

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

MARIA CLARA PONTELLO BARBOSA LIMA

**VARIAÇÕES FENOTÍPICAS EM QUATRO IRMÃOS COM FIBROSE CÍSTICA
COM AS MUTAÇÕES R1162X E S4X NO GENE CFTR: DISCUSSÃO CLÍNICA DE
UMA SÉRIE DE CASOS**

UBERLÂNDIA

2026

MARIA CLARA PONTELLO BARBOSA LIMA

**VARIAÇÕES FENOTÍPICAS EM QUATRO IRMÃOS COM FIBROSE CÍSTICA
COM AS MUTAÇÕES R1162X E S4X NO GENE CFTR: DISCUSSÃO CLÍNICA DE
UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Pediatra.

Orientadora: Profa. Dra. Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende

UBERLÂNDIA

2026

MARIA CLARA PONTELLO BARBOSA LIMA

**VARIAÇÕES FENOTÍPICAS EM QUATRO IRMÃOS COM FIBROSE CÍSTICA
COM AS MUTAÇÕES R1162X E S4X NO GENE CFTR: DISCUSSÃO CLÍNICA DE
UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Programa de Residência Médica da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para a obtenção do título de Pediatra.

Área de concentração: Pediatria

Uberlândia, 26 de janeiro de 2026

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Uberlândia/Hospital das Clínicas- UFU

Prof. Me. Marina Melo Gonçalves
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Uberlândia/Hospital das Clínicas- UFU

Prof. Dra. Maria Bernadete Jeha Araújo
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Uberlândia/Hospital das Clínicas- UFU

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, por ter me sustentado em cada etapa desta caminhada e por ter me permitido chegar até aqui com saúde, perseverança e propósito.

Ao meu noivo, Lucas, meu mais sincero agradecimento por todo o amor, paciência, incentivo e apoio incondicional ao longo dessa trajetória. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos de cansaço, de dúvidas e de conquistas, tornando essa jornada mais leve e possível. Sua presença foi fundamental para que eu seguisse em frente.

À minha mãe, Miriam, que sempre foi meu alicerce, minha maior incentivadora e exemplo de força e dedicação. Obrigada por nunca medir esforços para que eu pudesse realizar meus sonhos, por todo o apoio emocional, pelas palavras de conforto nos dias difíceis e por acreditar em mim até quando eu mesma duvidei.

Aos meus pacientes e suas famílias, minha profunda gratidão por confiarem em mim e por me permitirem aprender, crescer e me tornar uma médica melhor a cada dia. Cada história, cada desafio e cada conquista compartilhada foram essenciais para a minha formação profissional e humana.

A todos os professores, preceptores e chefes, agradeço pela transmissão de conhecimento, pela dedicação ao ensino, pelas orientações, pela paciência e pelo exemplo de ética e compromisso com a medicina. Levo comigo não apenas os ensinamentos técnicos, mas também os valores que moldaram minha prática como pediatra.

Por fim, agradeço aos meus colegas de residência pelo apoio, suporte e amizade durante toda essa trajetória. Esta etapa se encerra, mas levo comigo cada aprendizado, cada desafio superado e a certeza de que nada disso teria sido possível sem o apoio das pessoas que caminharam comigo até aqui.

RESUMO

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva multissistêmica causada por mutações no gene *CFTR*, associada a comprometimento respiratório crônico, infecções recorrentes e insuficiência pancreática exócrina, com expressiva variabilidade fenotípica entre indivíduos. O objetivo deste estudo foi descrever e comparar a apresentação clínica, evolução nutricional, exacerbações e função pulmonar em quatro irmãos com FC portadores das mutações raras *nonsense* R1162X e S4X no gene *CFTR*. Trata-se de um estudo observacional descritivo, do tipo relato de caso, baseado em dados obtidos de prontuário eletrônico de serviço terciário, incluindo informações clínicas, laboratoriais, antropométricas, terapêuticas e espirométricas. Os resultados demonstraram que, apesar da homogeneidade genotípica e do contexto familiar semelhante, houve importante variabilidade clínica entre os casos, especialmente quanto ao estado nutricional, frequência de internações e evolução da função pulmonar. Todos apresentaram insuficiência pancreática exócrina e colonização bacteriana recorrente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, porém as pacientes do sexo feminino exibiram maior comprometimento nutricional, maior instabilidade clínica e pior evolução funcional em comparação aos pacientes do sexo masculino. Observou-se ainda uso de modulador de *CFTR* (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) em uma das pacientes por decisão familiar, sem evidência consolidada para esse genótipo específico, reforçando a necessidade de acompanhamento rigoroso e de estudos sobre terapias em mutações raras. Conclui-se que fatores além do genótipo, possivelmente relacionados ao sexo biológico e à interação infecção-inflamação-nutrição, podem influenciar significativamente a expressão clínica da FC, ressaltando a importância de abordagem individualizada.

Palavras-chave: fibrose cística; *CFTR*; mutação R1162X; mutação S4X; variabilidade fenotípica.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a multisystem autosomal recessive genetic disorder caused by pathogenic variants in the *CFTR* gene, commonly associated with chronic respiratory disease, recurrent infections, and exocrine pancreatic insufficiency, with marked phenotypic variability across individuals. This study aimed to describe and compare clinical presentation, nutritional outcomes, exacerbations, and pulmonary function in four siblings with cystic fibrosis carrying the rare *nonsense* *CFTR* variants R1162X and S4X. This is a descriptive observational case report based on data extracted from electronic medical records at a tertiary referral center, including clinical, laboratory, anthropometric, treatment-related, and spirometric parameters. Results showed that, despite shared genotype and similar family/environmental background, there was substantial clinical variability, particularly regarding nutritional status, hospitalization frequency, and lung function trajectory. All patients presented exocrine pancreatic insufficiency and recurrent airway colonization with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*; however, female patients showed poorer nutritional status, greater clinical instability, and worse pulmonary function evolution when compared with male patients. Additionally, one female patient used a *CFTR* modulator therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) by family decision, although robust evidence for this specific genotype is lacking, highlighting the need for careful monitoring and further research on rare mutations. In conclusion, factors beyond genotype—potentially related to biological sex and the infection–inflammation–nutrition interplay—may significantly influence cystic fibrosis expression, supporting an individualized management approach.

Keywords: cystic fibrosis; *CFTR*; R1162X mutation; S4X mutation; phenotypic variability.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Tipos de mutações de fibrose cística..... | 12 |
| Figura 2 - Comparativo IMC dos 4 pacientes em 2024 e 2025 | 16 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Dados demográficos, diagnóstico e genética de quatro paciente com FC..... | 16 |
| Tabela 2 - Manifestações clínicas, internações e tratamento em 2024 e 2025 | 18 |
| Tabela 3 - Avaliação nutricional e suplementação em outubro de 2025..... | 18 |
| Tabela 4 - Parâmetros espirométricos (%) pré e pós broncodilatador em 2024/2023 | 19 |
| Tabela 5 - Parâmetros espirométricos (%) pré e pós broncodilatador em 2025 | 19 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|------------|---------------------------------------------------------------|
| AMPc | Adenosina monofosfato cíclico |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CFTR | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator |
| COREME | Comissão de Residência Médica |
| FC | Fibrose cística |
| FEF 25–75% | Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital |
| FEV1 | Volume expiratório forçado no primeiro segundo |
| FVC | Capacidade vital forçada (Forced Vital Capacity) |
| GTT | Gastrostomia |
| HC-UFU | Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia |
| IMC | Índice de massa corporal |
| LGPD | Lei Geral de Proteção de Dados |
| RI | Resistência insulínica |
| TDAH | Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade |
| UFU | Universidade Federal de Uberlândia |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 1.1 | OBJETIVO..... | 14 |
| 1.1.1 | Geral..... | 14 |
| 1.1.2 | Específicos | 14 |
| 2 | METODOLOGIA..... | 15 |
| 2.1 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 15 |
| 2.2 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 15 |
| 3 | RESULTADOS..... | 16 |
| 4 | DISCUSSAO CLINICA | 20 |
| 5 | CONCLUSAO..... | 25 |
| | REFERÊNCIAS..... | 26 |

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva multissistêmica causada por mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), localizado no cromossomo 7. O gene codifica uma proteína de membrana que atua como canal de íons cloreto regulado por Adenosina monofosfato cíclico (AMPc), essencial para a manutenção da hidratação e viscosidade adequadas das secreções epiteliais (Chen; Shen; Zheng, 2021; Meneses, 2024). A disfunção dessa proteína leva ao transporte anormal de cloreto e sódio através das superfícies epiteliais, resultando em secreções espessas e viscosas, que comprometem principalmente o trato respiratório, o pâncreas, o sistema hepatobiliar, o trato gastrointestinal e o reprodutivo (Jia; Taylor-Cousar, 2023).

Trata-se da doença genética autossômica recessiva mais comum entre indivíduos de ascendência europeia, com incidência variando entre 1:2.000 a 1:3.000 nascidos vivos em populações caucasianas, embora também ocorra em outras etnias, com prevalência menor (Jia; Taylor-Cousar, 2023). Estima-se que existam atualmente mais de 100.000 pessoas vivendo com FC no mundo, número que vem aumentando em função do rastreio neonatal e da maior sobrevida dos pacientes (CFF, s.d.; NHLBI, 2024).

O diagnóstico da FC é iniciado pela triagem neonatal (teste do pezinho), que identifica recém-nascidos com risco de apresentar a doença, mas a confirmação diagnóstica é feita pelo teste do suor — que mede a concentração de cloreto no suor — considerado o padrão-ouro; atualmente, a análise genética para identificar mutações no gene *CFTR* tem papel importante na elucidação de casos duvidosos e no refinamento do diagnóstico (Athanazio, 2017).

A FC manifesta-se com ampla variabilidade fenotípica mesmo entre indivíduos com o mesmo genótipo. Essa heterogeneidade decorre não apenas do tipo de mutação no gene CFTR (Figura 1), mas também de fatores epigenéticos e ambientais. As manifestações respiratórias são as mais características, incluindo tosse produtiva crônica, bronquiectasias e infecções recorrentes por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, que contribuem para a inflamação persistente e destruição progressiva do tecido pulmonar (Chen; Shen; Zheng, 2021; Fernandes, 2021). No pâncreas, a obstrução dos ductos por muco espesso leva à insuficiência pancreática exócrina e, em longo prazo, ao desenvolvimento de diabetes relacionado à FC (Jia; Taylor-Cousar, 2023).

Mais de 2.000 mutações diferentes no gene CFTR já foram identificadas, classificadas em seis classes funcionais conforme o tipo de defeito molecular conforme Figura 1 (Jia; Taylor-Cousar, 2023; Chen; Shen; Zheng, 2021).

Classe I: mutações *nonsense* ou *frameshift* que causam parada precoce da tradução, impedindo a produção da proteína CFTR (ex.: G542X, W1282X).

Classe II: defeito de processamento e tráfego intracelular da proteína, com acúmulo no retículo endoplasmático (ex.: F508del).

Classe III: mutações de regulação (“*gating*”), que afetam a abertura do canal (ex.: G551D).

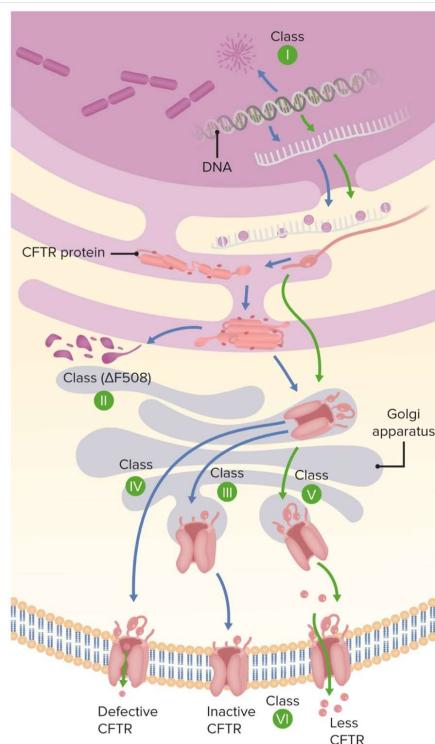
Classe IV: condução reduzida de íons.

Classe V: menor produção da proteína funcional.

Classe VI: instabilidade da proteína na membrana celular.

As mutações das classes I a III geralmente cursam com fenótipo mais grave, incluindo insuficiência pancreática e comprometimento pulmonar precoce (Jia; Taylor-Cousar, 2023).

Figura 1 - Tipos de mutações de fibrose cística



Fonte: Imagem ilustrativa dos tipos de mutações no gene *CFTR* relevantes para a fibrose quística. Disponível em: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/fibrose-quistica/>. Acesso em: 08 jan. 2026. (Figura adaptada de Lecturio, 2023)

A mutação R1162X (c.3484C>T) e a S4X (c.11C>A) são exemplos de mutações do tipo *nonsense*, que introduzem um códon de parada precoce e impedem a produção completa da proteína CFTR funcional. Ambas se enquadram na classe I de mutações, estando associadas

à ausência de proteína na membrana apical e, portanto, a quadros clínicos graves, frequentemente com insuficiência pancreática e doença pulmonar avançada (Chen; Shen; Zheng, 2021). Essas mutações são relativamente raras e pouco descritas na literatura, o que dificulta o estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo robustas e limita a aplicabilidade das terapias moduladoras atualmente disponíveis, que não demonstram eficácia significativa em mutações *nonsense* (Jia; Taylor-Cousar, 2023).

Diante da escassez de dados clínicos e moleculares sobre mutações raras como R1162X e S4X, estudos descritivos e relatos de caso têm papel fundamental para ampliar o conhecimento sobre as variações fenotípicas associadas ao mesmo genótipo. A análise detalhada de irmãos portadores das mesmas mutações oferece uma oportunidade única para compreender a influência de fatores genéticos modificadores e ambientais sobre a expressão clínica da doença. Assim, o presente trabalho contribui para o entendimento da heterogeneidade fenotípica da fibrose cística e reforça a necessidade de investigação genética ampliada e personalizada no manejo desses pacientes (Chen; Shen; Zheng, 2021; Jia; Taylor-Cousar, 2023).

Diferenças de gravidade clínica entre os sexos já foram observadas. Estudos apontam que mulheres com FC tendem a apresentar pior prognóstico e maior taxa de exacerbações respiratórias, possivelmente devido a influências hormonais — como o estrogênio, que pode modificar a viscosidade do muco e a resposta inflamatória pulmonar — além de fatores imunológicos e diferenças na colonização bacteriana (Jia; Taylor-Cousar, 2023; Meneses, 2024).

Nos últimos anos, a ampliação dos programas de triagem neonatal e o acesso à testagem genética permitiram o diagnóstico em regiões antes subestimadas, como Ásia, África e América Latina (Jia; Taylor-Cousar, 2023; Savant, 2025). O aumento da expectativa de vida, atualmente em torno de 47 anos nos Estados Unidos, reflete o avanço no manejo clínico e, sobretudo, o desenvolvimento de terapias moduladoras específicas (Chen; Shen; Zheng, 2021).

As terapias moduladoras da proteína CFTR revolucionaram o tratamento da doença, atuando sobre defeitos moleculares específicos (Allen, 2023). Entre elas, destacam-se os potenciadores (como o ivacaftor), que melhoram a abertura do canal em mutações de classes III e IV, e os corretores (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor), que promovem o dobramento e o tráfego adequados da proteína F508del, ou seja, direcionadas para mutações específicas (Jia; Taylor-Cousar, 2023; Anwar, 2024; Zaher, 2021). Outras abordagens em desenvolvimento incluem agentes de “*read-through*”, voltados a mutações *nonsense*, capazes de suprimir códons de parada prematuros e restaurar parcialmente a síntese proteica (Jia; Taylor-Cousar, 2023).

1.1 OBJETIVO

1.1.1 Geral

Descrever e discutir um caso de recorrência familiar das mutações R1162X e S4X no gene CFTR.

1.1.2 Específicos

- Descrever e comparar a apresentação clínica da FC nas mutações R1162X e S4X no gene CFTR.
- Descrever exacerbações e estado nutricional em pacientes com as mutações R1162X e S4X no gene CFTR.
- Descrever a evolução clínica e laboratorial em pacientes com as mutações R1162X e S4X no gene CFTR.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma discussão clínica do projeto piloto de uma série de casos com uso exclusivo de dados do prontuário eletrônico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

A equipe de pesquisa se comprometeu a garantir a confidencialidade e segurança dos dados obtidos conforme prevista pela Lei Geral de Proteção de Dados a partir da assinatura da Declaração de confidencialidade Projeto de Pesquisa. O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), conforme as resoluções N° 466, de 12 de dezembro de 2012 e N° 510 de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde e aguarda próxima abertura do CEP para avaliação e análise de aceite. A realização do projeto será realizada mediante assinatura de TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido) após aprovação do CEP.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com FC e as mutações R1162X e S4X no gene CFTR na mesma família (irmãos).

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Qualquer outro paciente com FC, fora da família estudada e com outra mutação.

3 RESULTADOS

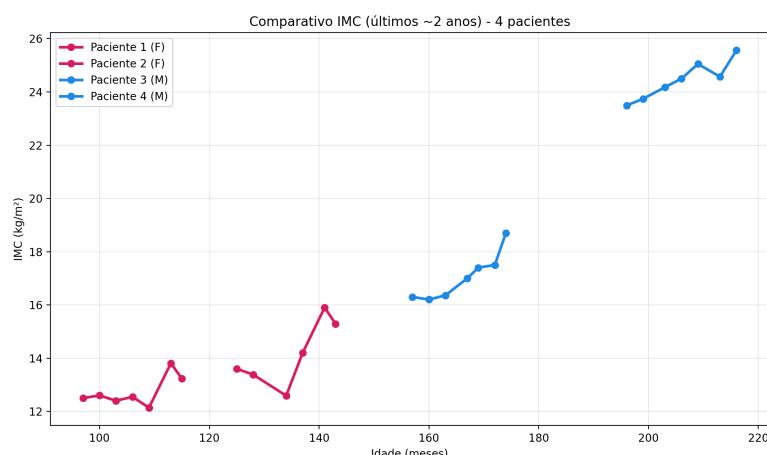
Este trabalho trata-se da discussão clínica de quatro irmãos com FC com a mesma mutação, filhos de pais não consanguíneos. Em tabela 1, nota-se que todos os pacientes tiveram diagnóstico confirmado por teste do pezinho positivo e valores elevados de cloro no suor, variando de aproximadamente 76 a 105 mmol/L, compatíveis com FC clássica. Em todos os casos foi identificada a mesma mutação genética, R1162X associada à S4X, mutações do tipo *nonsense* geralmente relacionadas a formas mais graves da doença. As idades variam de 9 a 18 anos, sendo dois pacientes do sexo feminino e dois do sexo masculino, o que possibilita observar a progressão clínica desde a infância até o final da adolescência.

Tabela 1 - Dados demográficos, diagnóstico e genética de quatro paciente com FC

| Paciente | Idade (anos) | Sexo | Teste do Pezinho | Cloro no Suor (mmol/L) | Mutação e gene |
|----------|--------------|-----------|------------------|------------------------|----------------|
| 1 | 9 | Feminino | Sim | 81 | R1162X / S4X |
| 2 | 12 | Feminino | Sim | 105 | R1162X / S4X |
| 3 | 14 | Masculino | Sim | 97 | R1162X / S4X |
| 4 | 18 | Masculino | Sim | 76,35 | R1162X / S4X |

Fonte: autoral, 2026.

Figura 2 - Comparativo IMC dos 4 pacientes em 2024 e 2025



Fonte: autoral, 2026.

Do ponto de vista das manifestações gastrointestinais, conforme observado nas tabelas 2 e 3, todos os pacientes apresentam insuficiência pancreática exócrina, com necessidade contínua de reposição enzimática com pancrelipase, em doses ajustadas conforme idade, peso e estado nutricional. O primeiro paciente, uma criança do sexo feminino de 9 anos, apresenta histórico de comprometimento nutricional, com oscilações de peso e índice de massa corporal muito reduzido, caracterizando desnutrição grave. Foi instalada gastrostomia (GTT) em julho de 2022 e a adoção de dieta polimérica hiperproteica e hipercalórica. O segundo paciente, do sexo feminino e com 12 anos, também apresenta baixo Índice de massa corporal (IMC), utilizando suplementação nutricional oral. O terceiro paciente, um adolescente do sexo masculino de 14 anos, apresenta IMC adequado para a idade, enquanto o quarto paciente, de 18 anos, exibe estado nutricional satisfatório, com IMC dentro da normalidade alta.

Em relação às manifestações pulmonares, todos os pacientes apresentam sintomas respiratório persistentes. Conforme tabela 2, o histórico de internações é observado. A primeira paciente teve múltiplas internações em 2 anos (2024 e 2025) distribuídas entre março de 2024, abril de 2024 e junho de 2025. O segundo paciente também apresentou internações em março de 2024, janeiro de 2025 e junho de 2025. O terceiro paciente teve registro de internação em março de 2025, enquanto o quarto paciente não apresentou internações no período analisado, indicando melhor controle clínico da doença.

Conforme tabela 2, a colonização bacteriana é semelhante entre todos os pacientes, com presença de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Nenhum dos pacientes faz uso de oxigenoterapia domiciliar. Quanto ao uso de dispositivos, apenas o primeiro paciente utiliza GTT.

O tratamento medicamentoso dos pacientes, conforme tabela 2, é relativamente uniforme, incluindo reposição enzimática, solução salina hipertônica associada a broncodilatador, dornase alfa (Pulmozyme), antibiótico inalatório com tobramicina, suplementação de vitaminas lipossolúveis (Dekas) e terapia inalatória com corticosteroide e broncodilatador de longa duração. Alguns pacientes utilizam azitromicina em esquema intermitente e as pacientes do sexo feminino fazem uso do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) desde julho/25, segundo relato da cuidadora (sem prescrição da equipe).

Tabela 2 - Manifestações clínicas, internações e tratamento em 2024 e 2025

| Pacientes | Manifestações trato gastrointestinal | Manifestações pulmonares | Internações | Comorbidades | Colonização via aérea | O ₂ | Dispositivos | Medicações |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|---------------------------|----------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Insuficiência pancreática | Tosse crônica | março/24; abril/24; junho/25 | Não | S. aureus / P. aeruginosa | Não | GTT | Creon; Salina+Salbutamol; Dekas; Pulmozyme; Tobramicina; Seretide; Trikafta |
| 2 | Insuficiência pancreática | Tosse crônica | março/24; janeiro/25 ; junho/25 | Não | S. aureus / P. aeruginosa | Não | Não | Creon; Salina+Salbutamol; Dekas; Pulmozyme; Tobramicina; Seretide; Azitromicina; Trikafta |
| 3 | Insuficiência pancreática | Tosse crônica | março/25 | TDAH; RI | S. aureus / P. aeruginosa | Não | Não | Creon; Salina+Salbutamol; Dekas; Pulmozyme; Tobramicina; Ritalina |
| 4 | Insuficiência pancreática | Tosse crônica | Nenhuma | Não | S. aureus / P. aeruginosa | Não | Não | Creon; Salina+Salbutamol; Dekas; Pulmozyme; Tobramicina; Seretide; Azitromicina |

Fonte: autoral, 2026.

Tabela 3 - Avaliação nutricional e suplementação em outubro de 2025

| Paciente | Peso (kg) | Estatura (cm) | IMC | Estado Nutricional | Suplemento |
|----------|-----------|---------------|-------|--------------------|------------------------------------|
| 1 | 24,85 | 137,5 | 13,23 | Desnutrição grave | Dieta hipercalórica + gastrostomia |
| 2 | 33,5 | 148,8 | 15,29 | Baixo IMC | Nutrienteral |
| 3 | 44,5 | 155 | 18,69 | Adequado | Não |
| 4 | 69,6 | 165 | 24,59 | Adequado | Não |

Fonte: autoral, 2026.

A função pulmonar dos pacientes é observada nas tabelas 4 e 5 pelos dados da espirometria em diferentes momentos. Nas tabelas 4 e 5, nota-se que na primeiro paciente, observam-se inicialmente valores moderadamente reduzidos de capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo, com discreta melhora em avaliação subsequente, seguidas posteriormente por queda significativa em todos os parâmetros, incluindo importante redução do fluxo expiratório médio, sugerindo piora obstrutiva. O segundo paciente apresenta inicialmente valores baixos de função pulmonar, com melhora expressiva em avaliação posterior. O terceiro paciente demonstra parâmetros espirométricos relativamente estáveis, com valores próximos ao previsto, enquanto o quarto paciente apresenta os melhores resultados funcionais da amostra, com valores de Capacidade vital forçada (FVC) e Volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) próximos ou acima do esperado para idade e estatura, refletindo bom controle da doença pulmonar.

Tabela 4 - Parâmetros espirométricos (%) pré e pós broncodilatador em 2024/2023

| Paciente | FVC | FEV1 | FEV1/FVC | FEF 25–75 |
|----------|---------|--------|----------|-----------|
| 1 | 75/79 | 62/67 | 83/85 | 43/54 |
| 2 | 71/51 | 52/42 | 74/81 | 26 / - |
| 3 | - | - | - | - |
| 4 | 114/108 | 99/107 | 88/100 | 71/117 |

Fonte: autoral, 2026.

Tabela 5 - Parâmetros espirométricos (%) pré e pós broncodilatador em 2025

| Paciente | FVC | FEV1 | FEV1/FVC | FEF 25–75 |
|----------|-------|-------|----------|-----------|
| 1 | 85/78 | 74/61 | 84/78 | 49/21 |
| 2 | 84/88 | 68/74 | 81/83 | 42/57 |
| 3 | 85/97 | 71/74 | 82/74 | 47/54 |
| 4 | - | - | - | - |

Fonte: autoral, 2026.

No que se refere às comorbidades, apenas o terceiro paciente apresenta diagnósticos adicionais, incluindo transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e resistência à insulina (RI).

4 DISCUSSAO CLINICA

A FC é uma doença genética autossômica recessiva multissistêmica causada por mutações no gene CFTR responsável pelo transporte de cloreto e sódio através do epitélio. A disfunção dessa proteína resulta em secreções espessas e viscosas, com comprometimento predominante dos sistemas respiratório e gastrointestinal, caracterizado por inflamação pulmonar crônica, infecções recorrentes e, frequentemente, insuficiência pancreática exócrina (NHLBI, 2024). O comprometimento é multisistêmico, como observado nos casos relatados.

O diagnóstico dos pacientes deste estudo foi precoce e ocorreu por meio de triagem neonatal positiva, sendo todos, confirmados pelo teste do suor, considerado padrão-ouro para o diagnóstico da FC. Valores de cloreto no suor ≥ 60 mmol/L são considerados diagnósticos, enquanto valores intermediários requerem investigação complementar com testes genéticos e avaliação clínica (ECFS, 2023; CFF, s.d.). Em Minas Gerais, o programa estadual de triagem neonatal foi um dos primeiros do país para triagem de FC, e tem sido progressivamente ampliado, com expansão recente do painel de doenças triadas, o que favorece o diagnóstico precoce e a instituição de tratamento em fases iniciais da doença (Minas Gerais, 2024; NUPAD/UFMG, 2025).

Este trabalho descreve uma série de casos de quatro irmãos, filhos de pais não consanguíneos, todos portadores das mesmas mutações no gene CFTR (R1162X e S4X). Em doenças autossômicas recessivas, quando ambos os pais são portadores assintomáticos, o risco de recorrência em cada gestação é de 25% para filhos afetados, 50% para portadores e 25% para não portadores (NHLBI, 2024).

As mutações R1162X e S4X são consideradas raras na população mundial. A R1162X é uma mutação *nonsense* de classe I descrita em baixa frequência em grandes coortes genéticas, enquanto a S4X é um códon de parada extremamente precoce, também com poucos relatos em séries populacionais, inclusive brasileiras (Barr *et al.*, 2025). A associação específica dessas duas mutações em irmãos é pouco descrita na literatura, o que confere relevância científica adicional a esta série de casos.

De modo geral, as tabelas 1-5 evidenciam que, apesar da homogeneidade genética, existe grande variabilidade clínica entre os pacientes, especialmente no estado nutricional, na frequência de internações e na função pulmonar. Todos compartilham o mesmo núcleo familiar, padrão socioeconômico semelhante, acompanhamento em serviço especializado e acesso equivalente às terapias farmacológicas, nutricionais e de suporte, o que permite uma análise

comparativa com minimização de vieses ambientais e de acesso ao tratamento. Chama atenção nessa avaliação, as pacientes do sexo feminino se mostrarem mais acometidas.

A literatura descreve que meninas e mulheres com FC tendem a apresentar piores desfechos clínicos quando comparadas aos indivíduos do sexo masculino, fenômeno conhecido como *gender gap* na FC. Estudos experimentais e clínicos sugerem que o estrogênio pode aumentar a virulência da *Pseudomonas aeruginosa*, favorecer a formação de biofilme e modular negativamente a resposta imune, contribuindo para maior inflamação pulmonar e maior número de exacerbações em mulheres com FC (Chotirmall *et al.*, 2012; Al-Zawity *et al.*, 2022; Jia; Taylor-Cousar, 2023). Esses mecanismos biológicos ajudam a explicar por que, mesmo em condições ambientais e terapêuticas semelhantes, as pacientes do sexo feminino podem apresentar pior evolução clínica.

Na tabela 2, nota-se no aspecto respiratório, todos os pacientes apresentem manifestações pulmonares crônicas e colonização bacteriana semelhante, com isolamento recorrente de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, patógenos classicamente associados à progressão da doença pulmonar na FC. A colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* está relacionada a maior inflamação das vias aéreas, maior frequência de exacerbações e declínio mais rápido da função pulmonar, justificando as estratégias de erradicação precoce e uso de antibióticos inalatórios preconizadas pelas diretrizes (Athanazio, 2023; Smyth *et al.*, 2014).

Outro ponto relevante diz respeito à função pulmonar avaliada por espirometria descritas nas tabelas 4 e 5. Embora todos os pacientes apresentem doença pulmonar crônica, os pacientes do sexo masculino demonstraram maior estabilidade e, em alguns parâmetros, melhora funcional ao longo do tempo, particularmente no Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF 25–75%), marcador sensível de comprometimento das vias aéreas distais. Em contrapartida, uma das pacientes do sexo feminino apresentou declínio acentuado de VEF1 e FEF 25–75% em avaliação recente, associado a maior número de internações no período analisado. Estudos prévios demonstram correlação direta entre pior estado nutricional e declínio acelerado da função pulmonar, reforçando a interdependência desses desfechos (Chen; Shen; Zheng, 2021; Neri *et al.*, 2022; Jia; Taylor-Cousar, 2023).

O estado nutricional é reconhecidamente um dos principais determinantes prognósticos na FC, estando diretamente associado à função pulmonar, à resposta imunológica e à sobrevida (Jia; Taylor-Cousar, 2023). Nesse contexto, chama atenção o fato de que, mesmo com estratégias nutricionais intensivas — incluindo dieta hipercalórica, suplementação enteral e, em um dos casos, GTT — as pacientes do sexo feminino mantiveram IMC persistentemente baixo

ou limítrofe ao longo do seguimento. Em contraste, os pacientes do sexo masculino apresentaram IMC progressivamente mais elevado e estável, com um dos pacientes alcançando valores compatíveis com sobre peso na adolescência tardia.

De acordo com tabela 3 e figura 1, observamos padrão nutricional diferentes entre os pacientes. As pacientes do sexo feminino apresentaram IMC persistentemente baixo ao longo do seguimento, apesar de intervenções nutricionais intensivas. A paciente 1, de 9 anos, apresentou IMC de 13,23 kg/m² em outubro de 2025, com histórico de dificuldade de ganho ponderal, necessidade de GTT desde julho de 2022 e variações de peso ao longo dos últimos dois anos, mesmo em uso de dieta polimérica hiperproteica e hipercalórica. A paciente 2, de 12 anos, apesar de IMC discretamente superior (15,29 kg/m²), também apresentou comprometimento nutricional significativo, necessitando de suplementação com dieta enteral (Nutrienteral). Em contraste, os pacientes do sexo masculino apresentaram evolução nutricional mais favorável. O paciente 3, de 14 anos, apresentou IMC de 18,69 kg/m², dentro de faixa considerada adequada para a idade, sem necessidade de suplementação nutricional específica. O paciente 4, de 18 anos, apresentou IMC de 24,59 kg/m², com evolução ponderal estável e sem histórico de internações nos últimos dois anos, destacando-se como o paciente com melhor estado nutricional do grupo. Na FC, as necessidades energéticas costumam ser aumentadas em relação à população geral, sendo frequentemente recomendado um aporte hipercalórico em torno de 120% a 150% das necessidades/estimativas para idade e sexo (podendo variar mais amplamente, de 110% a 200%, conforme gravidade clínica, má-absorção e exacerbações) (Brasil, 2020; Cystic Fibrosis Foundation, s.d.; Neri *et al.*, 2022; Wilschanski *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, o tratamento da FC foi profundamente transformado pela introdução dos moduladores do CFTR, que atuam diretamente no defeito molecular. Esses fármacos incluem potenciadores, que aumentam a abertura do canal, e corretores, que favorecem o dobramento e o tráfego do CFTR até a membrana celular, sendo frequentemente utilizados em combinação para maximizar a quantidade e a função da proteína (FDA, 2023).

O esquema elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) combina dois corretores e um potenciador, promovendo aumento significativo da expressão e da função do CFTR em mutações responsivas. Nos Estados Unidos, o medicamento está aprovado para pacientes a partir de 2 anos que apresentem ao menos uma mutação F508del ou outra mutação considerada responsável com base em dados clínicos ou *in vitro* (FDA, 2023). No Brasil, entretanto, o acesso no âmbito do SUS permanece restrito, sendo indicado, conforme relatórios técnicos e pareceres judiciais recentes, para pacientes a partir de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del (Brasil, 2023; TJDFT, 2025). Na Europa, incluindo a França, houve ampliação

progressiva da elegibilidade com base em mutações consideradas responsivas e em dados de vida real, embora não exista recomendação universal formal para todas as mutações independentemente do genótipo (EMA, 2025; Burgel *et al.*, 2025). No caso dos pacientes desse relato, não seriam elegíveis a essa nova medicação.

As novas terapias dirigidas à proteína CFTR juntamente com o manejo clínico tradicional e o apoio interdisciplinar (nutrição, fisioterapia respiratória, controle de infecções e atendimento especializado) transformaram o curso natural da FC, melhorando parâmetros clínicos e sobrevida. Esses avanços terapêuticos e o atendimento multidisciplinar sugerem a possibilidade de que pacientes com FC possam ultrapassar as seis décadas de vida com boa qualidade de vida, embora essa previsão ainda varie conforme acesso aos tratamentos e genótipo específico do paciente (Athanazio, 2023).

Ao analisar a figura 1, de forma muito interessante, a utilização de GTT desde 2022 não apresentou impacto significativo no ganho ponderal da paciente 1 em 3 anos, mas já o uso do modulador de CFTR apresentou impacto após o início do uso em julho de 2025. Questiona-se sobre a ação dessa medicação na mutação desses pacientes, no entanto, faltam dados na literatura de pacientes com a mutação R1162X associada à S4X e o elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®). Apesar de até o momento os pacientes deste trabalho terem apresentado uma resposta significativa, é necessário maior tempo de observação, visto que medicação está sendo utilizada independente da prescrição da equipe (uma vez não liberada até o momento para a mutação dos pacientes), mas fornecida por rede de apoio social da cuidadora.

Embora as mutações R1162X e S4X pertençam à classe I e, teoricamente, não produzam proteína CFTR funcional, dados recentes de vida real sugerem que alguns pacientes portadores de variantes raras ou minimamente funcionais podem apresentar resposta clínica ao esquema elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, mesmo quando tais variantes não foram contempladas nos ensaios clínicos. Em uma série retrospectiva conduzida no Oriente Médio, envolvendo pacientes com variantes raras regionais, a terapia com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor promoveu aumento mediano de 9,5% no VEF1 predito e redução significativa da frequência de exacerbações após 12 meses de tratamento, incluindo indivíduos previamente classificados como pouco responsivos aos moduladores (ISSE *et al.*, 2025). Esses achados reforçam a hipótese de que a elegibilidade para moduladores pode, em alguns casos, extrapolar a classificação genotípica tradicional e depender de resposta funcional individual. No presente estudo, observou-se melhora nutricional em uma das pacientes após início da medicação por decisão familiar, apesar da ausência de indicação formal para a combinação mutacional

R1162X/S4X, o que, embora não permita inferir causalidade, sugere possível benefício clínico semelhante ao descrito em coortes com variantes raras (ISSE et al., 2025). Tal observação destaca a necessidade de ampliar estudos funcionais e clínicos em mutações nonsense específicas, especialmente em populações sub-representadas, bem como de desenvolver critérios mais individualizados para acesso a terapias moduladoras, evitando exclusão automática de pacientes com base apenas na classe mutacional.

Do ponto de vista bioético, a decisão da cuidadora de utilizar medicação sem prescrição formal pode ser analisada à luz do princípio da autonomia, que reconhece o direito do paciente ou de seus responsáveis legais de participar ativamente das decisões sobre o cuidado em saúde. Entretanto, esse princípio deve ser sempre ponderado em conjunto com a beneficência e a não maleficência, sendo fundamental que haja orientação adequada, registro da decisão e acompanhamento clínico dos possíveis efeitos adversos (Beauchamp; Childress, 2019).

Adicionalmente, chama atenção o fato de os pacientes do sexo masculino manterem melhor estabilidade clínica mesmo sem uso documentado de moduladores do CFTR, reforçando a hipótese de que fatores biológicos relacionados ao sexo exercem influência independente na evolução da FC. Esse achado fortalece a interpretação de que as diferenças observadas não se devem a disparidades terapêuticas, mas possivelmente a mecanismos fisiopatológicos inerentes ao sexo biológico.

Por fim, esta série de casos destaca a importância de uma abordagem individualizada no manejo da FC, especialmente em pacientes do sexo feminino, que podem demandar intervenções nutricionais e terapêuticas ainda mais precoces e intensivas. Embora se trate de um número limitado de casos, a análise de irmãos com mesma mutação, ambiente e acesso terapêutico semelhante confere maior robustez às observações e contribui para o corpo de evidências que apontam diferenças sexuais relevantes na evolução da FC, além de levantar hipóteses sobre a resposta clínica a moduladores em mutações raras ainda pouco estudadas.

5 CONCLUSAO

O presente trabalho descreve a evolução clínica de quatro irmãos com FC portadores das mesmas mutações raras no gene CFTR (R1162X e S4X), permitindo uma análise comparativa em um contexto de homogeneidade genética, ambiental e de acesso às terapias disponíveis. Essa característica confere maior robustez às observações, uma vez que reduz potenciais fatores de confusão relacionados a condições socioeconômicas e diferenças no acompanhamento em saúde.

Apesar da identidade genotípica, foi observada expressiva variabilidade fenotípica entre os pacientes, particularmente no estado nutricional, na frequência de internações e na evolução da função pulmonar. Destaca-se que os pacientes do sexo masculino apresentaram melhor estabilidade clínica, melhor estado nutricional e melhores parâmetros espirométricos ao longo do seguimento, enquanto as pacientes do sexo feminino exibiram maior comprometimento nutricional e maior instabilidade pulmonar, mesmo diante de intervenções terapêuticas semelhantes e acompanhamento especializado contínuo.

O fenômeno do *gender gap* na FC para o sexo feminino pode ter contribuído para essa diferença de evolução clínica dos pacientes, o que reforça a importância de uma abordagem individualizada, com atenção especial ao estado nutricional e à função pulmonar, particularmente desse grupo.

Adicionalmente, o uso de moduladores de CFTR em uma das pacientes, de forma não prescrita formalmente, levanta discussões relevantes tanto do ponto de vista clínico quanto bioético. Embora tenha sido observada melhora nutricional após o início da medicação, a ausência de evidências científicas robustas para a eficácia do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor em mutações do tipo *nonsense* em dupla heterozigose, como R1162X e S4X, impede conclusões definitivas quanto ao benefício terapêutico nessa população específica. Esse aspecto ressalta a necessidade de estudos direcionados a mutações raras, frequentemente excluídas de grandes ensaios clínicos, mas clinicamente relevantes na prática diária.

Embora limitado pelo pequeno número de casos e pelo caráter observacional, o presente trabalho acrescenta dados relevantes sobre uma combinação mutacional rara e destaca a necessidade de investigações futuras com maior número de pacientes, bem como de políticas de acesso mais equitativas às terapias moduladoras, aliadas ao desenvolvimento de novas estratégias para mutações atualmente não responsivas. Dessa forma, espera-se que este trabalho contribua para o aprimoramento do manejo clínico e para o avanço do conhecimento sobre correlação genótipo-fenótipo na FC.

REFERÊNCIAS

- ABU-ZIDAN, Fikri M. *et al.* Clinical case series: a concept analysis. **International Journal of Surgery**, London, v. 10, n. 6, p. 356–362, 2012. DOI: 10.1016/j.ijsu.2012.05.023.
- ALLEN, Lucy *et al.* Future therapies for cystic fibrosis. **Nature Communications**, London, v. 14, art. 693, 2023.
- AL-ZAWITY, Jiwar *et al.* Effects of the sex steroid hormone estradiol on biofilm growth of cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates. **Microorganisms**, Basel, v. 10, n. 7, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9326073/>.
- ANWAR, Saba *et al.* Cystic fibrosis: understanding CFTR mutation classification and modulator therapies. **Advances in Respiratory Medicine**, Basel, v. 92, n. 4, p. 263–277, 2024.
- ATHANAZIO, Rodrigo A. *et al.* Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of the pulmonary symptoms of cystic fibrosis: official document of the Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 49, e20230241, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/6mwZ9sWryD4bQnxkYpMMwfB/>.
- ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 03, p. 219-245, 2017.
- BARR, Emily *et al.* CFTR variant frequencies and newborn screening panel considerations. **Diseases**, Basel, v. 11, n. 4, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2409-515X/11/4/85>.
- BEAUCHAMP, Tom L.; CHILDRESS, James F. **Principles of biomedical ethics**. 8. ed. New York: Oxford University Press, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística: relatório técnico para consulta pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230524_relatorio_tecnico_medicamento_elexacaftor_tezaftor_ivacaftor_cp18.pdf.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT): fibrose cística**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio_670_pcdt-fibrose_cistica.pdf.
- BURGEL, Pierre-Régis *et al.* Real-world data from the French compassionate programme of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, Amsterdam, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40932846/>.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). **Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor and ivacaftor (Trikafta): reimbursement recommendation**. Ottawa, 2024. Report No.: SR0837.

CHEN, Qionghua; SHEN, Yuelin; ZHENG, Jingyang. A review of cystic fibrosis: basic and clinical aspects. **Animal Models and Experimental Medicine**, Hoboken, v. 4, n. 3, p. 220–232, 2021.

CHOTIRMALL, Sanjay H. *et al.* Effect of estrogen on *Pseudomonas* mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 185, n. 9, p. 978–984, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607135/>.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF). **About cystic fibrosis**. Bethesda, s.d. Disponível em: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis/>.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF). **Sweat test clinical care guidelines**. Bethesda, s.d. Disponível em: <https://www.cff.org/medical-professionals/sweat-test-clinical-care-guidelines>. Acessado em 06 de janeiro de 2026.

EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY (ECFS). **Standards of care 2023: diagnosis**. Brussels, 2023. Disponível em: <https://www.ecfs.eu/sites/default/files/SoC%202023%20Paper%201%20Diagnosis.pdf>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor): EPAR assessment report – variation**. Amsterdam, 2025. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

FERNANDES, Ana Paula Morais; MUÑOZ, Susana Segura. Principais doenças infecciosas e parasitárias e seus condicionantes em populações humanas. In: **Licenciatura em Ciências – USP/Univesp**. Módulo 5. São Paulo: USP, 2021. p. 53–66.

ISSE, Said *et al.* **Highly effective modulator therapy in cystic fibrosis: addressing unusual variants in the Middle East**. *Pulmonary Medicine*, v. 2025, art. ID 3622052, 2025. DOI: 10.1155/pm/3622052. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/pm/3622052>.

JIA, Rui; TAYLOR-COUSAR, Jennifer L. Sex differences in cystic fibrosis: clinical outcomes and mechanisms. **The Lancet Respiratory Medicine**, London, v. 11, n. 2, p. 180–192, 2023.

JIA, Shijing; TAYLOR-COUSAR, Jennifer L. Cystic fibrosis modulator therapies. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v. 74, p. 413–426, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-02144>.

MENESES, Daniela Gois. **Perfil clínico, genético e nutricional de pacientes com fibrose cística em Sergipe**. 2024. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2024.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Governo de Minas amplia teste do pezinho para 60 doenças**. Belo Horizonte, 9 dez. 2024. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/noticias/governo-de-minas-amplia-teste-do-pezinho-para-60-doencas/>.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI). **Cystic fibrosis.** Bethesda, 2024. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cystic-fibrosis>.

NERI, Lívia C. L. *et al.* Brazilian guidelines for nutrition in cystic fibrosis. **Einstein** (São Paulo), São Paulo, v. 20, eAO6994, 2022. Disponível em: <https://journal.einstein.br/article/brazilian-guidelines-for-nutrition-in-cystic-fibrosis/>.

NUPAD/UFMG. **Triagem neonatal em Minas Gerais passa a incluir novas doenças a partir de abril de 2025.** Belo Horizonte, 2025. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/triagem-neonatal-em-minas-gerais-passa-a-incluir-novas-doencas-a-partir-de-abril-de-2025/>.

SAVANT, A. P. Revisão do ano da fibrose cística 2024. **Pediatric Pulmonology**, Hoboken, v. 60, n. 8, e71222, 2025.

SMYTH, Alan R. *et al.* European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. **Journal of Cystic Fibrosis**, Amsterdam, v. 13, supl. 1, p. S23–S42, 2014.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO DISTRITO FEDERAL E DOS TERRITÓRIOS (TJDFT). NATJUS: **Nota técnica – elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) – referência a PCDT e indicação (≥ 6 anos, F508del).** Brasília, 2025. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/4171.pdf>.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor): prescribing information.** Silver Spring, 2023. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217660s000lbl.pdf.

WILSCHANSKI, M.; MUNCK, A.; CARRION, E.; CIPOLLI, M.; COLLINS, S.; COLOMBO, C.; DECLERCQ, D.; HATZIAGOROU, E.; HULST, J.; KALNINS, D.; KATSAGONI, C. N.; MAINZ, J. G.; RIBES-KONINCKX, C.; SMITH, C.; SMITH, T.; VAN BIERVLIET, S.; CHOURDAKIS, M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 43, n. 2, p. 413-445, 2024. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.017>.

ZAHER, Ahmed *et al.* A review of Trikafta: triple CFTR modulator therapy. **Cureus**, San Francisco, v. 13, n. 7, e16144, 2021.

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO EM RESIDÊNCIA MÉDICA**Orientador:** Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende**Residente:** Maria Clara Pontello Barbosa Lima**Supervisor:** Marilia Bonini**Programa de Residência Médica:** Pediatria**Período da residência (início e previsão de término):** 01/03/23 ao dia 01/03/26**I. Desempenho do(a) residente quanto ao TCRM apresentado:**

O cálculo da avaliação do aproveitamento dos(as) residentes nas atividades supracitadas será realizado mediante a média ponderal das notas atribuídas. Para efeito de aprovação os residentes deverão obter média final mínima 7,0 (sete).

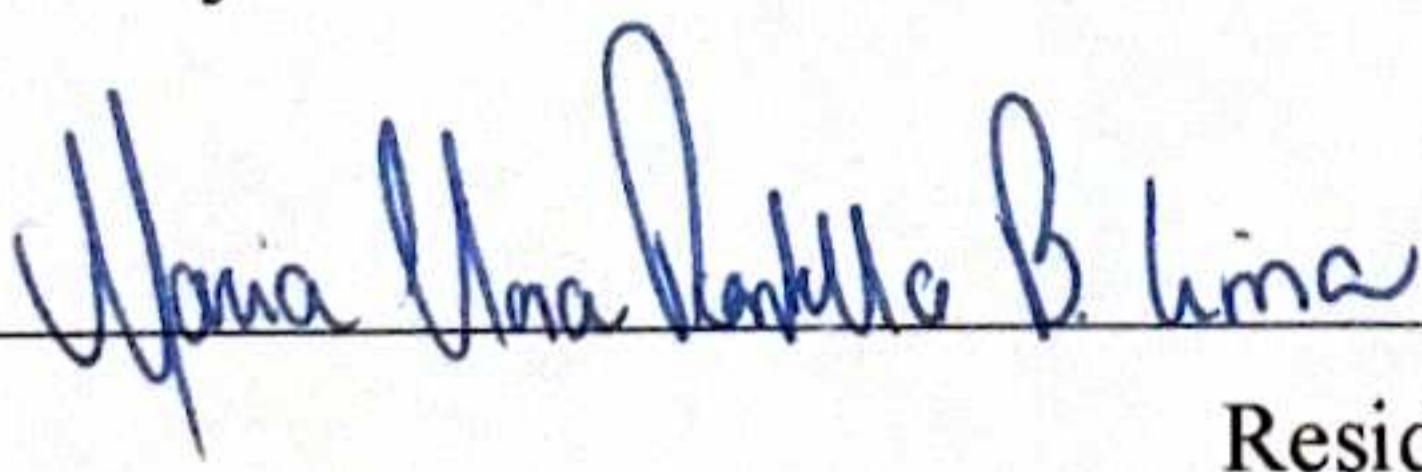
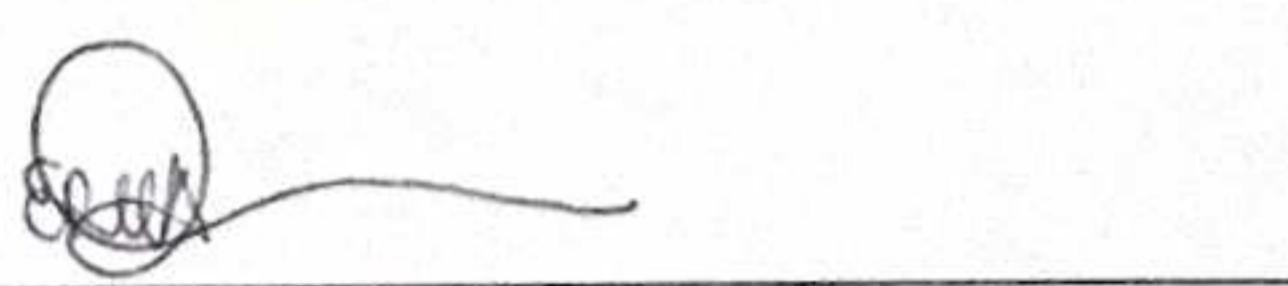
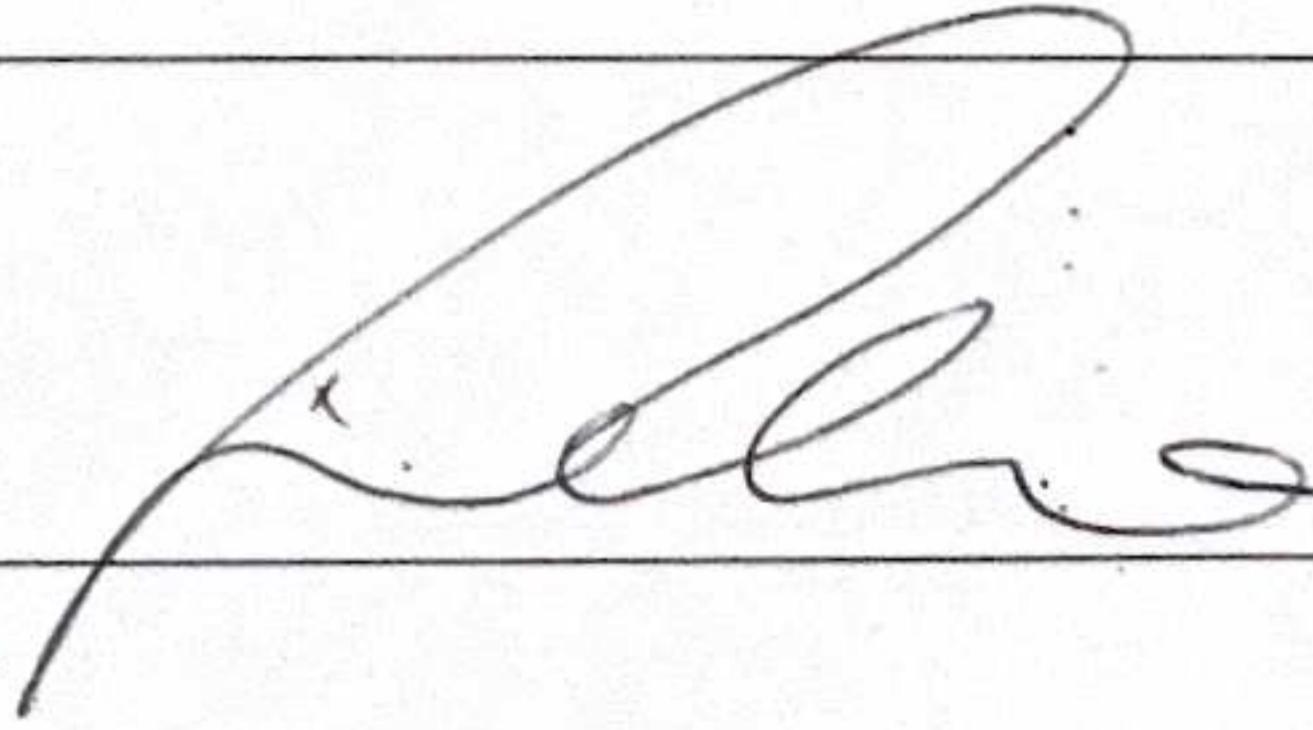
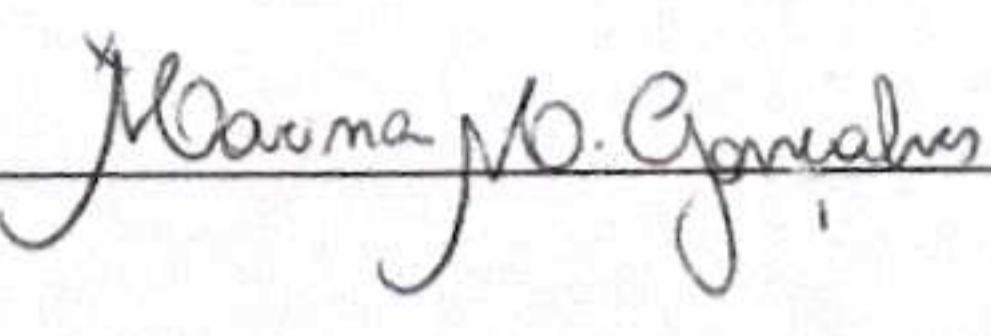
Cálculo:

$$\text{Média} = [(NTCR \times 1) + (NA \times 1) + (ND \times 1)] / 3$$

*NTCR - Nota do trabalho de conclusão de residência (TCR)**NA - Nota da apresentação da monografia e da arguição/entrevista**ND - Nota de desempenho durante as atividades de Residência, emitida pelo Orientador.***NOTA FINAL:****II. O desempenho do(a) residente permite a sua aprovação no Programa de Residência Médica?**Sim Não

Em caso negativo, justificar.

Uberlândia, 26 de janeiro de 2026.


Residente
Orientador
Supervisor

Modelo de Ata de defesa do Trabalho de Conclusão da Residência

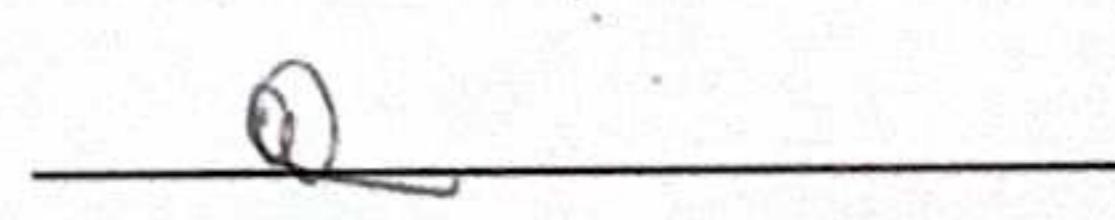
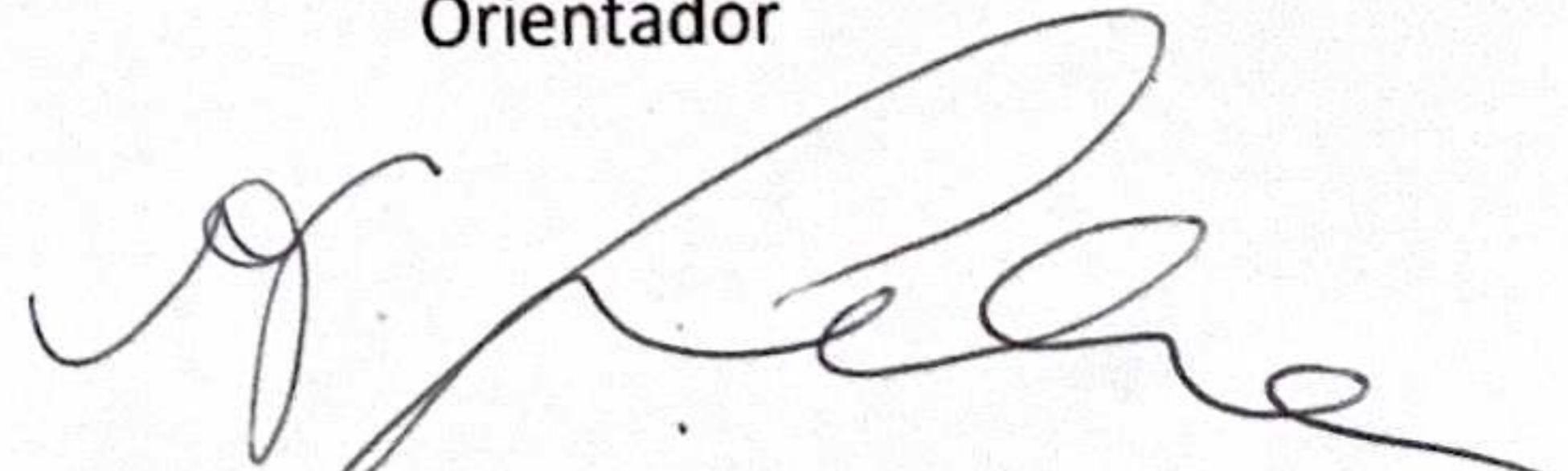
Aos 26 dias do mês de janeiro do ano de 2026, realizou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Residência Médica apresentado pelo(a) Residente Maria Clara Pontello Barbosa Lima, além do(a) orientador(a), Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende, presidente desta banca, constituíram a banca examinadora os seguintes membros Marina Melo Gonçalves e Maria Bernadete Jeha Araújo.

Após a finalização da apresentação do TCRM pelo(a) residente(s), a banca examinadora iniciou a sua arguição. Os examinadores reuniram-se e deram o parecer final do trabalho escrito e a apresentação oral e atribuíram as seguintes notas:

Avaliador 1:Nota final: 10,0**Avaliador 2:**Nota final: 10,0

Obtendo como média de nota atribuída pelos dois avaliadores a nota final 10,0. Divulgado o resultado pelo presidente da banca examinadora, os trabalhos foram encerrados e eu
Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende lavro a presente ata que assino juntamente com os demais membros da banca examinadora.

Uberlândia, 26 de janeiro de 2026.


Orientador

* A ata deverá ser preenchida, assinada de forma digital e encaminhada para a COREME por e-mail.

* As assinaturas deverão ser realizadas utilizando assinatura eletrônica (GovBr, por exemplo)

Composição da Banca Avaliadora de TCRM

Eu, Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende, na condição de orientador(a) do Trabalho de Conclusão da Residência Médica, informo os dados dos membros que comporão a banca avaliadora do trabalho intitulado **VARIAÇÕES FENOTÍPICAS EM QUATRO IRMÃOS COM FIBROSE CÍSTIC COM AS MUTAÇÕES R1162X E S4X NO GENE CFTR: DISCUSSÃO CLÍNICA DE UMA SÉRIE DE CASOS** desenvolvido pelo(a) residente Maria Clara Pontello Barbosa Lima.

Membro Titular 1 - Orientador

Nome completo: Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende
Instituição de origem: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Hospital das Clínicas- UFU
E-mail de contato: ericamarianor@gmail.com
Telefone celular: 34 99662-0079

Membro Titular 2

Nome completo: Marina Melo Gonçalves
Instituição de origem: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Hospital das Clínicas- UFU
E-mail de contato: marinamg.pneumoped@gmail.com
Telefone celular: 51 99752-0732

Membro Titular 3

Nome completo: Maria Bernadete Jeha Araújo
Instituição de origem: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Hospital das Clínicas- UFU
E-mail de contato: bernadete.j.a@uol.com.br
Telefone celular: 34 99977 – 5966

Uberlândia, 26 de janeiro de 2026.



Assinatura do orientador do TCRM