



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA

**CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA NO RIO DE JANEIRO**

NATÁLIA TEIXEIRA ELIAS

FEVEREIRO DE 2024
RIO DE JANEIRO – RJ



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA

**CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA NO RIO DE JANEIRO**

NATÁLIA TEIXEIRA ELIAS

Trabalho de Conclusão da Residência
Médica em Pneumologia Pediátrica do
Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da
Criança e do Adolescente Fernandes
Figueira - FIOCRUZ.

Orientador: Renata Wrobel Folescu Cohen

Coorientadora: Tania Wrobel Folescu

FEVEREIRO DE 2024

RIO DE JANEIRO – RJ

CIP - Catalogação na Publicação

Elias, Natália Teixeira .

Caracterização genética de crianças e adolescentes com fibrose cística no Rio de Janeiro / Natália Teixeira Elias. - Rio de Janeiro, 2024.

27 f.

Monografia (Residência Médica em Pneumologia Pediátrica) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2024.

Orientadora: Renata Wrobel Folescu Cohen .

Co-orientadora: Tania Wrobel Folescu.

Bibliografia: f. 22-27

1. fibrose cística. 2. características clínicas. 3. características genéticas. 4. genótipo. 5. mutações genéticas. I. Título.

LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

FC - Fibrose cística

REBRAFC - Registro Brasileiro de Fibrose Cística

CRFC - Centros de Referência para diagnóstico de tratamento da fibrose cística

CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

INSMCA Fernandes Figueira - Fiocruz - Instituto Nacional da Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz

TIR - Tripsinogênio imunorreativo

Cl - Cloreto no suor (mEq/L)

IP - Insuficiência pancreática

VR - Valor de referência

IM - Íleo meconial

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

TALE - Termo de assentimento livre e esclarecido

MSSA – *Staphylococcus aureus* sensível a Oxacilina

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a Oxacilina

Panm – *Pseudomonas aeruginosa* não-mucoide

Pam – *Pseudomonas aeruginosa* mucoide

CBc – bactérias do complexo *Burkholderia cepacia*

IQR – intervalo interquartil (p25 e p75)

PTTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

IEDE – Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia

APAE – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

Pa - *Pseudomonas aeruginosa*

Sa - *Staphylococcus aureus*

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas da população (n=211)

Tabela 2 – Genótipos (n=211)

Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais distribuídas por genótipo

Gráfico 1 – Mediana de idade ao diagnóstico por ano de diagnóstico de 2002 a 2023

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença rara, de caráter multissistêmico e progressivo, que acomete aproximadamente 89.000 pessoas em todo o mundo e mais de 6000 pessoas no Brasil. É uma doença genética de caráter autossômico recessivo, causada pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A identificação das mutações mudou drasticamente o cenário da FC, proporcionando aumento dos diagnósticos, redução da morbidade, aumento da sobrevida e qualidade de vida através dos novos tratamentos. O presente estudo pretende caracterizar as mutações genéticas da população de crianças e adolescentes em seguimento em nosso Centro de Referência de Fibrose Cística (CRFC), bem como descrever as características clínico-laboratoriais presentes ao diagnóstico. **Método:** Estudo descritivo e transversal sobre a população de crianças e adolescentes em seguimento no CRFC do INSMCA Fernandes Figueira-Fiocruz no momento do diagnóstico. Foram abordados aspectos quantitativos por meio de variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 73712823.0.0000.5269). **Resultados:** Foram incluídos 211 pacientes, sendo 52,1% são do sexo feminino e 52,6% da cor branca. A triagem neonatal foi condição responsável por 55% dos diagnósticos e a mediana de idade é de 6 meses. Encontramos 80 variantes, sendo os alelos mais frequentes F508del (48,8%), 3120+1G>A (6,9%), G542X (6,2%) e G85E (5,2%). Observou-se insuficiência pancreática (IP) 79%, íleo meconial em 10%, Kwashiorkor. Quanto á microbiologia, 44% apresentaram mais de uma bactéria, sendo as frequências *Staphylococcus aureus* em 140 amostras, *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) em 45 amostras e bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* (CBc) em 4 amostras. **Discussão:** Nota-se queda da mediana de idade ao diagnóstico desde 2008, seguindo a tendência nacional, sendo menor em

indivíduos oriundos da triagem, demonstrando sua importância no diagnóstico precoce. Íleo Meconial ocorreu em 11%, percentual semelhante a outros estudos brasileiros, porém menor do que o descrito na literatura de FC mundial. A distribuição da frequência de alelos mostrou-se similar à brasileira e com menor proporção de F508del do que outras populações mundiais. A presença de IP, anemia e desnutrição mostram-se elevadas. A colonização bacteriana precoce por Pa e CBc projetam maior morbidade e gravidade.

Conclusão: O INSMCA Fernandes Figueira-Fiocruz é o maior CRFC do estado do Rio de Janeiro. O presente estudo demonstrou perfil de mutações genéticas semelhantes à população brasileira, porém com alta morbidade desde o diagnóstico, expresso pelo perfil nutricional, metabólico e infeccioso. Tais dados, associado à vulnerabilidade social, projetam maior mortalidade e complexidade de cuidado a curto e longo prazo. Não foram encontrados estudos brasileiros que caracterizem população ao diagnóstico para melhor compreensão e comparação dos achados.

Palavras-chave: “*fibrose cística*”, “*características clínicas*”, “*características genéticas*”, “*genótipo*”, “*mutações genéticas*”

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. MÉTODOS	10
2.1.DELINEAMENTO	10
2.2. POPULAÇÃO	10
2.3. PARÂMETROS	10
2.4. COLETA E ANÁLISE DE DADOS	12
2.5. ASPECTOS ÉTICOS	12
3. RESULTADOS	13
4. DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO	21
6. REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença rara, de caráter multissistêmico e progressivo, que acomete aproximadamente 89.000 pessoas em todo o mundo.¹ No Brasil, o Registro Brasileiro de FC (REBRAFC) contabiliza mais de 6000 pessoas vivendo com a doença distribuídas entre os 51 em Centros de Referência para diagnóstico de tratamento da FC (CRFC) cadastrados, porém é possível que existam mais pessoas vivendo com a doença sem diagnóstico e tratamento adequados, principalmente devido à dificuldade de acesso universal aos testes de triagem neonatal e teste do suor, além da distribuição heterogênea dos CRFC entre os estados brasileiros (5 não possuem nenhum Centro).^{2,3}

É uma doença genética de caráter autossômico recessivo, causada pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A redução ou ausência de atividade da proteína CFTR pode acarretar retenção de muco, inflamação crônica e infecções de repetição no trato respiratório, além de insuficiência pancreática exócrina, cirrose biliar, azoospermia obstrutiva, sinusite crônica, mal absorção de nutrientes e desnutrição.⁴

Já são descritas mais de 2000 mutações no gene CFTR, divididas em 7 classes de acordo com o grau de funcionalidade, das quais cerca de 700 podem causar a doença de formas clinicamente variáveis. Assim, entender a relação entre genótipos e fenótipos se torna cada vez mais necessária.^{5,6}

No Brasil, o algoritmo de diagnóstico inicia-se a partir da triagem neonatal com a dosagem de tripsinogênio imunorreativo (TIR) e confirmação laboratorial através de duas dosagens de cloretos no suor (Cl) e/ou identificação de duas variantes patogênicas.⁷ A identificação das mutações possibilitou não só aumento dos

diagnósticos de casos com apresentação clínica mais sutis, como também o desenvolvimento de moléculas que agem diretamente na proteína disfuncional, tentando corrigir ou potencializar sua função.⁸ Dessa forma, a biologia molecular através das técnicas de identificação das mutações do gene CFTR mudou drasticamente o cenário da FC no mundo, desde novas técnicas diagnósticas à redução da morbidade, aumento da sobrevida e qualidade de vida através dos novos tratamentos.^{8,9} Assim, faz-se necessário conhecer os diferentes genótipos e fenótipos para melhor compreender a FC como doença multifatorial e complexa.

O Instituto Nacional da Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz (INSMCA Fernandes Figueira - Fiocruz) é o maior CRFC do estado do Rio de Janeiro, responsável pelo seguimento de mais de 200 crianças e adolescentes com FC. O Instituto integra o Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), uma organização sem fins lucrativos criada em 2003 que atua nas áreas de assistência, pesquisa científica e auxílio na construção de políticas públicas relacionadas à FC. Além disso, o INSMCA Fernandes Figueira - Fiocruz é parte essencial do fluxograma de diagnóstico da doença, possuindo o único laboratório da rede pública e privada que realiza o teste do suor em todo o Estado.

O presente estudo pretende caracterizar as mutações genéticas da população de crianças e adolescentes em seguimento em nosso CRFC, bem como descrever as características clínico-laboratoriais no momento do diagnóstico.

2. MÉTODOS

2.1.Delineamento

Estudo descritivo e transversal sobre a população de crianças e adolescentes com FC em seguimento no CRFC do INSMCA Fernandes Figueira-Fiocruz. Foram abordados aspectos quantitativos identificados através de análise de prontuário por meio de variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais ao diagnóstico.

2.2.População

Critério de inclusão

Crianças e adolescentes em acompanhamento durante o ano de 2023 em nosso CRFC que possuam diagnóstico de FC confirmado por biologia molecular (painel genético de mutações ou sequenciamento completo do gene CFTR) com duas variantes patogênicas ou presença de disfunção de CFTR associada à variante uma patogênica

Crítérios de exclusão

Recusa de participação, falha de contato com os familiares através de qualquer um dos meios de contato programados, a não localização de prontuários e prontuários incompletos que impossibilitem a busca de informações.

2.3. Parâmetros

A disfunção de CFTR é definida por $Cl \geq 60\text{meq}$ e/ou insuficiência pancreática (IP). Foi assumida como IP dosagem de elastase fecal $<200\text{ ug/g}$ de fezes e/ou gordura fecal acima do valor de referência (VR) dos laboratórios e/ou esteatorreia

com resposta clínica à reposição enzimática de pancreatina quando exames não disponíveis.

TIR foi considerada positiva de acordo com VR do kit laboratorial e dias de vida no momento da coleta. Anemia foi definida como hemoglobina (Hb) < 11,0 g/dL para crianças < 5 anos e < 11,5 g/dL para < 5 anos¹⁰ e hipoalbuminemia de acordo com idade e VR dos laboratórios.

O processamento do laboratório de microbiologia para FC consiste em semeadura primária em 5 meios seletivos e não seletivos: ágar sangue, ágar chocolate, ágar Mc Conkey, ágar Manitol Salgado e ágar BCSA. Todos são incubados a 37°C por 48h, exceto o BCSA que é mantido por 5 dias devido ao crescimento lento das bactérias do Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc). Equanto o ágar chocolate é mantido em microaerofilia, os demais meios são mantidos em aerobiose. As placas são inspecionadas diariamente e, em caso de crescimento de colônias suspeitas, a amostra é submetida a identificação automatizada pelo sistema Vitek 2 ®. Em alguns casos, provas bioquímicas manuais são realizadas para confirmação de identificação. Os testes de suscetibilidade são realizados tanto por metodologia de micro diluição em caldo automatizada no sistema Vitek 2 ®. e, para alguns gêneros e espécies são realizados testes manuais através da técnica de disco difusão e/ou teste epsilométrico.

Foi considerado íleo meconial (IM) clínico o atraso na eliminação do mecônio em mais de 48h após nascimento. Para avaliação de edema, incluímos a presença de edema em face, membros ou extremidades visíveis ao exame físico, avaliado clinicamente por mais de um profissional experiente e capacitado do CRFC. Kwashiorkor é definida pela presença concomitante de edema, anemia e

hipoalbuminemia.¹¹ A microbiologia da via respiratória foi obtida através de cultura swab de orofaringe e/ou escarro espontâneo.

A classificação dos alelos em variante patogênica, não-patogênica, variável de significado ou incerto (VUS) segue as recomendações da American College of Medical Genetics and Genomics¹²

2.4. Coleta e Análise de Dados

As informações necessárias foram obtidas através de análise de prontuários. Os dados obtidos foram organizados em banco de dados eletrônico utilizando-se planilhas em Microsoft Excel em Windows 2013 e submetidas a análise descritiva. Variáveis numéricas foram expressas através de valores absolutos e percentuais, mediana e intervalos interquartis ou média e desvio padrão de acordo com o padrão de distribuição. Foi utilizado o software R versão 4.3.2 para sistema Windows.

2.5. Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 73712823.0.0000.5269) e foram obtidos o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do responsável e/ou do participante maior de 18 anos e Termo de assentimento informado (TALE) para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos para participação na pesquisa e levantamento de dados em prontuário.

3. RESULTADOS

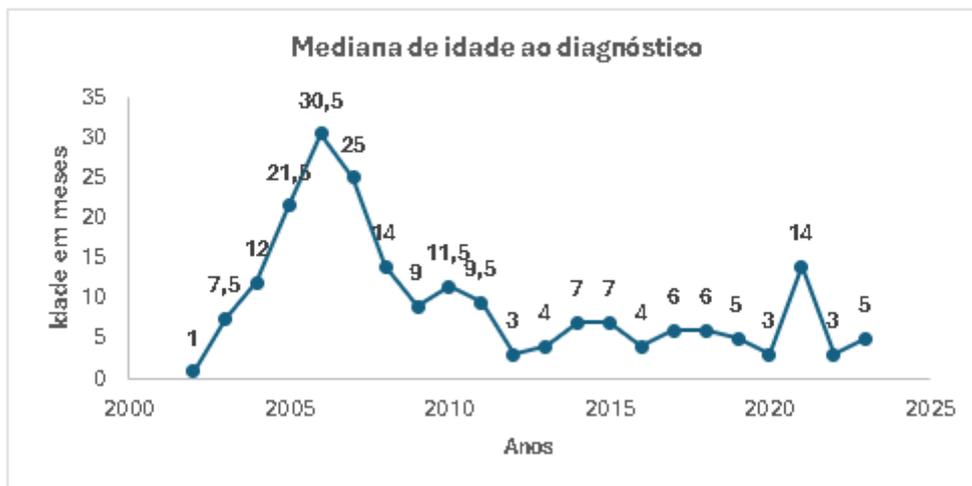
Os dados demográficos referentes aos 211 pacientes acompanhados regularmente no CRFC são descritos na Tabela 1. Nota-se que 52,1% são do sexo feminino e 52,6% da cor branca. A triagem neonatal foi condição responsável por 55% dos diagnósticos e a mediana de idade quando considerados todos os diagnósticos é de 6 meses, sendo a faixa etária mais prevalente a de menores de 1 ano de vida (63%). O gráfico 1 mostra a mediana de idade ajustada por ano de diagnóstico, abrangendo de 2002 a 2023.

Sexo	
Masculino	101 (47,9%)
Feminino	110 (52,1%)
Raça	
Preta	40 (19%)
Parda	60 (28,4%)
Branca	111 (52,6%)
Diagnóstico pela triagem neonatal	
	117 (55%)
Idade ao diagnóstico <i>Mediana (IQR)</i>	6 meses (3; 22)
≤ 1 ano	133 (63%)
> 1 e ≤ 5 anos	47 (22,3%)
> 5 e ≤ 10 anos	18 (8,5%)
> 10 e ≤ 15 anos	12 (5,7%)
> 15 e ≤ 20 anos	1 (0,5%)

Legenda: IQR – Intervalo interquartil representado pelos percentis 25 e 75

Quanto ao diagnóstico genético (Tabela 2), 201 pacientes possuem 2 variantes patogênicas. A mutação F508del está presente em 142 indivíduos, sendo 83 (39,3%) em heterozigose e 59 (28%) em homozigose. A segunda variante mais frequente foi a 3120+1G>A (28 alelos), seguida de G542X (26 alelos) e G85E (22 alelos). Um indivíduo apresenta 3 mutações patogênicas (R117H/A559T/DupExon25-27). Assim, 95,3% da população possui diagnóstico genético positivo para FC.⁷ Nota-se que 10 pacientes em acompanhamento apresenta apenas 1 variante patogênica associada à disfunção de CFTR.

Gráfico 1: Mediana de idade ao diagnóstico por ano de diagnóstico de 2002 a 2023



Dos 211 pacientes incluídos no estudo, 203 possuem dosagem de Cl, com mediana de 90 mEq/L (IQR 67; 96). Do total, observou-se presença de IP em 167 (79%) casos, dos quais 98 (58%) eram menores de 1 ano. IM ocorreu em 23 (11%) recém-nascidos, sendo 20 cirúrgicos e 3 clínicos. Quanto às variáveis laboratoriais, obtivemos anemia em 99 de 203 pacientes (49%), hipoalbuminemia em 71 de 196 (36%), edema em 54 de 211 (26%) e Kwashiorkor em 34 de 196 (17%). Os dados de microbiologia respiratória representam crescimento bacteriano do primeiro swab ou escarro coletado ao diagnóstico. Nota-se que 93 (44%) apresentaram mais de uma bactéria. Encontramos *Staphylococcus aureus* sensível Oxacilina (MSSA) em 120 amostras, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide (Pam) em 41, *Pseudomonas aeruginosa* não-mucoide (Panm) em 35, *Staphylococcus aureus* resistente à Oxacilina (MRSA) em 16 e bactérias do CBc em 4.

2 variantes patogênicas	201 (95,3%)
<i>F508del em heterozigose</i>	83 (39,3%)
<i>F508del em homozigose</i>	59 (28%)
<i>Outras</i>	59 (28%)
1 variante patogênica	10 (4,7%)
<i>Associada à VUS</i>	5 (2,4%)
<i>Associada à variante não-patogênica</i>	2 (0,9%)
<i>Isolada</i>	3 (1,4%)

Legenda: VUS – variante de significado incerto

As frequências das variáveis clínico-laboratoriais de acordo com o genótipo são expressas na tabela 3. Mais de 50% dos pacientes que apresentaram IP possuem pelo menos 1 alelo F508del. Tal condição mostrou frequência acima de 75%, mesmo em indivíduos com apenas 1 variante patogênica. Quanto à marcadores de doença relacionada à FC, observamos maior percentual de IP, IM e Kwashiorkor proporcionalmente entre os homozigotos F508del quando comparado à outras combinações de variantes.

	2 variantes patogênicas			1 variante patogênica
	F508del homozigose	F508del heterozigose	Outras	
Total de pacientes	n=59	n=83	n=59	n=10
Cl n=203 (Mediana/IQR)	86 (66,5; 95)	91 (68; 97)	89 (70,2; 96,2)	83 (68; 92,5)
Insuficiência pancreática	51 (86%)	64 (77%)	44 (75%)	8 (80%)
Íleo meconial	8 (13%)	8 (10%)	7 (12%)	0
Edema	22 (37%)	18 (22%)	11 (17%)	3 (30%)
Anemia	30 (51%)	45 (54%)	26 (29%)	3 (30%)
Hipoalbuminemia	28 (47%)	24 (29%)	13 (22%)	0
Kwashiorkor	13 (22)	12 (14%)	9 (15%)	0
Microbiologia				
MSSA	39 (66%)	40 (48%)	36 (61%)	5 (50%)
MRSA	7 (12%)	6 (7%)	3 (5%)	0
PAM	10 (17%)	14 (17%)	14 (24%)	1 (10%)
PANM	10 (17%)	15 (18%)	10 (17%)	1 (10%)
CBC	0	2 (2%)	2 (3%)	0

Legenda: Cl – cloreto no suor (mEq/L); MSSA – *Staphylococcus aureus* sensível a Oxacilina; MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a Oxacilina; Panm – *Pseudomonas aeruginosa* não-mucoide; Pam – *Pseudomonas aeruginosa* mucoide; CBC – bactérias do complexo *Burkholderia cepacia*; IQR – intervalo interquartil (p25 e p75)

4. DISCUSSÃO

O presente estudo mostra a descrição genética, clínica e laboratorial das crianças e adolescentes acompanhadas atualmente em nosso CFRC no momento do diagnóstico. Quanto à prevalência por sexo, encontramos maioria do sexo feminino (52,1%), em contrapartida com os dados dos registros brasileiro, norte-americano e do Reino Unido em que a maioria é do sexo masculino (51,2%, 51,7% e 53,1%, respectivamente).^{2,13,14} Sabe-se que a FC acomete igualmente ambos os sexos, porém mostra evolução mais desfavorável em mulheres.¹⁵

Quando avaliamos a idade ao diagnóstico, nota-se queda da mediana a partir de 2005 (gráfico 1). Importante ressaltar que pacientes com diagnósticos anteriores a essa data, atualmente encontram-se em transferência de cuidados ou já foram transferidos para CRFC de adultos. Segundo o REBRAFC, também se observou que a mediana manteve-se abaixo de 6 meses de idade nos últimos 8 anos, com tendência de queda.²

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi implementado em 2001 pelo Sistema Unificado de Saúde e se expandiu através de fases distintas.¹⁶ A incorporação da pesquisa de FC através do TIR ocorreu na terceira fase em 2013. Desde então, considerando os nascidos a partir de 2013, contabilizamos 137 novos diagnósticos, sendo 96 deles (73%) oriundos da triagem. Nota-se que a mediana de idade ao diagnóstico é notadamente menor entre os indivíduos que realizam triagem neonatal quando comparado ao que não realizaram (4 versus 21 meses), bem como verificado nos grandes registros nacionais e internacionais nos últimos anos.^{2,13,14} Tal dado demonstra a importância do PTNN para aumento da sensibilidade no diagnóstico de FC, possibilitando diagnósticos cada vez mais cedo e com crianças assintomáticas ou pouco sintomáticas. O diagnóstico de FC na população que não teve acesso à triagem pode ser desafiador, pois devido aos variáveis graus de disfunção de CFTR, a idade de início e a gravidade dos sintomas, as

apresentações clínicas podem ser diversas, corroborando com atraso do início do tratamento e afetando o prognóstico.¹⁷

É importante ressaltar que o PNTN no Rio de Janeiro foi coordenado pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE) de 2013 a 2017. Após esse período, a coordenação passou para a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), sendo observada uma melhora na sistematização das convocações de coleta e encaminhamentos ao CRFC, permitindo aumento da média de diagnósticos por ano (16,7 após 2017 versus 13,4 em período anterior), bem como redução na idade de diagnóstico (Gráfico 1). Há ressalvas para o ano de 2021, em que a pandemia do vírus Sars-CoV-2 impactou negativamente no acesso aos serviços de saúde. Tal dado também é expresso nos grandes registros populacionais através da queda do número de seguimentos, diagnósticos ou aumento da mediana de idade ao diagnóstico.^{2,13,14} Além disso, em nossa população, recebemos maior número de casos de diagnósticos tardios em idade pré-escolar e escolar nos anos de 2021 e 2023 oriundos do teste do suor, também contribuindo para o aumento da mediana.

Sabe-se que IM é a condição clínica mais precoce relacionada à FC e está associada a possíveis resultados negativos na triagem neonatal, exigindo esforços para conclusão diagnóstica e necessitando realização do teste do suor e/ ou pesquisa das mutações associadas à FC.^{16,18,19} A literatura internacional aponta que essa condição pode afetar cerca de 20% dos indivíduos com FC.²⁰ Em nossa população, IM ocorreu em 23(11%) dos recém-nascidos, com mediana de diagnóstico de FC de 4 meses. Dos 19 pacientes com IM que tiveram acesso à triagem neonatal, 5 (26%) apresentaram resultado negativo. Outros estudos brasileiros encontraram frequências inferiores a 10% em suas populações (7%, 5,8%,1,9%).²¹⁻²³ Entendemos que tal discrepância pode estar relacionada a múltiplos fatores, tais como: diferenças regionais de acordo com acesso à tratamento

cirúrgico e suporte neonatal; diferenças de apresentação clínica devido às variantes genéticas; expertise da equipe em diagnosticar e manejar formas complexas de IM – que muitas vezes podem se manifestar como volvo, isquemia mesentérica, atresia intestinal ou perfusão de alças com extravasamento de mecônio ao peritônio, não levando a suspeição diagnóstica de FC como a forma clássica.²⁰

Embora a maioria dos lactentes que apresentem triagem neonatal positiva possa ser prontamente diagnosticada com FC após dosagem de cloreto no suor, o diagnóstico não é claro em alguns indivíduos, levando a desafios persistentes.^{17,24} Segundo o REBRAFC, existem 6427 indivíduos registrados no Brasil, dos quais 3658 (68,7%) apresentam 2 variantes patogênicas para FC, classificando-os como genótipo positivo para FC, enquanto 1062 (19,9%) apresentam genótipo inconclusivo. Segundo essa classificação, nosso CRFC apresenta 201 (95%) genótipos positivos, sendo o restante (n=10) inconclusivos.² Em nosso CRFC, acompanhamos os diagnósticos inconclusivos em frequências de consultas e exames de acordo com a complexidade clínica de cada paciente.

Destaca-se que tal situação se torna mais frequente à medida que os testes genéticos são incluídos no algoritmo de investigação e diagnóstico de FC. É importante que esses casos sigam acompanhando em CRFC devido ao risco de que parte deles desenvolva manifestações da doença com o passar do tempo e/ou que as mutações genéticas tenham seu significado revisto.²⁵

Em nossa população encontramos 80 variantes, sendo os alelos mais frequentes F508del (48,8%), 3120+1G>A (6,9%), G542X (6,2%) e G85E (5,2%). Um estudo brasileiro que analisou a distribuição das variantes genéticas utilizando sequenciamento de nova geração do gene CFTR, identificou 236 variantes, sendo os alelos mais frequentes F508del (46%), G542X (6,7%) e 3120+1G>A (2,6%).²⁶ As variantes G542X e

3120+1G>A são mutações que acarretam defeito na síntese de proteínas (classe I), enquanto F508del e G85E promovem processamento e transporte anormais de CFTR (classe II), sendo todas relacionadas a fenótipos mais grave de doença.^{6,27,28} A mutação F508del é a mais comum em outros estudos brasileiros, também apresentando frequência em torno de 50%, está diretamente relacionada à IP exócrina.^{4, 29-31} Em outras populações, esse percentual pode ultrapassar 80%.^{13,14} Em geral, cerca de 85% da população com FC desenvolverá IP, a maioria antes de 1 ano de vida e tal apresentação está diretamente ligada à classificação funcional da mutação genética, de tal forma que indivíduos com 2 mutações de classe II tendem a se apresentar com IP desde o nascimento^{32 33}. Nosso estudo mostrou que 86% dos homozigotos para F508del mostraram-se paucinato-insuficientes ao diagnóstico, sendo a mediana de idade de 6 meses.

Apesar de descrita como forma infrequente de apresentação inicial da FC, 34 lactentes (17%) apresentaram Kwashiorkor ao diagnóstico. Sabe-se que maioria das crianças que se apresentam com esse comprometimento nutricional grave já possuem sintomas pulmonares avançados ao diagnóstico, contribuindo para a gravidade do curso clínico.¹¹ Além disso, 71 (36%) apresentaram albumina sérica baixa. A hipoalbuminemia e a desnutrição são marcadores para um curso de gravidade da doença pulmonar durante o primeiro ano de vida, além de poderem contribuir para colonização bacteriana precoce e consequentemente infecção.³⁴⁻³⁶ Dentro desse contexto, ressaltamos que uma grande parte de nossa população apresenta vulnerabilidade social, contribuindo para piora do status nutricional e acesso às condições básicas de saúde.

Sabe-se que pacientes com FC apresentam uma alta susceptibilidade à infecção e colonização do trato respiratório por patógenos específicos e que a prevalência desses agentes varia com a idade, sendo que colonização por *Staphylococcus aureus* (Sa) ocorre de forma mais precoce nos primeiros meses de vida e *Pseudomonas aeruginosa* (Pa)

aparecem de forma mais tardia.^{37,38} Além disso, colonização inicial por Pa em menores de 2 anos aumenta de forma significativa a morbidade, e quando em associação com Sa precocemente aumenta o índice de mortalidade nos primeiros 10 anos após o diagnóstico.^{39,40} Sobretudo, a colonização crônica por CBC mostrou maior deterioração da função pulmonar morbidade e mortalidade quando comparada colonização por Pa⁴¹ Estudo brasileiro mostrou maior número de óbitos ocorreu e maior grau de declínio de função pulmonar no grupo cronicamente colonizado por CBC, além de sugerir que IMC mais baixos possam ser fator de risco para tal colonização.⁴² Em coorte nos EUA, a aquisição de Panm ocorreu em mediana de 1 ano de idade versus 13 anos para Pam.³⁸ Em nossa população, obtivemos MSSA em 56,9%, Panm 16,6% , Pam 19% e CBC 1,9% das amostras (mediana de idade 6, 16, 17 e 9 meses respectivamente).

5. CONCLUSÃO

O INSMCA Fernandes Figueira-Fiocruz é o maior CFRC do estado do Rio de Janeiro, possuindo o único laboratório que realiza teste do suor para rede pública e privada. Dessa forma, além de recebermos lactentes oriundos do PNTN, recebemos todas as crianças e adolescentes com diagnóstico baseado em suspeição clínica do estado.

O presente estudo demonstrou que a população de crianças e adolescentes com FC em acompanhamento em nosso CRFC se apresenta em sua maioria com perfil de mutações genéticas semelhantes à população brasileira, constituindo maior percentual de mutações classificadas como graves. Dessa forma, demonstram alta morbidade desde o diagnóstico através de alto percentual de IP, desnutrição e colonização bacteriana. Além disso, grande parte de nossa população apresenta importante vulnerabilidade social, o que acarreta impacto negativo direto sobre as condições de acesso à saúde e, conseqüentemente, pior prognóstico.

Todo esse contexto expressa a gravidade da população assistida do ponto de vista nutricional, metabólico, infeccioso e social, projetando maior morbidade e complexidade de cuidado a longo prazo. Sobretudo, não foram encontrados estudos brasileiros que caracterizem população no momento do diagnóstico para melhor compreensão e correlação dos achados.

1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6
2. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) 2. *Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2020 (REBRAFC)*.; 2023. Accessed January 30, 2024.
http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Relatorio_Rebrafc_2021_b.pdf
3. Da Fonseca Andrade Procianoy^{1,2} E, Ludwig Neto^{2,3} N, Fernando Ribeiro^{2,4} A. Patient care in cystic fibrosis centers: a real-world analysis in Brazil. *J Bras Pneumol*. Published online January 10, 2023:e20220306. doi:10.36416/1806-3756/e20220306
4. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023;329(21):1859. doi:10.1001/jama.2023.8120
5. Cystic Fibrosis Centre, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). Accessed January 29, 2024.
<http://www.genet.sickkids.on.ca/app>
6. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):662-674. doi:10.1016/S2213-2600(16)00023-0
7. Athanazio RA, Silva Filho LVRFD, Vergara AA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J bras pneumol*. 2017;43(3):219-245. doi:10.1590/s1806-37562017000000065

8. Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe*. 2021;17(4):210112. doi:10.1183/20734735.0112-2021
9. Allen L, Allen L, Carr SB, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun*. 2023;14(1):693. doi:10.1038/s41467-023-36244-2
10. World Health Organization (último). *Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control: A Guide for Programme Managers.*; 2001.
11. Damaceno N, Muramatu LH, Alonso FH. Kwashiorkor as early clinical manifestation in a baby with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 1994;70(4):243-246. doi:10.2223/JPED.718
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
13. 13. UCFE. *Cystic Fibrosis Patient Registry.*; 2021. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
14. UK Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry 2021 annual data report. Published online 2021. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-04/CF%20Trust%20Annual%20Data%20Report%202021.pdf>
15. Lam GY, Goodwin J, Wilcox PG, Quon BS. Sex disparities in cystic fibrosis: review on the effect of female sex hormones on lung pathophysiology and outcomes. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00475-02020. doi:10.1183/23120541.00475-2020

16. M da S (BR). S de A à SaúdeD de AE e T. Manual Técnico: Triagem Neonatal Biológica. Published online 1a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde 2016. Accessed January 30, 2024. : <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/>
17. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:S52-S57.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.068
18. Therrell BL, Hannon WH, Hoffman G, Ojodu J, Farrell PM. Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: Challenges in newborn dried blood spot screening. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;106(1):1-6. doi:10.1016/j.ymgme.2012.02.013
19. Zybert K, Borawska-Kowalczyk U, Wozniacki L, Dawidziuk M, Ołtarzewski M, Sands D. Clinical complications in children with false-negative results in cystic fibrosis newborn screening. *Jornal de Pediatria*. 2022;98(4):419-424. doi:10.1016/j.jpmed.2021.11.007
20. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16:S32-S39. doi:10.1016/j.jcf.2017.06.007
21. Oliveira MCLA, Reis FJC, Monteiro APAF, Penna FJ. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(1):31-38. doi:10.1590/S0100-879X2002000100005
22. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. [Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):371-379.

23. Camargos PAM, Guimarães MDC, Reis FJC. Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2000;20(4):287-291.
doi:10.1080/02724936.2000.11748149
24. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064
25. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos em saúde. Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde. Coordenação-geral de gestão de tecnologias em saúde. Coordenação-geral de gestão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Published online Brasília 2022. Accessed January 30, 2024.
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220812_PCDT_Fibrose_Cistica_CP_53_final.pdf
26. Da Silva Filho LVRF, Maróstica PJC, Athanazio RA, et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(3):473-484.
doi:10.1016/j.jcf.2020.08.007
27. Green DM, McDougal KE, Blackman SM, et al. Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res*. 2010;11(1):140. doi:10.1186/1465-9921-11-140
28. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):e37-e38. doi:10.1016/S2213-2600(16)30188-6

29. Faucz FR, Souza DAS, Olandoski M, Raskin S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *J Hum Genet.* 2010;55(2):71-76. doi:10.1038/jhg.2009.123
30. Araújo FGD, Novaes FC, Santos NPCD, et al. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):11-15. doi:10.1590/S0100-879X2005000100003
31. Lima EDS, Pezzin LS, Fensterseifer AC, Pinto LA. Frequency of CFTR variants in southern Brazil and indication for modulators therapy in patients with cystic fibrosis. *Genet Mol Biol.* 2022;45(1):e20200275. doi:10.1590/1678-4685-gmb-2020-0275
32. Michael Wilschanski and Peter R Durie. *Pathology of Pancreatic and Intestinal Disorders in Cystic Fibrosis.* Journal of the Royal Society of Medicine; 1998.
33. Kerem E, Corey M, Kerem B sheva, et al. The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis — Analysis of the Most Common Mutation (ΔF_{508}). *N Engl J Med.* 1990;323(22):1517-1522. doi:10.1056/NEJM199011293232203
34. Abman SH, Reardon MC, Accurso FJ, Hammond KB, Sokol RJ. Hypoalbuminemia at diagnosis as a marker for severe respiratory course in infants with cystic fibrosis identified by newborn screening. *The Journal of Pediatrics.* 1985;107(6):933-935. doi:10.1016/S0022-3476(85)80194-3
35. Abman SH, Accurso FJ, Sokol RJ. Hypoalbuminemia in young infants with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics.* 1990;116(5):840-841. doi:10.1016/S0022-3476(05)82695-2

36. Accurso DrFJ, Sokol RJ, Hammond KB, Abman SH. Early respiratory course in infants with cystic fibrosis: Relevance to newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11(S7):42-45. doi:10.1002/ppul.1950110709
37. Silva Filho LVRFD, Ferreira FDA, Reis FJC, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J bras pneumol*. 2013;39(4):495-512. doi:10.1590/S1806-37132013000400015
38. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al. Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-588. doi:10.1001/jama.293.5.581
39. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001;138(5):699-704. doi:10.1067/mpd.2001.112897
40. Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. *The Journal of Pediatrics*. 1993;122(6):854-860. doi:10.1016/S0022-3476(09)90007-5
41. Courtney JM, Dunbar KEA, McDowell A, et al. Clinical outcome of Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis adults. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3(2):93-98. doi:10.1016/j.jcf.2004.01.005
42. Folescu TW, Da Costa CH, Cohen RWF, Neto OCDC, Albano RM, Marques EA. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):158. doi:10.1186/s12890-015-0148-2