a proteína CFTR funcional atua reabsorvendo o Cl^- do lúmen da glândula e não secretando-o, como ocorre nas vias aéreas. Quando defeituosa, o Cl^- deixa de ser reabsorvido ficando em concentrações elevadas no lúmen. Como a CFTR também regula ORCC e EnaC, quando defeituosa, o Cl^- não é reabsorvido, já que o ORCC se torna inativo e o Na^+ , devido à hiperatividade do EnaC, é hipersecretado, fazendo com que o Cl^- e o Na^+ estejam em altas concentrações no suor, o que gera o “suor salgado” nos indivíduos com FC (QUINTON; BIJMAN, 1983; STUTTS; ROSSIER; BOUCHER, 1997; VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002).

2.2.3. Mutações do CFTR

Existem atualmente 2.072 mutações do gene CFTR, de acordo com a última atualização do banco de dados do *Cystic Fibrosis Mutation Database* (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2011), sendo que a mais frequente a Delta F508. Nesta mutação ocorre deleção de três pares de bases e, conseqüentemente, perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína CFTR (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989).

As mutações no gene CFTR promovem a perda total ou parcial da função da proteína CFTR e podem ser divididas em seis classes (Figura 2), de acordo com as repercussões que causam na síntese da proteína CFTR ou na sua função (WELSH; SMITH, 1993; ZIELENSKI, 2000; ZIELENSKI; TSUI, 1995). Deve-se ressaltar a possibilidade de mais de um mecanismo estar associado a uma mesma mutação (ZIELENSKI, 2000).

Classe I: Essas mutações resultam na produção de uma proteína instável ou truncada pela presença de um códon de terminação prematuro. Essas proteínas são então degradadas rapidamente. Desta forma, essa classe de mutações acarreta ausência da síntese da proteína CFTR funcional, e como consequência, os efeitos fenotípicos destas mutações são mais graves (WELSH; SMITH, 1993; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Classe II: Nessa classe também ocorre a ausência de proteína CFTR funcional na membrana celular sendo associadas a fenótipos de FC graves. A mutação mais comum dessa classe é a Delta F508 (WELSH; SMITH, 1993; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Classe III: Essa classe também envolve fenótipos mais graves devido à ausência de proteína funcional na membrana celular (ROGAN; STOLTZ; HORNICK, 2011; WELSH; SMITH, 1993; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Classe IV: Nesta classe há diminuição do fluxo de Cl⁻, sendo esta associada a um fenótipo pancreático mais leve. A mutação R117H é frequente na classe IV, onde ocorre a substituição da arginina pela histidina na posição 117 (ROGAN; STOLTZ; HORNICK, 2011; WELSH; SMITH, 1993; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Classe V: As mutações de classe V conduzem a uma produção reduzida de proteínas funcionais, devido a uma desregulação da transcrição e estão associadas a um fenótipo mais leve a moderado e variado entre os pacientes ou mesmo entre os órgãos de um mesmo paciente (CULLING; OGLE, 2010; ROGAN; STOLTZ; HORNICK, 2011; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

Classe VI: As mutações desta classe estão associadas a um fenótipo grave de FC (VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002; ZIELENSKI, 2000).

CFTR normal	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Efeito	Ausência de proteína CFTR na membrana celular	Ausência de proteína CFTR na membrana celular	Presença de proteína CFTR não funcional na membrana celular	Quantidade normal de proteína CFTR com função residual na membrana celular	Quantidade reduzida de proteína CFTR funcional na membrana celular	Proteína CFTR funcional, mas instável na membrana celular
Efeito na proteína CFTR	Síntese anormal	Processamento e tráfego anormais	Regulação defeituosa	Condutância reduzida	Síntese/tráfego reduzidos	Diminuição da estabilidade
Exemplos de mutações (Nomenclatura tradicional)	G542X W1282X R553X 1717-1G>A 394delTT 621+1G>T S466X 2184insA 711+1G>T R1162X S4X CFTRdele2	Delta F508 N1303K G85E DeltaI507 A561E A559T R560T	G551D R668C S549R (T->G) G1349D G551S S589N	R117H R334W R347P A455E R117C S1235R L206W	A455E 3849+10kb C>T 2789+5G>A 5T 3272-26A>G 1811+ 1.6kbA- >G G576A	Q1412X 4326delTC 4279insA 120del23 rDeltaF508

Figura 2. Ilustração da classificação funcional das mutações no gene CFTR. Adaptado de Amaral, 2014 e Lopes -Pacheco, 2016.

A classificação funcional das mutações parece apresentar limitações como, por exemplo, uma mesma mutação poder estar envolvida em mais de uma consequência funcional, ou seja, podendo ser incluída em mais de uma classe funcional. A classificação também não considera outras funções regulatórias na proteína CFTR, como o canal de bicarbonato e o regulador de pH e muitas mutações raras recém descobertas ainda não foram classificadas quanto à funcionalidade (BAREIL; BERGOUGNOUX, 2020; CASTELLANI et al., 2008).

Existem variações de sequência do gene denominadas polimorfismos, que não conduzem a uma doença, porém existem polimorfismos que podem ocorrer em regiões que regulam a expressão do gene CFTR e, consequentemente, alterar a gravidade do fenótipo da

FC (CUPPENS et al., 1998; HENRION-CAUDE et al. 2002; ROWNTREE; HARRIS, 2002; ZIELENSKI et al., 1991).

Os indivíduos saudáveis apresentam um alelo normal que transcreve a proteína CFTR normal, atuando como um fator protetor para tolerar estes polimorfismos. Já aqueles que são portadores de uma mutação causadora de FC em um alelo, e um polimorfismo no outro alelo, pode apresentar um fenótipo moderado de FC (CUPPENS et al., 1998; HENRION-CAUDE et al., 2002; ROWNTREE; HARRIS, 2002).

Os alelos complexos são uma combinação de duas ou mais variações da sequência do gene CFTR no mesmo alelo. Geralmente ocorre uma associação de uma variação polimórfica e de uma variação causadora da FC. Conseqüentemente pode ocorrer uma modulação intragênica em que o polimorfismo interfere no efeito da variação causadora da FC e no fenótipo da doença (EL-SEEDY et al., 2012; TERLIZZI et al., 2017; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

2.3. Manifestações clínicas

A FC é uma doença que apresenta uma heterogeneidade de manifestações clínicas ao longo da vida de acordo com os tecidos que expressam a proteína CFTR nas células epiteliais. Essas manifestações podem variar de sintomas graves como no sistema respiratório, nos tratos gastrointestinal e reprodutor masculino, a assintomáticos como nas glândulas sudoríparas (HUFFMYER; LITTLEWOOD; NEMERGUT, 2009; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; ZIELENSKI, 2000). O quadro 1 mostra o aparecimento dos sintomas mais comuns de acordo com a faixa etária (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009) e o quadro 2 apresenta as manifestações mais prevalentes na FC (HUFFMYER; LITTLEWOOD; NEMERGUT, 2009).

Quadro 1. Idade aproximada para início das manifestações clínicas da FC

Sinusal e pulmonar		
Infecção	Aspergilose broncopulmonar alérgica Sinusite Pólipos nasais	Aspergilose broncopulmonar alérgica Hemoptise, pneumotórax Insuficiência respiratória Sinusite, pólipos nasais, anosmia
Gastrointestinal		
Íleo meconial Insuficiência pancreática Prolapso intestinal	Síndrome da obstrução intestinal distal Esteatose hepática, fibrose biliar Prolapso retal	Síndrome da obstrução intestinal distal Fibrose biliar, cirrose Adenocarcinoma no trato digestivo
Renal, endócrino e outros		
Alcalose metabólica por desidratação hipoclorêmica	Cálculo renal Alcalose metabólica por desidratação hipoclorêmica	Puberdade tardia, osteoporose Diabetes mellitus associado a fibrose cística Cálculo renal, insuficiência renal Ausência bilateral congênita do ducto deferente Osteoartrite hipertrófica Alcalose metabólica por desidratação hipoclorêmica
<p>A horizontal arrow pointing to the right, divided into three sections. The first section is labeled 'PRIMEIRA INFÂNCIA', the second 'INFÂNCIA', and the third 'ADOLESCÊNCIA/ADULTOS'.</p>		

Fonte: Adaptado de O'Sullivan e Freedman, 2009

Quadro 2. Manifestações clínicas da FC

Pulmões	Hipertrofia das células calciformes
	Secreções mucosas viscosas com redução da depuração mucociliar
	Atelectasia, inflamação das vias aéreas e hipóxia crônica
	Colonização por <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e outros microrganismos gram negativos como <i>Burkholderia cepacia</i> associados com alta morbimortalidade
	Doença obstrutiva das vias aéreas com diminuição do volume expiratório forçado do primeiro minuto (VEF1) e aumento do volume residual
	Pneumotórax, hipertensão pulmonar e <i>cor pulmonale</i>
Vias aéreas superiores	Pólipos nasais
	Hipertrofia e hiperplasia da mucosa nasal
Pâncreas	Deficiência pancreática exócrina: diminuição do volume e pH das secreções, retenção de enzimas digestivas, autodigestão pancreática conduzindo à má absorção de proteínas, gorduras e vitaminas E e K especialmente
	Doença pancreática endócrina: diabetes mellitus relacionado à FC (CFRD) devido a fibrose pancreática e destruição de células β pancreáticas
Fígado e vias biliares	Testes de função hepática anormais
	Infiltração de gorduras no fígado
	Cirrose, hipertensão portal
	Associação com carcinoma hepatocelular
	Colelitíase e colecistite
	Alteração do metabolismo hepático por medicamentos
Trato Gastrointestinal	Síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS): episódios recorrentes de obstrução intestinal, dor abdominal, distensão, náusea, vômito e obstipação
Doença óssea	Baixa densidade mineral óssea
	Aumento da incidência de fraturas
Trato geniturinário	Atraso no início da puberdade em homens e mulheres

Infertilidade masculina devido à ausência congênita bilateral do ducto deferente e azoospermia obstrutiva
Anatomia feminina normal, mas com possibilidade de fertilidade reduzido devido ao aumento da viscosidade do muco cervical
Ciclos menstruais normal ou quase normais

Fonte: Adaptado de Huffmyer, Littlewood e Nemergut, 2009

2.4. Relação genótipo-fenótipo

Na FC o genótipo constitui a causa primária e o porto de partida da doença, sendo representado por duas mutações presentes em dois alelos distintos, pois trata-se de uma doença autossômica recessiva. O fenótipo é o resultado clínico observável e mensurável, sendo caracterizado por manifestações clínicas e pela gravidade e tempo de curso dessas manifestações (ZIELENSKI, 2000).

A relação entre genótipo e fenótipo na FC ainda é pouco esclarecida devido a heterogeneidade de mutações e de manifestações clínicas (BAREIL; BERGOUGNOUX, 2020). Alguns estudos encontraram alta correlação genótipo-fenótipo para as manifestações pancreáticas, porém baixa correlação para a doença pulmonar (HUFFMYER; LITTLEWOOD; NEMERGUT, 2009; ZIELENSKI, 2000; ZIELENSKI; TSUI, 1995).

O fenótipo complexo e altamente variável é parcialmente explicado pelas mutações descritas no gene CFTR, visto que essa variação clínica ocorre até em indivíduos com o mesmo genótipo, existindo a hipótese que o fenótipo, principalmente ligado à doença pulmonar, pode ser modulado por genes modificadores, por características intracelulares e fisiológicas próprias de cada órgão e por fatores ambientais (quadro 3) (BOMBIERI; SEIA; CASTELLAN, 2015; BRENNAN; SCHRIJVER, 2016; DRUMM; ZIADY; DAVIS, 2012; EGAN, 2016; GALLATI, 2014; KHALILZADEH et al., 2018; LUCARELLI et al., 2015; SOSNAY; RARAIGH; GIBSON, 2016; ZIELENSKI, 2000).

Quadro 3. Características determinantes do efeito fenotípico de uma mutação

Característica	Como afeta o fenótipo
Tipo de mutação	As mutações que inibem a biossíntese da proteína CFTR ou produzem proteínas instáveis ou não funcionais determinam consequências fenotípicas graves (exemplo: <i>nonsense</i> , <i>frameshift</i> , <i>splicing</i> , ampla exclusão ou inclusão de nucleotídeos). Asas mutações que causam pequenas alterações na estrutura da proteína podem acarretar fenótipos variando de leve à grave, dependendo de outros fatores, como mecanismo molecular, alteração ou localização de aminoácidos (exemplo: <i>missense</i> , pequena exclusão ou inserção de nucleotídeos)
Mecanismo molecular	Consequência imediata da mutação para a proteína CFTR em relação a biossíntese, processamento, transporte para a membrana, estabilidade e função (classes de mutações); os mecanismos das mutações são avaliados empiricamente nos níveis molecular e celular
Posição no gene (proteína)	Aplica-se particularmente a pequenas mudanças locais (<i>missense</i>); mutações em regiões importantes para a proteína quanto sua estrutura ou funcionamento que tendem a se correlacionar com fenótipos mais graves quando comparadas com mutações em regiões menos importantes.
Efeito molecular	A quantidade de proteína funcional presente na membrana apical das células epiteliais, independentemente do tipo de mutação ou de seu mecanismo, a produção de uma pequena quantidade de proteína CFTR funcional pode ser suficiente para evitar uma doença grave (mutações classe IV e V)
Moduladores intragênicos (alelos complexos)	Em alguns casos, uma segunda mutação no mesmo alelo pode modular o efeito fenotípico da mutação primária.
Impacto da segunda mutação	Como doença recessiva, a FC requer a presença de mutação em ambos alelos. Portanto, o tipo e as consequências moleculares da segunda mutação podem ser críticos para o resultado clínico; por exemplo, um alelo grave está associado a insuficiência pancreática apenas se a segunda mutação for grave; por outro lado, uma mutação

	leve é suficiente para preservar a função pancreática, independentemente do tipo de mutação do segundo alelo.
Local de expressão/ Fisiopatologia do órgão/ Modulação secundária	Um impacto fenotípico de uma mutação também depende do local em que a mutação é expressa e da fisiopatologia específica do órgão; em alguns órgãos como o pâncreas, o genótipo se correlaciona intimamente com a gravidade de seu fenótipo (insuficiência pancreática x suficiência pancreática); nos pulmões, com fisiopatologia complexa, o efeito primário de um genótipo específico pode ser consideravelmente modulado por fatores genéticos secundários e ambientais

Fonte: Adaptado de Zielenski, 2000.

Alguns estudos encontraram vários genes modificadores que podem modular o fenótipo de indivíduos com FC (quadro 4).

Quadro 4. Genes modificadores do fenótipo da FC

Função	Gene	Fenótipo FC
Resposta inflamatória	TGFB1	Doença pulmonar
	IL8	Doença pulmonar
	IL10	Doença pulmonar
	TNFA	Doença pulmonar
Imunidade inata / suscetibilidade infecciosa	MBL2	Doença pulmonar e hepática
	DEFB1	Doença pulmonar
	AGER	Doença pulmonar
Função efetora de neutrófilos	IFRD1	Doença pulmonar
Antiprotease	SERPINA1	Doença pulmonar
Transporte de íons	SLC4A4	Íleo meconial
	SLC6A14	Íleo meconial e Doença pulmonar
	SLC26A9	Íleo meconial e Diabetes
	SLC9A3	Íleo meconial e Doença pulmonar
	SLC8A3	Doença pulmonar
	SCNN1B	Gravidade da doença

Metabolismo, balanço eletrolítico	ACE	Doença hepática
Reparação de danos teciduais	GSTP1	Doença pulmonar e hepática
	GSTM1	Doença pulmonar
	NOS1/NOS2	Doença pulmonar
Processamento de tRNA	CDKAL1	Diabetes
Sinalização pelo complexo receptor TGF-β	CDKN2A/B	Diabetes
Regulador do fator de crescimento semelhante a insulina	IGF2BP2	Diabetes

Fonte: Adaptado de Bombieri, Seia e Castellan, 2015

2.5. Fatores ambientais envolvidos no fenótipo da FC

Os fatores ambientais parecem apresentar importante influência no fenótipo da FC, uma vez que há uma variabilidade considerável dos sintomas respiratórios em indivíduos com FC com o mesmo genótipo (SHANTHIKUMAR et al., 2019; TERLIZZI et al., 2018; ZIELENSKI, 2000).

Dentre os fatores ambientais envolvidos nas exacerbações em doenças e distúrbios respiratórios e que podem estar envolvidos na condição respiratória dos indivíduos com FC estão os fatores geográficos, como os poluentes do ar e alérgenos ambientais, a altitude, a latitude, a longitude e o clima; os fatores comunitários, como o tabagismo; o acesso aos serviços de saúde e o *status* socioeconômico (SZCZESNIAK et al., 2020).

Os poluentes do ar e alérgenos ambientais podem aumentar as chances dos pacientes se contaminarem por patógenos respiratórios e assim aumentarem a frequência das exacerbações, pois podem contribuir para o aumento da inflamação das vias aéreas e do estresse oxidativo, além de reduzir a depuração microbiana. Porém, essas relações são limitadas, pois a poluição medida em determinados locais pode não refletir exposições individuais, tanto em ambientes externos quanto nos internos (BRUGHHA; EDMONDSON; DAVIES, 2018; SZCZESNIAK et al., 2020).

As altas altitudes estão relacionadas com a diminuição da capacidade ao exercício (FALK et al., 2006; RYUJIN et al., 2001). Além disso, a altitude, a latitude, a longitude e o

aumento da temperatura parecem estar associados ao maior risco de infecção inicial por *Pseudomonas aeruginosa*. (PSOTER et al., 2016; SZCZESNIAK et al., 2020; WARRIER et al., 2019).

O tabagismo, principalmente o passivo, pode aumentar a inflamação nas vias aéreas e dificultar a depuração de patógenos em indivíduos com FC (KOPP et al, 2019; NI; JI; VIJ, 2015; SZCZESNIAK et al., 2020).

Além disso, o acesso aos serviços de saúde (JOHNSON et al., 2018; SZCZESNIAK et al., 2020), bem como o *status* socioeconômico, podem estar associados à redução da função pulmonar e ao aumento das exacerbações respiratórias na FC (OATES; SCHECHTER, 2016; ONG et al., 2017; SCHECHTER, 2011; SZCZESNIAK et al., 2020).

2.6. Diagnóstico

Os avanços no diagnóstico precoce da FC juntamente com tratamentos mais específicos proporcionaram uma mudança na epidemiologia desta doença, que era mais prevalente em crianças já que poucos indivíduos ingressavam na idade adulta (ASHLOCK; OLSON, 2011; ELBORN, 2016; JOHNSON et al., 2003; YANKASKAS et al., 2004). Atualmente, a expectativa de vida dos indivíduos com FC chega a quarta década de vida (CFF, 2019; GBEFC, 2017).

O diagnóstico da FC geralmente é baseado na presença de pelo menos uma característica fenotípica ou na história familiar de FC ou no teste de triagem neonatal positivo (dosagem do tripsinogênio imunorreativo), em conjunto com o aumento da concentração de cloreto no suor por iontoforese com pilocarpina, em pelo menos dois testes, ou identificação de duas mutações no gene CFTR ou demonstração de transporte anormal de íons no epitélio nasal (diferença de potencial nasal) (CASTELLANI et al., 2018; FARRELL et al., 2008; FARRELL et al., 2017; ROSENSTEIN; CUTTING, 1998).

Foi estabelecido um consenso sobre o diagnóstico e a padronização da terminologia dos diagnósticos da FC ficando limitada a “Diagnóstico de FC”, “Diagnóstico de FC inconclusivo” ou “FC improvável”, deixando de serem utilizados os termos “FC clássica”, “FC não clássica” ou “FC atípica” (FARRELL et al., 2017).

2.6.1. Triagem neonatal (Dosagem de Tripsina Imunorreativa)

Em 1997, a triagem neonatal foi uma das recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) em conjunto com a *International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association* (ICFMA), para determinar a incidência da FC e identificar os recém-nascidos afetados, visando melhoria da assistência nos serviços de atendimento aos indivíduos com este diagnóstico (WHO/ICFMA, 1997).

O Ministério da Saúde (MS), por meio da criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 2001, ampliou as doenças pesquisadas pela triagem neonatal, possibilitando o diagnóstico precoce da FC pelo “teste do pezinho” (BRASIL, 2016).

A triagem neonatal é realizada através da dosagem de tripsinogênio imunorreativo (IRT) em amostras de sangue dos recém-nascidos. A concentração elevada de IRT sugere o comprometimento pancreático, porém não específico de FC. Desta forma, quando a triagem neonatal se apresentar positiva esta deve ser repetida (FARRELL et al., 2017; WHO/ICFMA, 1997). Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018).

No Brasil, o algoritmo de triagem neonatal para FC baseia-se em duas dosagens de tripsinogênio imunorreativo, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Frente a duas dosagens positivas, faz-se o teste do suor para a confirmação ou a exclusão do diagnóstico, pois a TRI não é diagnóstica, e sim teste de triagem (ATHANAZIO et al., 2017).

2.6.2. Teste do suor

O teste do suor, permite relacionar o Cl^- a disfunção da proteína CFTR (GIBSON; COOKE, 1959). Este teste é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da FC, com elevadas sensibilidade e especificidade (>95%) e baixo custo, além de não ser invasivo (CASTELLANI et al., 2018; GIBSON; COOKE, 1959).

O exame é realizado através da estimulação das glândulas sudoríparas pela técnica descrita por Gibson & Cooke em 1959 através da aplicação da pilocarpina pela iontoforese na pele do antebraço (GIBSON; COOKE, 1959). Em seguida é realizada a coleta do suor e a análise quantitativa da concentração de Cl^- no suor por meio da titulação coulométrica, utilizando um cloridômetro; pela titulação manual usando a técnica de Schales e Schales (Titulometria ou Colorimetria) com nitrato de mercúrio ou por analisadores automatizados,

usando eletrodo de íon seletivo (ATHANAZIO et al., 2017; FARRELL et al., 2008). Os valores de referência estão descritos no quadro 5.

Quadro 5. Valores de referência do teste de suor

	Cloreto, mmol/l	Condutividade, mmol/l
Normal	< 30	< 60
Intermediário	30-59	60-90
Positivo	≥ 60	> 90

Fonte: Adaptado de Athanzio *et al.*, 2017

Os casos duvidosos, identificados pelo teste do suor, podem ser confirmados por meio da análise genética ou pelo teste de diferença de potencial nasal (FARRELL et al., 2008).

2.6.3. Análise genética

A análise genética é extremamente importante para o aconselhamento genético e planejamento familiar, para as implicações prognósticas e para o melhor plano de tratamento, visto que existem drogas que atuam diretamente em mutações específicas (BOECK; VERMEULEN; DUPONT, 2017; EGAN, 2016; WAINWRIGHT et al., 2015).

Esta análise é realizada através da identificação das mutações do gene CFTR. Existem vários métodos utilizados para esta identificação, que podem ser divididos entre: aqueles direcionados às mutações conhecidas e mais frequentes na população em estudo (testando amostras de DNA quanto a presença de uma mutação específica), geralmente, através de painéis e métodos de varredura/sequenciamento (rastreamento amostras quanto a possíveis desvios da sequência padrão, ou seja, rearranjos desconhecidos de CFTR). Porém, mesmo os métodos de análise mais extensos não conseguem detectar todos os possíveis alelos da FC na maioria dos casos (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2008; CASTELLANI et al., 2018; DEQUEKER et al., 2009).

2.7. Tratamento

O tratamento da FC é amplo, bem como suas manifestações clínicas, e baseia-se em uma abordagem individualizada, com a participação de uma equipe multidisciplinar, de acordo

com essas manifestações e com a gravidade de cada caso, visando manter as funções orgânicas (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018; KREINDLER, 2010).

O íleo meconial é a primeira manifestação clínica em indivíduos com FC. Seu tratamento envolve enemas hiperosmolares, uso de sonda nasogástrica aberta, hidratação, controle eletrolítico e até correção cirúrgica, como em casos de perfuração (ATHANAZIO et al., 2017). Já nos casos de síndrome da obstrução intestinal distal a terapêutica envolve a hidratação oral/ venosa, laxativos, sonda, enemas e correção cirúrgica de acordo com cada caso (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018).

Para determinar o tratamento adequado da doença respiratória é necessário a realização de métodos de identificação bacteriana, testes de função pulmonar, exames de imagem, etc. O tratamento da doença respiratória pode envolver a terapia farmacológica através de mucolíticos, broncodilatadores, corticoesteroides e antibióticos, intervenção fisioterapêutica e, em casos mais graves, a suplementação contínua de oxigênio, a ventilação mecânica invasiva e não invasiva e até mesmo o transplante pulmonar (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018; KREINDLER, 2010).

Estima-se que 90% dos indivíduos necessitam de reposição da enzima pancreática, devido à insuficiência pancreática (KREINDLER, 2010). Essa terapêutica associada a ingestão de uma dieta hipercalórica e hiperproteica e suplementação vitamínica, é adotada para prevenir distúrbios nutricionais, aos quais os indivíduos com FC são mais predispostos a desenvolver (ATHANAZIO et al., 2017). A insuficiência pancreática é diagnosticada através da dosagem da elastase fecal (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018).

As manifestações hepáticas e das vias biliares podem ser acompanhadas através da dosagem de enzimas hepáticas, tempo de protrombina e ultrassonografia abdominal. As hepatopatias podem ser tratadas com uso de ácidos biliares (ácido ursodesoxicólico), podendo ocorrer a necessidade de transplante de fígado em casos de doença hepática avançada (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018).

A glicemia de indivíduos com FC também deve ser acompanhada pelo risco de diabetes mellitus relacionado à FC, cujo tratamento é o uso de insulina (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018).

A baixa densidade mineral óssea também deve ser investigada através da densitometria óssea. Em casos de osteopenia, a terapêutica recomendada é a suplementação de vitamina D e K, e cálcio. Nos casos de osteoporose indica-se os bifosfonatos insulina (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018).

Existem também terapias moduladoras para a FC, com potencializadores ou corretores da proteína CFTR. Os potencializadores atuam nas proteínas expressas na membrana plasmática, pertencentes às classes III, IV e V de mutações, aumentando sua função. Os corretores atuam em proteínas que não são expressas na membrana plasmática, pertencentes às classes I e II, corrigindo os defeitos dessas (ATHANAZIO et al., 2017; BOECK; AMARAL, 2016; CASTELLANI et al., 2018; KREINDLER, 2010). O ivacaftor é um potencializador que pode ser usado para muitas mutações de classe III e pode ser utilizado em associação com o lumacaftor, que atua como corretor, para indivíduos com a mutação Delta F508 em homozigose. Dentre os efeitos do uso destes estão a redução no número de exacerbações, ganho de peso, melhora da função pulmonar e qualidade de vida (ATHANAZIO et al., 2017; BOECK; AMARAL, 2016; CASTELLANI et al., 2018). O tezacaftor é um corretor que, em associação com o ivacaftor, demonstrou melhora da função pulmonar em indivíduos homozigotos para a mutação Delta F508 e heterozigotos para a mutação Delta F508 em combinação com uma mutação de função residual (Classe IV ou V) (DAVIES et al., 2018; ROWE et al., 2017; TAYLOR-COUSAR et al., 2017). A adição de elexacaftor, que também é um corretor, à associação entre tezacaftor e ivacaftor, potencializa a função pulmonar nos indivíduos com 12 anos de idade ou mais que apresentam a mutação Delta F508 em heterozigose, aumentando a elegibilidade para a terapia moduladora (HEIJERMAN et al., 2019; MIDDLETON et al., 2019; RIDLEY; CONDREN, 2020).

Entretanto, a relação entre genótipo e fenótipo na FC ainda é pouco esclarecida devido a heterogeneidade das mutações, que variam de acordo com a origem geográfica e etnia, e das manifestações clínicas. Além disso, a classificação funcional das mutações parece apresentar algumas limitações e não deve ser utilizada isoladamente para determinar a relação entre o genótipo e o fenótipo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Analisar a associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com FC atendidos em um Centro de Referência de Minas Gerais/Brasil.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever as mutações, as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos atendidos no Centro de Referência;
- Analisar a associação entre as mutações com a insuficiência pancreática, a gravidade da doença e a sintomatologia respiratória;
- Analisar a associação entre a gravidade da doença com a idade, a sintomatologia respiratória, a colonização e o estado nutricional;
- Analisar a associação da ocorrência do óbito com a idade, a idade no diagnóstico, o sexo, a insuficiência pancreática, a colonização, a sintomatologia respiratória, o estado nutricional, a realização de fisioterapia supervisionada, intervenções fisioterapêuticas como terapia de remoção de secreção e atividade física não supervisionadas e a necessidade de internação.

4. ARTIGO

Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística

Association between phenotypic, genotypic characteristics and the severity of the disease in individuals with cystic fibrosis

Gabriella Vieira Carneiro¹, Fabiana Sodré de Oliveira², Leandro Alves Pereira³, Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende⁴, Luciana Carneiro Pereira Gonalves⁵, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo⁶.

1. Pós Graduao em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7393-5307>

2.  rea de Odontologia Pediátrica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-3621-0216>

3. Faculdade de Matemática da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7549-6977>

4. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9625-4560>

5. Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2168-1944>

6. Faculdade de Educao Física e Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-7514-1508>

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia – HCU-UFU – Uberlândia (MG) Brasil.

Endereço para correspondência:

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo. Rua Benjamim Constant, 1286, CEP 38400-678, Uberlândia, MG, Brasil.

Telefone: 55 34 3218-2944. E-mail: viviangazevedo1@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística

Association between phenotypic, genotypic characteristics and the severity of the disease in individuals with cystic fibrosis

RESUMO

Objetivos: Analisar a associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística atendidos em um Centro de Referência de Minas Gerais/Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo em que os dados clínicos, laboratoriais, as manifestações respiratórias e gastrointestinais, o tipo de tratamento, o escore de Shwachman-Kulczycki e as mutações, foram coletados dos prontuários de registros dos pacientes. **Resultados:** A amostra incluiu 50 participantes, de 1 a 33 anos de idade, sendo 50% do sexo feminino. Do total de 100 alelos do gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, as mutações mais prevalentes foram Delta F508 (45%) e S4X (18%). Os grupos de mutações apresentaram associação somente ($p = 0,013$) com a insuficiência pancreática e não com a gravidade da doença ($p = 0,073$). Esta última apresentou associação com a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* ($p = 0,007$) e com baixo peso ($p = 0,036$). O óbito foi associado com a idade no diagnóstico ($p=0,016$), a sintomatologia respiratória ($p=0,013$), a colonização ($p=0,024$), o baixo peso ($p= 0,017$) e a ocorrência de internação ($p=0,003$). **Conclusões:** Foi possível observar associação entre as mutações com a presença de insuficiência pancreática; entre a colonização por *Staphylococcus aureus* e o baixo peso com a gravidade da doença e ausência de associação entre as mutações com a gravidade da doença. Os fatores ambientais merecem ser investigados mais detalhadamente, pois parecem apresentar impacto importante com a gravidade da doença.

Descritores: Fibrose Cística; Genótipo; Fenótipo; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the association between phenotypic, genotypic characteristics and the severity of the disease in individuals with cystic fibrosis treated at a Reference Center in Minas Gerais/Brazil. **Methods:** This is a retrospective study in which clinical, laboratory data, respiratory and gastrointestinal manifestations, type of treatment, Shwachman-Kulczycki score and mutations were collected from patient records. **Results:** The sample included 50 participants, ranging from 1 to 33 years old, 50% being female. Of the total of 100 alleles of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene, the most prevalent mutations were Delta F508 (45%) and S4X (18%). The mutation groups were associated only ($p = 0.013$) with pancreatic insufficiency and not with the severity of the disease ($p = 0.073$). The latter showed association with colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* ($p = 0.007$) and with low weight ($p = 0.036$). Death was associated with age at diagnosis ($p=0.016$), respiratory symptomatology ($p=0.013$), colonization ($p=0.024$), low weight ($p=0.017$) and hospitalization ($p=0.003$). **Conclusions:** It was possible to observe an association between mutations with the presence of pancreatic insufficiency; between colonization by *Staphylococcus aureus* and low weight with the severity of the disease and the lack of association between mutations and the severity of the disease. The environmental factors deserve to be investigated in more detail, as they seem to have an important impact with the gravity of the disease.

Keywords: Cystic Fibrosis; Genotype; Phenotype; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica a proteína CFTR, importante na manutenção do equilíbrio eletrolítico.⁽¹⁾

A prevalência mundial de FC é de cerca de 1: 2.500 a 3.000 e no Brasil de 1: 10.000 nascidos vivos.^(2,3)

Mais de 2.000 mutações do gene CFTR foram registradas.⁽⁴⁾ Essas mutações afetam a síntese e a função da proteína CFTR, o que caracteriza a doença como multissistêmica.^(1,5) As mutações no gene CFTR são divididas em seis classes funcionais. Geralmente, as classes I, II, III e VI acarretam perda de função ou expressão da CFTR e estão associadas a fenótipos mais graves. As classes IV e V reduzem a função ou expressão da CFTR e causam fenótipos leves a moderados da doença.⁽⁵⁾

A análise molecular do gene CFTR integrada ao diagnóstico da FC e a relação entre o genótipo e fenótipo, pode proporcionar a avaliação do grau de comprometimento da doença e um tratamento mais preciso, além de identificar indivíduos elegíveis às terapias com drogas específicas para as mutações que atuam como corretoras ou potencializadoras da CFTR.^(6,7) Entretanto, a relação entre genótipo e fenótipo na FC ainda é pouco esclarecida devido a heterogeneidade das mutações, que variam de acordo com a origem geográfica e etnia, e das manifestações clínicas.⁽⁸⁾ Além disso, a classificação funcional das mutações parece apresentar limitações como, por exemplo, uma mesma mutação poder estar envolvida em mais de uma consequência funcional, ou seja, podendo ser incluída em mais de uma classe funcional. A classificação também não considera outras funções regulatórias na proteína CFTR, como o canal de bicarbonato e o regulador de pH e muitas mutações raras recém descobertas ainda não foram classificadas quanto à funcionalidade.⁽⁸⁾

Diante deste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar a associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com FC atendidos em um Centro de Referência de Minas Gerais/Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos Institucional, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (Parecer no. 3.669.592).

Participaram da pesquisa, os indivíduos diagnosticados com FC (diagnóstico confirmado por dois testes de cloro no suor) acompanhados pela equipe multidisciplinar de um Centro de Referência e que apresentaram o laudo da análise molecular do gene CFTR. Do total de 57 indivíduos, foram excluídos dois por não apresentarem o laudo da análise molecular do gene CFTR; quatro que não apresentaram nenhuma mutação que justificasse o quadro clínico de FC e um por falta de informações no prontuário.

Todos os dados foram coletados dos prontuários dos participantes e transcritos em uma ficha de coleta de dados. Foram coletados os dados antropométricos, as características clínicas (sexo, idade, peso, estatura, idade no diagnóstico, sintomatologia respiratória, manifestações sinusais e pulmonares - pólipos nasais, sinusite, pneumotórax, hemoptise, manifestações gastrointestinais, histórico de íleo meconial, complicações -insuficiência pancreática, esteatose hepática, síndrome da obstrução intestinal distal, cirrose, fibrose biliar, diabetes, cálculo renal entre outros, tratamentos – medicações em uso, se realizava ou não fisioterapia supervisionada e intervenções fisioterapêuticas não supervisionadas como terapia de remoção de secreção e atividade física, as exacerbações no último ano, a gravidade da doença segundo escore de Shwachman-Kulczycki e a ocorrência de óbito) e a informações sobre as mutações no gene CFTR. Todos as variáveis foram coletadas conforme registros do último ano, com exceção do óbito, o qual foi coletado tendo como base o registro dos últimos três anos, devido a raridade do evento.

O escore de Shwachman-Kulczycki avalia características clínicas como a atividade geral, o exame físico, a nutrição e os achados radiológicos, sendo que cada uma dessas categorias recebe uma pontuação de 05, 10, 15, 20 ou 25. O escore final representa o quadro clínico pela soma das pontuações das categorias e é classificado em grave (<40), moderado (41 – 55), leve (56 – 70), bom (71 – 85) ou excelente (86-100).⁽⁹⁾

Para a avaliação do estado nutricional foi considerado os parâmetros de peso/idade, peso/estatura, estatura/idade e Índice de Massa Corporal (IMC). A classificação do estado nutricional foi realizada utilizando a curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006).⁽¹⁰⁾

Os dados coletados dos prontuários referentes às características laboratoriais foram: as culturas de secreções do trato respiratório do último ano (para a identificação dos patógenos envolvidos nas colonizações); colonização intermitente, quando menos de 50% das culturas foram positivas para o mesmo patógeno no último ano e colonização crônica, quando mais de 50% das culturas foram positivas para o mesmo patógeno no último ano; além da análise molecular do gene CFTR.

Cada indivíduo apresenta dois alelos do gene CFTR. Assim os participantes foram organizados em quatro grupos quanto a combinação das mutações nesses dois alelos de acordo com a mutação mais prevalente, a Delta F508: Delta F508/Delta F508, Delta F508/Outra mutação, Outra mutação/Outra mutação e Outra mutação/ausência de mutação. Optou-se por essa divisão entre as mutações, já utilizada em estudos prévios, ^(11,12) devido à alta variabilidade destas dentro de uma amostra limitada e pelas limitações apontadas atualmente quanto a classificação funcional das mutações no gene CFTR.⁽⁸⁾

Os participantes com ausência de mutações em um dos alelos não foram excluídos do estudo devido a confirmação do diagnóstico pelos dois testes de cloro no suor, com valores de cloro iguais ou superiores a 60 mEq/L e pela presença de pelo menos uma característica fenotípica da FC. Além disso, existe a possibilidade dos participantes terem outro alelo mutado, porém não identificada pela técnica de análise molecular realizada, já que esta utilizou apenas a captura de exons e não incluiu a região de íntrons do gene CFTR.

Análise estatística

A análise descritiva foi realizada por meio de frequências absoluta e relativa. As variáveis contínuas (idade atual e idade no diagnóstico) foram sumarizadas como médias e desvios-padrão, ou medianas, as variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas, e a variável discreta (score de Shwachman Kulczycki) em médias, medianas e desvios-padrão

O *Software* Minitab e o modelo de Regressão de Poisson foram utilizados para analisar a associação da gravidade da doença com as seguintes variáveis fenotípicas: sintomatologia respiratória, idade atual, classificação da colonização e estado nutricional. O coeficiente de correlação de Spearman (Rho) foi obtido para analisar como ocorreu a relação entre a idade (variável numérica) e a gravidade da doença.⁽¹³⁾

A associação das mutações (variáveis genotípicas), com a insuficiência pancreática, a sintomatologia respiratória e a gravidade da doença foram analisadas por meio do teste de

Kruskall-Wallis. O teste de Kruskall-Wallis também foi utilizado para analisar a associação da ocorrência do óbito com a idade, idade no diagnóstico e a demais variáveis (sexo, insuficiência pancreática, a colonização, sintomatologia respiratória, estado nutricional, fisioterapia supervisionada e intervenções fisioterapêuticas não supervisionadas como a terapia para remoção de secreção e atividades físicas e internação).⁽¹³⁾

O *software* R foi utilizado para as demais análises, sendo considerado valores estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Participaram do estudo 50 indivíduos de 1 a 33 anos de idade. Destes 25 (50%) eram do sexo feminino e 37 (74%) eram de etnia caucasóide.

Apenas 28 (56%) dos participantes apresentaram triagem neonatal positiva, 5 (10%) não foram submetidos a triagem, 15 (30%) apresentaram a triagem negativa e essa informação não foi encontrada no prontuário de 2 (4%) participantes. O diagnóstico de todos foi confirmado posteriormente pelo teste de cloro no suor.

A tabela 1 apresenta as características clínicas e laboratoriais dos participantes. A idade no diagnóstico mais prevalente foi o primeiro mês de vida (44%) e a maioria dos participantes - 23 (46%) apresentou escore de Shwachman-Kulczycki classificado como excelente.

Os tratamentos mais utilizados foram o uso de suplemento multivitamínico 48 (96%) e de enzima pancreática 45 (90%). A realização de fisioterapia supervisionada e intervenções fisioterapêuticas não supervisionadas com terapia para remoção de secreção e atividades físicas foi observada em 19 (38%), 20 (40%) e 25 (50%) indivíduos, respectivamente.

O genótipo mais prevalente foi a mutação Delta F508 em homozigose 15 (30%), seguido da mutação Delta F508 em heterozigose com a mutação S4X em 5 (10%) participantes (Tabela 2). Cada indivíduo apresenta 2 alelos do gene CFTR, totalizando 100 alelos nesta amostra. Destes, 45 (45%), 18 (18%), 5 (5%) e 4 (4%) apresentaram as mutações Delta F508, S4X, G542X e R1162X, respectivamente. Assim, as classes funcionais I (27%) e II (45%) foram as mais prevalentes.

As mutações no gene CFTR apresentaram associação significativa ($p = 0,013$) com a presença da insuficiência pancreática. As medianas do escore de Shwachman-Kulczycki

apresentadas sugerem que o grupo com a combinação outra mutação/ausência de mutação teriam os melhores escores (Tabela 3). A gravidade da doença apresentou associação significativa com a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* ($p=0,007$) e o estado nutricional classificado como baixo peso ($p = 0,036$), ou seja, essas características contribuem para a gravidade da doença, reduzindo a média da pontuação do escore de Shwachman-Kulczycki (Tabela 4).

Os indivíduos com sintomatologia respiratória habitual apresentaram a média da pontuação do escore maior que aqueles com sintomatologia exacerbada, ou seja, a sintomatologia habitual foi associada à menor gravidade da doença.

O coeficiente de correlação de Spearman (Rho) mostrou que os indivíduos mais jovens teriam uma tendência a apresentar maior pontuação no escore de Shwachman-Kulczycki.

A ocorrência do óbito apresentou associação significativa com a idade no diagnóstico ($p=0,016$), uma vez que quanto menor a idade no diagnóstico menor a ocorrência do óbito. Além disso, a associação significativa da ocorrência do óbito com a colonização evidenciou que indivíduos com as colonizações por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* apresentaram maior risco de óbito. A sintomatologia respiratória exacerbada ($p=0,013$), o baixo peso ($p= 0,017$) e a ocorrência de internação no último ano ($p=0,003$) também apresentaram associação significativa com a ocorrência do óbito (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Com o objetivo de analisar a associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com FC, foi possível observar associação estatisticamente significativa entre as mutações do gene CFTR com a presença de insuficiência pancreática, entre a colonização por *Staphylococcus aureus* e o baixo peso com a gravidade da doença e ausência de associação significativa entre as mutações com a gravidade da doença.

As evidências científicas tem mostrado ^(5, 14-16) associação entre as mutações do gene CFTR com a insuficiência pancreática, porém baixa associação com a sintomatologia respiratória. Estes achados podem estar relacionados à importante influência dos fatores ambientais e genéticos secundários como os genes modificadores, na função pulmonar, uma vez que há uma variabilidade considerável dos sintomas respiratórios em indivíduos com FC. ^(5,14,16) Dentre os fatores ambientais estão os meteorológicos, incluindo o aumento da temperatura e as precipitações, além das variáveis geográficas como latitude, longitude e

altitude, que parecem estar associados ao maior risco de infecção inicial por *Pseudomonas aeruginosa*.^(12,17) A poluição do ar, o tabagismo ativo ou passivo, a adesão ao tratamento, o acesso aos centros de atendimento e os fatores socioeconômicos, também são considerados fatores ambientais associados a função pulmonar na FC.⁽¹⁸⁾

Apesar do presente estudo não ter analisado a associação da classificação funcional das mutações, outras investigações^(5,8,15) mostraram que, geralmente, uma mutação grave pertencente às classes funcionais I, II, III ou VI, presente em um alelo, confere insuficiência pancreática somente se emparelhado com outro alelo com mutação grave. Dessa forma, a presença de um alelo com mutação leve, classe IV ou V, sustenta a função pancreática, mesmo se combinado a um alelo com mutação grave, pois apresenta uma atividade residual do canal de Cl⁻ nas membranas das células epiteliais.

As mutações do gene CFTR não apresentaram associação significativa com a gravidade da doença. Esse resultado foi semelhante ao observado em outro estudo⁽¹¹⁾ que sugeriu maior influência de outros fatores como a modulação gênica e a baixa adesão ao tratamento à maior mortalidade precoce dos pacientes.

A maioria dos participantes deste estudo apresentaram a mutação Delta F508 em homozigose 15 (30%) ou em heterozigose 15 (30%), totalizando 45 (45%) dos 100 alelos, sendo esta a mutação do gene CFTR mais prevalente e estudada em todo o mundo.^(2-4, 8,11,19) Essa mutação pertence à classe II, em que ocorre a ausência de proteína CFTR funcional e está associada a fenótipos mais graves de FC, com sintomas respiratórios precoces, função pulmonar diminuída e insuficiência pancreática.⁽⁵⁾ Resultado este que reforça a influência do ambiente no prognóstico destes indivíduos, uma vez que os indivíduos investigados no presente estudo não apresentaram associação entre as características fenotípicas e genotípicas..

Não foi observada associação entre a sintomatologia respiratória e a gravidade da doença, contrapondo estudos anteriores.⁽²⁰⁻²²⁾ Provavelmente, esse achado se deve ao fato de que, no presente estudo, o quadro respiratório foi classificado pela análise clínica. Além disso, a maioria dos indivíduos foram classificados quanto a sintomatologia respiratória como assintomáticos 9 (18%) ou sintomáticos habituais 23 (46%). Stollar et al. (2011) sugerem que a análise da gravidade da doença pelo escore de Shwachman-Kulczycki talvez seja limitada ao avaliar pacientes com a doença pulmonar leve.⁽²²⁾

Foi possível observar uma associação significativa entre a colonização com a gravidade da doença. Os patógenos de maior prevalência foram *Staphylococcus aureus* 20 (40%), *Pseudomonas aeruginosa* 7 (14%) e a combinação da colonização por *Staphylococcus aureus*

e *Pseudomonas aeruginosa* 4 (8%). Este achado foi semelhante ao encontrado em estudos recentes, que observaram uma mudança na colonização na população europeia e americana, uma vez que a mais prevalente era a colonização por *Pseudomonas aeruginosa*.^(23,24) No entanto, a colonização que apresentou associação significativa com a gravidade da doença foi a combinação de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, contrapondo ao encontrado em estudo semelhante, cuja associação foi observada entre a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* com a gravidade da FC.⁽²⁰⁾ Esse fato pode estar relacionado as diferenças ambientais entre os locais em que os estudos foram realizados. O *Staphylococcus aureus* é o primeiro patógeno a colonizar os indivíduos com FC, predispondo a posterior colonização na fase adulta por *Pseudomonas aeruginosa*, ainda considerada o principal responsável pela doença pulmonar progressiva e, conseqüentemente, pela maior morbimortalidade na maioria desses indivíduos.^(25,26)

A gravidade da doença também apresentou associação significativa com o estado nutricional (baixo peso). Sabe-se que o baixo peso pode estar associado com a diminuição da função pulmonar e da sobrevida em indivíduos com FC.⁽²⁷⁻³⁰⁾ Essa relação pode ser justificada pelo fato de que o baixo peso em indivíduos com FC apresenta como causas a má absorção de nutrientes, devido, principalmente, a insuficiência pancreática; maior gasto energético relacionado ao trabalho respiratório excessivo devido aos quadros de inflamação e infecção pulmonar.^(27,29) Conseqüentemente, a redução da massa muscular resulta em menor força, resistência da musculatura respiratória e tolerância ao exercício.^(27,29,31)

Além disso, observou-se associação estatisticamente significativa entre a idade do diagnóstico, a colonização, a sintomatologia respiratória, o estado nutricional e a necessidade de internação com a ocorrência de óbito. O diagnóstico tardio está associado com piores prognósticos quanto a função pulmonar, a insuficiência pancreática, ao estado nutricional e a sobrevida,⁽³²⁻³⁴⁾ além de maiores taxas de internação e colonização.⁽³³⁾ A implementação de triagem neonatal é extremamente importante para que o diagnóstico precoce seja estabelecido e para que não ocorra o atraso no encaminhamento dos indivíduos para os centros especializados. O acompanhamento iniciado precocemente melhora o prognóstico da doença e reduz as comorbidades.^(33,35) Neste estudo, 5 (10%) dos participantes não realizaram a triagem, possivelmente por que estes não tiveram acesso ao “teste do pezinho”, uma vez que o Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil foi criado somente em 2001.⁽³⁶⁾

A associação entre a colonização, a sintomatologia respiratória, o estado nutricional e a necessidade de internação com a ocorrência do óbito pode ser explicada pelo fato destas estarem

relacionadas direta ou indiretamente com as complicações respiratórias, sendo esta a principal causa de mortalidade nos indivíduos com FC.^(37,38)

Apesar da maioria dos indivíduos incluídos neste estudo não realizarem fisioterapia supervisionada e intervenções fisioterapêuticas não supervisionadas (terapia para remoção de secreção e atividades físicas), sendo estas essenciais para o melhor prognóstico da doença,^(39,40) esses achados não apresentaram associação significativa com a gravidade da doença e com a ocorrência do óbito, o que pode estar relacionado à outras variáveis não analisadas no presente estudo como a frequência, o tipo de exercícios e a atividade física realizados. O Centro de Referência no qual foi realizado o estudo realiza apenas orientações quanto a realização de exercícios respiratórios, importância da atividade física e não um programa específico de fisioterapia para a reabilitação de seus pacientes. Usualmente, estes pacientes são de outras localidades e realizam fisioterapia na cidade de origem. Sabe-se que a atividade física supervisionada, além de exercícios respiratórios, apresenta efeitos benéficos significativos sobre a função pulmonar, os parâmetros antropométricos e bioquímicos dos indivíduos com FC.⁽³⁹⁾

O estudo apresentou algumas limitações como a análise do estado nutricional que não considerou os dados da composição corporal.

A gravidade da doença foi analisada através do escore de Shwachman-Kulczycki, cujo escore envolve avaliação subjetiva. Entretanto, os indivíduos participantes são acompanhados desde as primeiras consultas pelos mesmos profissionais, minimizando a subjetividade do escore que, além disso, é o instrumento mais utilizado para monitorar a gravidade da doença na FC.⁽²²⁾

A atual classificação funcional das mutações no gene CFTR também não foi utilizada para analisar a associação das mutações com a gravidade da doença, devido as suas limitações. Estudos prévios propõem uma categorização simplificada que facilite o recrutamento de participantes para os estudos em FC.⁽⁸⁾ Assim devido à alta variabilidade de mutações encontradas nessa amostra, optou-se por dividir as mutações em quatro grupos de acordo com a mutação mais prevalente, a DeltaF508, para assim analisar a associação entre o genótipo, fenótipo e a gravidade da doença.

Em conclusão, as mutações do gene CFTR associaram-se significativamente com a insuficiência pancreática. A colonização e o estado nutricional apresentaram associação significativa com a gravidade da doença. Não houve associação significativa entre as mutações

com a gravidade da doença. Além disso, foi observada associação significativa da ocorrência do óbito com a idade no diagnóstico, a sintomatologia respiratória, o estado nutricional e a necessidade de internação. Esses achados ressaltam a importância do diagnóstico precoce associado a análise genéticas dos indivíduos com FC para proporcionar tratamentos específicos. Além da necessidade de uma avaliação criteriosa do estado nutricional, o que pode favorecer o prognóstico e aumentar a sobrevivência desses indivíduos. Os fatores ambientais também merecem ser investigados mais detalhadamente, pois parecem apresentar um impacto importante na gravidade da doença, principalmente quanto a função respiratória.

REFERÊNCIAS

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**. 1989; 245 (4922): 1066-1073. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>.
2. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>.
3. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. GBEFC; c2017 [cited 2020 Sep. 24]. The Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry 2017. [Adobe Acrobat document 56p.]. Available from: http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017_EN.pdf.
4. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB) [homepage on the Internet]. CFMDB; c2011 [cited 2020 Sep. 24]. Statistics (2011 update). Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>.
5. Zielenski J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration*. 2000; 67 (2):117-133. <https://doi.org/10.1159/000029497>.
6. Athanzio RA, Filho LVRFS, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017; 43 (3): 219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>.
7. Mayer-Hamblett N, Boyle M, VanDevanter D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. *Thorax*. 2016; 71 (5): 454-461. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208123>.

8. Bareil C, Bergounoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. Arch Pédiatr.2020; 27 (Suppl 1): eS8-eS12. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(20\)30044-0](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(20)30044-0).
9. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. Am. J. Dis. Child. 1958; 96 (1): 6-15. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>.
10. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weightfor-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006.
11. Coutinho CAAC, Marson FAL, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* em um centro de referência para a fibrose cística. J Bras Pneumol. 2013; 39 (5): 555-561. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500005>.
12. Warriar R, Skoric B, Vidmar S, Carzino R, Ranganathan S. The role of geographical location and climate on recurrent Pseudomonas infection in young children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019; 18 (6): 817-822. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.013>.
13. Triola T. Introdução à Estatística. 12ª ed. Rio de Janeiro: LTC; 2017. 836p.
14. Shanthikumar S, Neeland MN, Saffery R, Ranganathan S. Gene modifiers of cystic fibrosis lung disease: A systematic review. Pediatr. Pulmonol. 2019; 54 (9) 1356-1366. <https://doi.org/doi:10.1002/ppul.24366>.
15. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017; 16 (2) S70-S78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>.
16. Terlizzi V, Lucarelli M, Salvatore D, Angioni A, Bisogno A, Braggion C, et al. Genotype–phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. J Medical Genet. 2018; 54 (4): 224-235. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0766-6>.
17. Psoter KJ, Roos AJ, Wakefield, Mayer JD, Bryan M, Rosenfeld M. Association of meteorological and geographical factors and risk of initial Pseudomonas aeruginosa acquisition in young children with cystic fibrosis. Epidemiol Infect. 2016; 144 (5): 1075-1083. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002411>.

18. Szczesniak R, Rice JL, Brokamp C, Ryan P, Pestian T, Ni Y, et al. Influences of environmental exposures on individuals living with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2020; 14 (7): 737-748. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1753507>.
19. Rosa KM, Lima ES, Machado CC, Rispoli T, Silveira VA, Ongaratto R. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. *J Bras Pneumol.* 2018; 44 (6): 498-504. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000418>.
20. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr.* 2004; 80 (5): 371-379. <http://dx.doi.org/10.2223/1221>.
21. Van Beek EJR, Hill C, Woodhouse N, Fischele S, Fleming S, Howe B, et al. Assessment of lung disease in children with cystic fibrosis using hyperpolarized 3-Helium MRI: comparison with shwachman score, chrispin-norman score and spirometry. *Eur Radiol.* 2006; 17 (4): 1018-1024. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0392-1>.
22. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics.* 2011; 66 (6): 979-983, 2011. <http://doi.org/10.1590/s1807-59322011000600010>.
23. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, Lipuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 390-400. <http://doi.org/10.1378/chest.15-0676>.
24. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-zahav M, Boeck K, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis—data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros.* 2020; 19 (3): 376-383. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>.
25. Bhagirath AY, LI Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, DUAN, Kangmin. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med.* 2016; 16 (1): 1-22. <http://doi.org/10.1186/s12890-016-0339-5>.
26. McColley SA, Schechter MS, Morgan WJ, Pasta DJ, Craib M L, Konstan MW. Risk factors for mortality before age 18 years in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(7), 909–915. <http://doi.org/doi:10.1002/ppul.23715>.

27. Altman K, McDonald CM, Michel SH, Maguiness K. Nutrition in cystic fibrosis: from the past to the present and into the future. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54 (3): S56-S73. <http://doi.org/10.1002/ppul.24521>.
28. Calella P, Valerio G, Thomas M, McCabe H, Taylor J, Brodlie M, et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2018; 48: 73-76. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2017.10.026>.
29. Hauschild DB, Rosa AF, Ventura JC, Barbosa E, Moreira EAM, Neto NL, et al. Association of nutritional status with lung function and morbidity in children and adolescents with cystic fibrosis: a 36-month cohort study. *Rev Paul Pediatr.* 2018; 36 (1): 31-38. <http://doi.org/10.1590/1984-0462>.
30. Szwed A, John A, Gozdzik-Spychalska J, Czain'ski W, Czerniak W, Ratajczak J, et al. Survival of patients with cystic fibrosis depending on mutation type and nutritional status. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1023: 65-72. http://doi.org/10.1007/5584_2017_66.
31. Papalexopoulou N, Dassios TG, Lunt A, Bartlett F, Perrin F, Bossley CJ, et al. Nutritional status and pulmonary outcome in children and young people with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2018; 142: 60-65. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.016>.
32. Pedersen MG, Højte C, Olesen HV, Pressler T, Skov M. Late diagnosis and poor nutrition in cystic fibrosis diagnosed before implementation of newborn screening. *Acta Paediatr.* 2019; 108 (12): 2241-2245. <http://doi.org/10.1111/apa.14908>.
33. Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *The J. Pediatr.* 2017; 181: 137-145. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.045>.
34. Desai S, Wong H, Sykes J, Stephenson AL, Singe J, Quon BS. Clinical characteristics and predictors of reduced survival for adult-diagnosed cystic fibrosis. Analysis of the canadian CF registry. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15 (10): 1177-1185. <http://doi.org/10.1513/annalsats.201801-037oc>.
35. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-gaudelus I, Peckham D. Cystic fibrosis diagnosis in newborns, children, and adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40 (6): 701-714. <http://doi.org/10.1055/s-0039-1697961>.

36. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria n° 822, de 06 de junho de 2001. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). [homepage on the Internet]. Diário Oficial da União. 2001 jun. 06 [cited 2020 Nov. 26]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html.
37. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care*. 2020; 65 (2): 233-251. <https://doi.org/10.4187/respcare.06697>.
38. Santo AH, Silva-Filho LVRF. Tendências de mortalidade relacionada à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017: um estudo de causas múltiplas de morte. *J Bras Pneumol*. 2020;47(2):e20200166. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200166>.
39. Elce A, Nigro E, Gelzo M, Iacotucci P, Carnovale V, Liguori R, et al. Supervised physical exercise improves clinical, anthropometric and biochemical parameters in adult cystic fibrosis patients: a 2-year evaluation. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018; 12 (7): 2228-2234. <http://doi.org/10.1111/crj.12796>.
40. Donadio MVF, Vendrusculo FM, Campos NE, Becker NA, Almeida IS, Queiroz KCV et al. The modified shuttle test as a predictor of risk for hospitalization in youths with cystic fibrosis: A two-year follow-up study: Modified shuttle test as a predictor of hospitalization. *J Cyst Fibros*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.014>.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais*

Características clínicas e laboratoriais		n (%)	Características clínicas e laboratoriais		n (%)	Características clínicas e laboratoriais		n (%)
Sexo	Feminino	25 (50)	Patógeno (colonização)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (14)	Outras manifestações		
	Masculino	25 (50)		<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (40)	Cálculo renal		3 (6)
Raça	Caucasóide	37 (74)	Sintomatologia respiratória (última consulta)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (8)	Diabetes		3 (6)
	Não caucasóide	13 (26)		Sem colonização	19 (38)	Tratamentos		
Faixa etária	Lactente	3 (6)	Sintomatologia respiratória (última consulta)	Assintomático	9 (18)	Enzima pancreática		45 (90)
	Pré-escolar	11 (22)		Sintomático habitual	23 (46)	Antibiótico		26 (52)
	Escolar	10 (20)		Sintomático exacerbado leve	11 (22)	Glicocorticoesteroide inalatório		26 (52)
	Adolescente	15 (30)		Sintomático exacerbado moderado	5 (10)	Mucolítico		40 (80)
	Adulto	11 (22)		Sintomático exacerbado grave	2 (4)	Broncodilatador corticoesteroide		28 (56)
Diagnóstico				Hemoptise	2 (4)	Antiulceroso		30 (60)
Triagem neonatal positiva		28 (56)		Sinusite	12 (24)	Suplemento multivitamínico		48 (96)
Idade no diagnóstico	Até 1 mês	22 (44)		Pólipos nasais	21 (42)	Ácido ursodesoxicólico		9 (18)
	1 mês a 2 anos	18 (36)	Manifestações gastrointestinais			Insulina		3 (6)
	2 anos a 10 anos	6 (12)		Íleo meconial	4 (8)	Fisioterapia supervisionada		19 (38)
	> 10 anos	4 (8)		Insuficiência pancreática	45 (90)	Terapia para remoção das secreções não supervisionada		20 (40)
Gravidade da doença				Esteatose hepática	12 (24)	Atividades físicas não supervisionadas		25 (50)
Óbito		4 (8)		Fibrose hepática	1 (2)	Exacerbação		
Classificação do Score de Shwachman - Kulczycki	Grave	1 (2)		Litíase biliar	6 (12)	Internação no último ano		14 (28)
	Moderado	5 (10)		Gastrite	12 (24)	Quantidade de internações		1
	Leve	3 (6)		Esplenomegalia	2 (4)	2		7 (14)
	Bom	18 (36)		Hepatomegalia	2 (4)	≥ 3		3 (6)
	Excelente	23 (46)			Adequado	34(68)		
Manifestações sinusais e pulmonares				Estado nutricional	Baixo peso/Magreza	23 (26)		
Classificação da colonização	Ausência de colonização	19 (38)			Sobrepeso	3 (6)		
	Colonização intermitente	13 (26)						
	Colonização crônica	18 (36)						

*Fenótipo

Tabela 2. Prevalência das mutações no gene CFTR e suas classes funcionais

Pacientes n (%)	MUTAÇÃO ALELO 1			MUTAÇÃO ALELO 2		
	Nomenclatura tradicional	Nomenclatura atual HGVS (cDNA)	Classificação funcional mutação alelo 1	Nomenclatura tradicional	Nomenclatura atual HGVS (cDNA)	Classificação funcional mutação alelo 2
15 (30)	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	Ausência de nomenclatura	c.1486delT	Não classificada	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	G542X	c.1624G>T	I	V317E	c.950 T>A	Não classificada
2 (4)	5T	c.1210-12T[5]	V	Ausência de mutação	Ausência de mutação	Ausência de mutação
2 (4)	S4X	c.11C>A	I	S4X	c.11C>A	I
1 (2)	R334W	c.1000C>T	IV	R1162X	c.3484 C>T	I
1 (2)	G542X	c.1624G>T	I	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	2184insA	c.2052_2053insA	I	S4X	c.11C>A	I
1 (2)	S589N	c.1766G>A	III	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
5 (10)	S4X	c.11C>A	I	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
2 (4)	S4X	c.11C>A	I	G542X	c.1624G>T	I
1 (2)	G85E	c.254 G>A	II	R334W	c.1000C>T	IV
1 (2)	Exclusão do exon 2/CFTRdele2	c. (53 + 1_54-1) - (164 + 1_165-1) del	I	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
3 (6)	S4X	c.11C>A	I	R1162X	c.3484 C>T	I
1 (2)	G576A	c.1727 G>C	V	R668C	c.2002 C>T	III
1 (2)	R334W	c.1000C>T	IV	W1282X	c.3846G>A	I
1 (2)	1717-1G>A	c.1585-1 G>A	I	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	Ausência de nomenclatura	c.1505T>G	Não classificada	Ausência de mutação	Ausência de mutação	Ausência de mutação
1 (2)	S466X (TAG)	c.1397 C>G	I	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
2 (4)	S4X	c.11C>A	I	3272-26A>G	c.3140-26A>G	V
1 (2)	A559T	c.1675 G>AT	II	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	711+1G>T	c.579+1G>T	I	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	S4X	c.11C>A	I	I507del	c.1519_1521delA T	II
1 (2)	S549R (T->G)	c.1647T>G	III	G542X	c.1624G>T	I
1 (2)	L206W	c.617T>G	IV	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II
1 (2)	R851X	c.2551C>T	Não classificada	Delta F508	c.1521_1523delC TT	II

HGVS: *Human Genome Variation Society*.

Tabela 3. Associação entre as mutações no gene CFTR com a insuficiência pancreática, a gravidade da doença e a sintomatologia respiratória

Genótipo do gene CFTR	Insuficiência pancreática		p	n	Gravidade da doença		Sintomatologia respiratória		
	Sim	Não			Escore de Shwachman – Kulczycki (Mediana)	p	Sintomático exacerbado	Sintomático habitual	p
Delta F508/Delta F508	14	1		15	85,00		6	9	
Delta F508/Outra mutação	16	0	0,013*	16	77,50	0,073**	6	10	0,666*
Outra mutação/Outra mutação	14	2		16	85,00		6	10	
Outra mutação/ ausência de mutação	1	2		3	95,00		0	3	

*Teste de Kruskal-Wallis para tabelas de contingência

** Teste de Kruskal-Wallis para comparação de medianas

Tabela 4. Associação entre o fenótipo com a gravidade da doença

Características Variáveis categóricas		Gravidade da doença (Média ± desvio padrão)	p
Sintomatologia respiratória	Habitual	85,94 ± 9,37	*
	Exacerbado	74,17 ± 17,51	0,071
Colonização	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80,00 ± 10,00	*
	<i>Staphylococcus aureus</i>	81,00 ± 14,74	0,283
	<i>Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus</i>	61,25 ± 19,31	0,007
	Sem colonização	87,37 ± 8,72	0,237
Estado nutricional	Adequado	86,91 ± 6,40	*
	Baixo peso/ Magreza	65,38 ± 16,77	0,036
	Sobrepeso	93,33 ± 2,89	0,597
Características Variáveis numéricas		Rho	p
Idade		-0,165	0,099

* valores de referência na comparação pela análise de regressão

Tabela 5. Associação entre o fenótipo com a ocorrência do óbito

Características		Óbito		p
		Sim	Não	
Idade	n	4	46	0,158*
	Idade média (em anos)	18,45	10,54	
Idade no diagnóstico	n	4	46	0,016*
	Idade média (em meses)	47,00	2,00	
Sexo	Feminino	3	22	0,608**
	Masculino	1	24	
Insuficiência pancreática	Sim	4	41	0,491 **
	Não	0	5	
Patógeno (colonização)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	6	0,024**
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	19	
	<i>Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus</i>	2	2	
	Sem colonização	0	19	
Sintomatologia respiratória	Sintomatológico exacerbado	4	14	0,013**
	Sintomatológico habitual	0	32	
	Adequado	0	34	
Estado nutricional	Baixo peso/Magreza	4	9	0,017**
	Sobrepeso	0	3	
Fisioterapia supervisionada	Sim	1	18	0,654**
	Não	3	28	
Terapia para remoção de secreção não supervisionada	Sim	2	18	0,673**
	Não	2	28	
Atividades físicas não supervisionadas	Sim	2	23	1**
	Não	2	23	
Internação	Sim	4	10	0,003**
	Não	0	36	

* Teste de Kruskal-Wallis para comparação de medianas

**Teste de Kruskal-Wallis para tabelas de contingência

5. REFERÊNCIAS

AMARAL, M. D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. **Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 277, n. 2, p. 155-166, Jan. 2015. <https://doi.org/10.1111/joim.12314>

ANDERSEN, D.H. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 56, n. 2, p. 344-399, Aug. 1938. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1938.01980140114013>

ANDERSEN, D.H.; HODGES, R.G. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 72, n. 1, p.62-80, Jul. 1946. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1946.02020300069004>

ANDERSON, M. et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. **Science**, Washington, v. 253, n. 5016, p.202-205, Jul. 1991. <https://doi.org/10.1126/science.1712984>

ASHLOCK, M. A.; OLSON, E. R. Therapeutics Development for Cystic Fibrosis: A Successful Model for a Multisystem Genetic Disease. **Annual review of medicine**, Palo Alto, v. 62, n. 1, p.107-125, Feb. 2011. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061509-131034>

ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasilia, v. 43, n. 3, p.219-245, Jun. 2017. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>

BAREIL, C.; BERGOUGNOUX, A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. **Archives de pédiatrie**, Paris, v. 27, p.8-12, Feb. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30044-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30044-0)

BEAR, C. E. et al.. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). **Cell**, Cambridge, v. 68, n. 4, p. 809-818, Feb. 1992. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90155-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90155-6)

BOECK, K.; AMARAL, M. D. Progress in therapies for cystic fibrosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 8, p. 662-674, Aug. 2016. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0)

BOECK, K.; VERMEULEN, F.; DUPONT, L. The diagnosis of cystic fibrosis. **La Presse Médicale**, [s.l.], v. 46, n. 6, p. 97-108, Jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.010>

BOMBIERI, C.; SEIA, M.; CASTELLANI, C. Genotypes and Phenotypes in Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator–Related Disorders. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, New York, v. 36, n. 02, p.180-193, Mar. 2015. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547318>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 80p.

BRENNAN, M.; SCHRIJVER, I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. **Journal of molecular diagnostics**, Bethesda, v. 18, n. 1, p.3-14, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.010>

BRUGHA, R.; EDMONDSON, C.; DAVIES, J. C. Outdoor air pollution and cystic fibrosis. **Paediatric respiratory reviews**, London, v. 28, p. 80-86, Sep. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.005>

CASTELLANI, C. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. **Journal of cystic fibrosis**, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 179-196, May 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>

CASTELLANI, C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. **Journal of cystic fibrosis**, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 153-178, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

CULLING, B.; OGLE, R. Genetic Counselling Issues in Cystic Fibrosis. **Paediatric respiratory reviews**, London, v. 11, n. 2, p. 75-79, Jun. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.01.001>

CUTTING, G.R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application: from molecular understanding to clinical application. **Nature reviews - genetics**, London, v. 16, n. 1, p. 45-56, Nov. 2015. <https://doi.org/10.1038/nrg3849>

CUPPENS, H. et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (Tg)m locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. **Journal of clinical investigation**, New York, v. 101, n. 2, p. 487-496, Jan. 1998. <https://doi.org/10.1172/JCI639>

Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2018 Annual Data Report. Bethesda, Maryland:2019.

DAVIES, J. C. et al. VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. **New England journal of medicine**, Boston, v. 379, n. 17, p. 1599-1611, Oct. 2018.

DEQUEKER, E. et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. **European journal of human genetics**, London, v. 17, n. 1, p. 51-65, Aug. 2009. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.136>

DI SANT'AGNESE, P.A.; DARLING, R.C.; PERERA, G.A. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. **Pediatrics**, Evanston, v. 12, n. 5, p. 549-563, Nov. 1953.

DRUMM, M. L.; ZIADY, A.G.; DAVIS, P. B. Genetic Variation and Clinical Heterogeneity in Cystic Fibrosis. **Annual Review Of Pathology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.267-282, Feb. 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-120900>

ELBORN, J. S.. Cystic fibrosis. **Lancet**, London, v. 388, n. 10059, p.2519-2531, Nov. 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)

EGAN, M. E. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. **Clinics in chest medicine**, Philadelphia, v. 37, n. 1, p.9-16, Mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.002>

EL-SEEDY, A. et al. CFTR mutation combinations producing frequent complex alleles with different clinical and functional outcomes. **Human Mutation**, New York, v. 33, n. 11, p. 1557-1565, Jul. 2012. <https://doi.org/10.1002/humu.22129>

FALK, B. et al. Effect of low altitude at the Dead Sea on exercise capacity and cardiopulmonary response to exercise in cystic fibrosis patients with moderate to severe lung disease. **Pediatric pulmonology**, New York, v. 41, n. 3, p. 234-241, 2006. <https://doi.org/10.1002/ppul.20342>

FARBER, S. Some organic digestive disturbances in early life. **Mich. State. Med. Soc.**, [s.l.], v. 44, p. 587–594, 1945.

FARRELL, P. M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. **Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 181, p. 4-15, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>

FARRELL, P. M. et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. **Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 153, n. 2, p.1-21, Aug. 2008.

GALLATI, S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis: experience in cystic fibrosis. **The Application Of Clinical Genetics**, [s.l.], p. 133-146, Jul. 2014. <https://doi.org/10.2147/TACG.S18675>

GIBSON, L.E.; COOKE, R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**, Evanston, v.23, n.3, p.545–549, Mar. 1959.

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). GBEFC; 2017 [acesso 2020 Abr. 02]. Disponível em: http://portalgbecf.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf

HENRION-CAUDE, A. et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. **Hepatology**, [s.l.], v. 36, n. 4, p. 913-917, Oct. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0270-9139\(02\)00097-6](https://doi.org/10.1016/S0270-9139(02)00097-6)

HEIJERMAN, H. G. M. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. **The Lancet**, London, v. 394, n. 10212, p. 1940-1948, Nov. 2019.

HUFFMYER, J. L.; LITTLEWOOD, K.E.; NEMERGUT, E. C. Perioperative Management of the Adult with Cystic Fibrosis. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v. 109, n. 6, p. 1949-1961, Dec. 2009. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b845d0>

JACKSON, A.D.; GOSS, C. H. Epidemiology of CF: How registries can be used to advance our understanding of the CF population. **Journal of cystic fibrosis**, Amsterdam, v. 17, n. 3, p.297-305, May. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.013>

JOHNSON, B. et al. Does distance to a cystic fibrosis center impact health outcomes? **Pediatric pulmonology**, New York, v. 53, n. 3, p. 284-292, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1002/ppul.23940>

JOHNSON, C. et al. Factors Influencing Outcomes in Cystic Fibrosis. **Chest**, Park Ridge, v. 123, n. 1, p.20-27, Jan. 2003. <https://doi.org/10.1378/chest.123.1.20>

KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. : genetic analysis. **Science**, Washington, v. 245, n. 4922, p. 1073-1080, Sep. 1989. <https://doi.org/10.1126/science.2570460>

KHALILZADEH, S. et al. Reappraisal of Frequency of Common Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutations in Iranian Cystic Fibrosis Patients. **Tanaffos**, [s.l.], v. 17, n.2, p. 73 - 81, Feb. 2018.

KOPP, B.T. et al. Secondhand smoke alters arachidonic acid metabolism and inflammation in infants and children with cystic fibrosis. **Thorax**, London, v. 74, n. 3, p. 237-246, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211845>

KNOWLES, M.; GATZY, J.; BOUCHER, R. Increased Bioelectric Potential Difference across Respiratory Epithelia in Cystic Fibrosis. **New England journal of medicine**, Boston, v. 305, n. 25, p. 1489-1495, Dec. 1981. <https://doi.org/10.1056/NEJM198112173052502>

KREINDLER, J. L. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. **Pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 125, n. 2, p. 219-229, Feb. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.006>

LOPES-PACHECO, M. CFTR Modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. **Frontiers in pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 275, p. 1-20, Sep. 2016. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>

LUCARELLI, M. et al. A Genotypic-Oriented View of CFTR Genetics Highlights Specific Mutational Patterns Underlying Clinical Macrocategories of Cystic Fibrosis. **Molecular medicine**, New York, v. 21, n. 1, p.257-275, Jan. 2015. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00229>

MAYER-HAMBLETT, N.; BOYLE, M.; VANDEVANTER, D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. **Thorax**, London, v. 71, n. 5, p.454-461, Feb. 2016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208123>

MIDDLETON, P. G. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. **New England journal of medicine**, Boston, v. 381, n. 19, p. 1809-1819, Nov. 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>

NI, I.; JI, C.; VIJ, N. Second-Hand Cigarette Smoke Impairs Bacterial Phagocytosis in Macrophages by Modulating CFTR Dependent Lipid-Rafts. **Plos one**, San Francisco, v. 10, n. 3, p. 1-16, Mar. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121200>

OATES, G.R.; SCHECHTER, M.S. Socioeconomic status and health outcomes: cystic fibrosis as a model. **Expert review of respiratory medicine**, London, v. 10, n. 9, p. 967-977, Jun. 2016. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1196140>

ONG, T. Socioeconomic Status, Smoke Exposure, and Health Outcomes in Young Children With Cystic Fibrosis. **Pediatrics**, Evanston, v. 139, n. 2, p. 1-11, Jan. 2017. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2730>

O'SULLIVAN, B. P; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. **Lancet**, London, v. 373, n. 9678, p. 1891-1904, May 2009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)

PSOTER, K. J. et al. Association of meteorological and geographical factors and risk of initial *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young children with cystic fibrosis. **Epidemiology and infection**, Cambridge, v. 144, n. 5, p. 1075-1083, Oct. 2015. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002411>

QUINTON, P.M.; BIJMAN, J. Higher Bioelectric Potentials Due to Decreased Chloride Absorption in the Sweat Glands of Patients with Cystic Fibrosis. **New England journal of medicine**, Boston, v. 308, n. 20, p. 1185-1189, May 1983. <https://doi.org/10.1056/NEJM198305193082002>

QUINTON, P.M. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. **Physiological reviews**, Bethesda, v. 79, n. 1, p.3-22, Jan. 1999. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.S3>

RIDLEY, K.; CONDREN, M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: the first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. **The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 192-197, Apr. 2020. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192>

RIORDAN, J.R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, Washington, v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, Sep. 1989. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>

ROGAN, M.P.; STOLTZ, D.A.; HORNICK, D. B. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Intracellular Processing, Trafficking, and Opportunities for Mutation-Specific Treatment. **Chest**, Park Ridge, v. 139, n. 6, p. 1480-1490, Jun. 2011. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2077>

ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. **Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 132, n. 4, p.589-595, Apr. 1998. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70344-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70344-0)

ROWE, S. M. et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. **New England journal of medicine**, Boston, v. 377, n. 21, p. 2024-2035, Nov. 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal709847>

ROWNTREE, R.; HARRIS, A. DNA polymorphisms in potential regulatory elements of the CFTR gene alter transcription factor binding. **Human genetics**, Berlin, v. 111, n. 1, p. 66-74, Jul. 2002. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0737-z>

RYUJIN, D.T. et al. Oxygen saturation in adult cystic fibrosis patients during exercise at high altitude. **Pediatric Pulmonology**, New York, v. 32, n. 6, p. 437-441, Dec. 2001. <https://doi.org/10.1002/ppul.1155>

SANDERS, D.B.; FINK, A.K. Background and Epidemiology. **Pediatric clinics of North America**, Philadelphia, v. 63, n. 4, p.567-584, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.001>

SCHECHTER, M. S. Nongenetic influences on cystic fibrosis outcomes. **Current opinion in pulmonary medicine**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 448-454, nov. 2011. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834ba899>

SOSNAY, P. R.; RARAIGH, K. S.; GIBSON, R.L. Molecular Genetics of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. **Pediatric clinics of North America**, Philadelphia, v. 63, n. 4, p.585-598, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.002>

SPOONHOWER, K. A.; DAVIS, P. B. Epidemiology of Cystic Fibrosis. **Clinics in chest medicine**, Philadelphia, v. 37, n. 1, p.1-8, Mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>

STUTTS, M. J.; ROSSIER, B. C.; BOUCHER, R. C. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Inverts Protein Kinase A-mediated Regulation of Epithelial Sodium Channel Single Channel Kinetics. **Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 272, n. 22, p. 14037-14040, May 1997. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.22.14037>

SZCZESNIAK, R. et al. Influences of environmental exposures on individuals living with cystic fibrosis. **Expert review of respiratory medicine**, London, v. 14, n. 7, p. 737-748, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1753507>

TAYLOR-COUSAR, J. L. et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. **New England journal of medicine**, Boston, v. 377, n. 21, p. 2013-2023, Nov. 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709846>

TERLIZZI, V. et al. Genotype–phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. **Journal of medical genetics**, London, v. 54, n. 4, p. 224-235, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103985>

TSUI, L. C. Molecular genetics of cystic fibrosis. **Advances in experimental medicine and biology**, New York, v. 290, p. 9-17, 1991.

VANKEERBERGHEN, A.; CUPPENS, H.; CASSIMAN, J. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. : an intriguing protein with pleiotropic functions. **Journal of cystic fibrosis**, Amsterdam, v. 1, n. 1, p. 13-29, Mar. 2002. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(01\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(01)00003-0)

WAINWRIGHT, B. J. et al. Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen–q22. **Nature**, London, v. 318, n. 6044, p. 384-385, Nov. 1985. <https://doi.org/10.1038/318384a0>

WAINWRIGHT, C. E. et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. **New England journal of medicine**, Boston, v. 373, n. 3, p.220-231, Jul. 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>

WARRIER, R. et al. The role of geographical location and climate on recurrent *Pseudomonas* infection in young children with Cystic Fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*, Amsterdam, v. 18, n. 6, p. 817-822, Nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.013>

WELSH, M. J.; SMITH, A. E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*, Cambridge, v. 73, n. 7, p.1251-1254, Jul. 1993. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90353-r. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90353-R](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90353-R)

World Health Organization and International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association - Implementation of cystic fibrosis services in developing countries: memorandum from a joint WHO/ICF (M)A meeting. **Bulletin of the World Health Organization**. v. 75, n.1, p.1-10, 1997.

YANKASKAS, J. R. et al. Cystic Fibrosis Adult Care. *Chest*, Park Ridge, v. 125, n. 1, p.1-39, Jan. 2004. https://doi.org/10.1378/chest.125.1_suppl.1S

ZIELENSKI, J.; TSUI, L. Cystic Fibrosis: genotypic and phenotypic variations. : Genotypic and Phenotypic Variations. **Annual review of genetics**, Palo Alto, v. 29, n. 1, p. 777-807, Dec. 1995. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.29.120195.004021>

ZIELENSKI, J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. **Respiration**, Basel, v. 67, n. 2, p.117-133, Apr. 2000. <https://doi.org/10.1159/000029497>

ZIELENSKI, J. et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. **Genomics**, San Diego, v. 10, n. 1, p. 214-228, May 1991. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90503-7](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90503-7)

Sintomatologia – Pneumo na última consulta: () Assintomático () Sintomático habitual () Sintomático exarcebado leve () Sintomático exarcebado moderado () Sintomático exarcebado grave
DPOC: () Sim () Não Hemoptise: () Sim () Não Pneumotórax: () Sim () Não
Sinusite: () Sim () Não Pólipos nasais: () Sim () Não
Dados da espirometria (último valor): VFE1: _____ CVF: _____
 CVF/VEF1: _____

Manifestações gastrointestinais:

Histórico de Íleo meconial: () Sim () Não Insuficiência pancreática (verificar o uso de creon): () Sim () Não
Síndrome da obstrução intestinal distal: () Sim () Não
Prolapso retal: () Sim () Não Esteatose hepática: () Sim () Não Cirrose: () Sim () Não
Fibrose biliar: () Sim () Não
Dados para análise do estado nutricional (últimos dados analisados): Idade: _____
 Peso: _____ Altura: _____ Perímetro cefálico: _____ IMC: _____

Manifestações renais, endócrinas e outras:

Calculo renal: () Sim () Não Diabetes: () Sim () Não
Alcalose metabólica por desidratação hipoclorêmica: () Sim () Não
Puberdade tardia: () Sim () Não Ausência bilateral congênita do ducto deferente: () Sim () Não
Osteoartrite hipertrófica: () Sim () Não Osteoporose: () Sim () Não

Medicamentos em uso: () Enzima pancreática (EX.: Creon) () Antibiótico (EX.: tobramicina, amoxicilina, azitromicina), qual (is): _____ () Glicocorticoesteroide inalatório (EX.: BUSONID) () Mucolíticos (EX.: PULMOZYME= alfa dornase) () Broncodilatadores corticosteróides (EX.: SERETIDE)
 () Antiulcerosos (EX.: Omeprazol, Ranitidina) () Suplemento multivitamínico e mineral (EX.: DEKAS Plus, AquADEKs)
 () Ácido Ursodesoxicólico - ácido biliar (EX.: Ursacol) () Outros:

Fisioterapia:

Realizou: () Sim () Não
Se sim, quantas vezes por semana: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7
Realiza exercícios respiratórios em casa: () Sim () Não
Se sim, quantas vezes por semana: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7
Realiza atividades físicas: () Sim () Não
Se sim, quantas vezes por semana: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7
Se sim, qual (is): () Vôlei () Futebol () Natação () Musculação () Corrida () Outros

Teve alguma internação no último ano: () Não () Sim, quantas: _____

7. ANEXO

Escore de Shwachman - Kulczycki

Pontuação	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
25	Atividade normal plena; joga bola; vai a escola regularmente etc	Normal; sem tosse; Frequência cardíaca e Frequência respiratória normais; pulmões limpos; boa postura	Mantém peso e altura acima do percentil 25; fezes bem formadas – quase normais; bom tônus e massa muscular	Campos pulmonares limpos
20	Falta resistência e cansa ao final do dia; boa frequência escolar	Frequência cardíaca e Frequência respiratória normais em repouso; tosse rara ou “pigarro”; mínimo enfisema; pulmões limpos; sem braqueteamento	Peso e altura aproximadamente no percentil de 15 a 20; fezes levemente anormais; tônus e massa muscular satisfatórios	Mínimas marcas de acentuação broncovascular; enfisema primário
15	Descansa voluntariamente durante o dia; cansa facilmente após exercício; frequência escolar satisfatória	Tosse ocasional, ao levantar pela manhã; frequência respiratória levemente elevada; enfisema suave; MV rude; roncocalizados raramente; braqueteamento precoce	Peso e altura acima do percentil 3; fezes usualmente anormais, volumosas e pobremente formadas; tônus pobre e massa muscular reduzida; pouca distensão abdominal (se tiver)	Enfisema leve, sinais de atelectasias; marcas de aumento broncovascular
10	Professor particular; repousa muito; dispneia após caminhada curta	Tosse frequente, usualmente produtiva; retração torácica; enfisema moderado; deformidade torácica; roncocalizados usualmente presentes; braqueteamento 2 a 3 +	Peso e altura abaixo do percentil 3; fezes pouco formadas, volumosas, gordurosas; músculo fraco e massa reduzida; distensão abdominal leve/moderada	Enfisema moderado; áreas de atelectasias difusas com áreas de infecção sobrepostas; bronquiectasias mínimas
05	Ortopneia; confinado a cama ou cadeira	Tosse grave paroxística, taquipneia e taquicardia; alteração pulmonar extensa; sinais de falência cardíaca direita; braqueteamento 3 a 4 +	Marcada má – nutrição; protuberância abdominal abundante; fezes frequentes, volumosas, gordurosas e mau cheirosas; prolapso retal	Extensivas alterações com fenômeno pulmonar obstrutivo e infecção; atelectasias lobares e bronquiectasias
Classificação			Pontos	

Grave	<40
Moderado	55-41
Leve	70-56
Bom	85-71
Excelente	100-86

Elaborada a partir do artigo original de SHWACHMAN; KULCZYCKI, 1958