

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ACHADOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES
COM FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM
VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS E MOLECULARES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
PAULA BAPTISTA SANSEVERINO

Porto Alegre, Brasil
2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

**ACHADOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES
COM FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM
VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS E MOLECULARES**

PAULA BAPTISTA SANSEVERINO

**Orientador: Prof. Dr. Paulo José Cauduro Marostica
Coorientadora: Dra. Maria Teresa Vieira Sanseverino**

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre”

Porto Alegre, Brasil
2020

CIP - Catalogação na Publicação

Sanseverino, Paula Baptista
ACHADOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM VARIÁVEIS
SOCIOECONÔMICAS E MOLECULARES / Paula Baptista
Sanseverino. -- 2020.

70 f.

Orientador: Paulo José Cauduro Marostica.

Coorientadora: Maria Teresa Vieira Sanseverino.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Fibrose Cística. 2. Socioeconomico. 3.
Genótipo-Fenótipo. 4. Pediatria. 5. Pneumologia. I.
Marostica, Paulo José Cauduro, orient. II.
Sanseverino, Maria Teresa Vieira, coorient. III.
Titulo.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ATA AUTENTICADA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Saúde da Criança e do Adolescente - Mestrado Acadêmico
Ata de defesa de Dissertação

Aluno: Paula Baptista Sanseverino, com ingresso em 01/03/2018

Título: ACHADOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS E MOLECULARES

Data: 05/11/2020

Horário: 08:30

Local: Plataforma virtual

Banca Examinadora	Avaliação	Origem
Carlos Antonio Riedi	Aprovado	UFPR
Lavinia Schuler Faccini	Aprovado	UFRGS
Leonardo Araujo Pinto	Aprovado	PUCRS

Avaliação Geral da Banca: Aprovado

Data da homologação:

Porto Alegre, 30 de novembro de 2020

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Rua Ramiro Barcelos, 2400 sala 220 - Bairro Santa Cecilia - Telefone 33085601
Porto Alegre - RS

Documento gerado sob autenticação nº KFP.089.427.DR0
Pode ser autenticado, na Internet, pela URL <http://www.ufrgs.br/autenticacao>,
tendo validade sem carimbo e assinatura.

Dedico esse trabalho a todos pacientes com Fibrose Cística, que nunca lhes
falte o ar!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que acompanharam essa jornada.

Muito obrigada a **todos** meus familiares que apoiaram esse projeto acendendo a luz nas horas mais sombrias.

Especialmente meus pais e meu irmão pela silenciosa, porém perene certeza de apoio dando sustentação para essa aventura.

Aos meus queridos avós que provam a cada dia que amor e fé andam de mãos dadas acompanhando com segurança caminhos infinitos - incluindo o da ciência.

Ao Douglas que continuou oferecendo afeto e companheirismo nos momentos que me pareciam mais solitários.

À Mentoria Científica representada pela Marcela Sanseverino que transformou números e comandos em poesia para meus ouvidos.

Muito obrigada especial ao meu querido orientador Prof. Dr. Paulo Marostica que sempre se colocou disponível e me trazia de volta ao caminho reto quando *tudo* pareciam curvas.

Muito obrigada a minha coorientadora, minha tia e minha amiga Dra. Maria Teresa Sanseverino por me dar fôlego quando o caminho parecia longo demais.

A todos familiares de pacientes com FC por me ensinarem força e paciência.

A todos pacientes com Fibrose Cística por me ensinarem resiliência.

“Everyone in this world is breathing borrowed air.”

- Five Feet Apart

RESUMO

Introdução: A Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva limitadora de vida. Mais de 2000 mutações no gene *CFTR* já foram identificadas. A abrangência de manifestações clínicas na FC varia, tanto em relação ao número de órgãos afetados, quanto à gravidade da doença, sem uma correlação genótipo-fenótipo forte o suficiente para explicar tal variabilidade. É possível que outros fatores genéticos ou mesmo fatores não genéticos influenciem os fenótipos de forma significativa. **Objetivo:** Avaliar a correlação dos achados moleculares no gene *CFTR* e variáveis socioeconômicas com achados clínicos de crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Metodologia:** Os pacientes de até 18 anos foram recrutados prospectivamente a partir do ambulatório de Pneumologia Pediátrica específico para Fibrose Cística do HCPA. Durante a avaliação dos pacientes, além da avaliação clínica e laboratorial realizadas na rotina do serviço foi aplicado questionário sobre dados socioeconômicos da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) conforme o Critério Brasil 2018. Os pacientes, que no momento do recrutamento ainda não tinham realizado a dosagem de elastase fecal como parte de sua avaliação de rotina, foram convidados a fazer o exame como parte do estudo. Pacientes que não tinham seu genótipo estabelecido foi realizado sequenciamento de nova geração (NGS). **Resultados:** No total foram alocados 87 pacientes com mediana de idade de 8 (4-14) anos. Os pacientes foram divididos em cinco grupos conforme seu genótipo. A mutação mais frequente encontrada foi a p.Phe508del presente em 57.9% dos alelos estudados. Além da p.Phe508del outras seis mutações tiveram frequência acima de 2%. A maioria dos pacientes foram insuficientes pancreáticos (95,4%) com mediana da elastase fecal de 15 (15-15) mcg/g. Os pacientes encontravam-se nutricionalmente com escore Z para Índice de Massa Corporal (Z- IMC) de 0.14 ± 0.98 e para altura de -1.00 (-1.65 - -0.35). O nível médio de albumina foi de 4.42 ± 0.347 g/dL. A média do escore Z para valores de função pulmonar do VEF₁ dos 52 pacientes com espirometrias que cumpriam critérios de aceitabilidade foi de -1.05 (-2.29 - -0.02) e do CVF -0.927 ± 2.67 . Houve correlação significativa entre albumina e Z-IMC ($0,32$; $p < 0.01$). Ambas as variáveis apresentaram correlação com a idade, de forma que quanto mais velho o paciente menor o Z-IMC (-0.35 ; $p < 0.01$) e a albumina (-0.23 ; $p < 0.05$). Quando comparados os dados do Escore ultrassonográfico Hepático de Williams houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0.0$). Houve diferença limítrofe entre os grupos nos dados de radiografia de tórax ($p = 0.051$). Pacientes com níveis de albumina maior foram associados a maiores valores de Z-VEF₁ (0.4 ; $p < 0.01$). Pacientes em que a pontuação da ABEP foi maior tiveram um Z-Altura maior também (0.26 ; $p < 0.05$). **Conclusão:** Poucos desfechos avaliados no estudo relacionaram-se com o genótipo. Outras variáveis genéticas podem estar envolvidas. Pacientes menos favorecidos socioeconomicamente apresentaram menor estatura demonstrando uma relação ambiental com a apresentação clínica da doença.

Palavras-Chave: Fibrose Cística; Genótipo-Fenótipo; Dados Socioeconômicos; Albumina

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a life-limiting autosomal recessive genetic disease. More than 2000 mutations in the *CFTR* gene have been identified. The scope of clinical manifestations in CF varies, both in relation to the number of affected organs and the severity of the disease not existing a strong genotype-phenotype correlation to explain such variability. It is possible that other genetic factors or even non-genetic factors influence the phenotypes significantly. **Objective:** To evaluate the correlation of molecular findings in the *CFTR* gene and socioeconomic variables with clinical findings of children and adolescents with cystic fibrosis followed up at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Methodology:** Patients aged up to 18 years old were prospectively recruited from the HCPA Pediatric Pulmonology outpatient clinic. During the patients visit to the clinic, in addition to the clinical and laboratory evaluation carried out in the routine, a questionnaire was applied on socioeconomic data from the Brazilian Association of Research Companies (ABEP) according to the 2018 Brazil criteria. Patients who, at the time of recruitment, had not yet undergone fecal elastase measurement as part of their routine assessment, they were invited to have it test it as part of the study. Patients whose genotype was not establish were sequence through new generations sequencing (NGS). **Results:** Eighty-seven patients were included in the study. Patients were divided into five groups according to their genotype. The most frequent mutation found was p.Phe508del present in approximately 57.9% of the alleles studied. In addition to p.Phe508del, six other mutations had a frequency above 2%. Most patients were pancreatic insufficient (95.4%) with a median fecal elastase of 15 (15-15) mcg/g. Patients had Body Mass Index Z score (Z-BMI) of 0.14 ± 0.98 and height Z score of -1.00 (-1.65 - -0.35). The average level of albumin was 4.42 ± 0.347 g / dL. The mean Z score for pulmonary function values of FEV₁ was -1.05 (-2.29 - -0.02) and for CVF -0.92 ± 2.67 . There was a significant correlation between albumin and Z-BMI (0.32; p <0.01). Both variables correlated with age, so that the older the patient, the lower the Z-BMI (-0.35 ; p <0.01) and albumin (-0.23 ; p <0.05). When comparing the Williams hepatic ultrasound Score data, there was a significant difference between the groups (p=0.03). There was a borderline difference between the groups in the chest X-ray Schwachman score (p=0.05). Patients with higher albumin levels were associated with higher Z-FEV₁ values (0.4; p <0.01). Patients whose ABEP score was higher also had a higher Z-Height (0.26; p <0.05). **Conclusion:** Few outcomes assessed in the study were related to the genotype. Other genetic variables may be involved. Less socio-economically favored patients had shorter stature demonstrating an environmental relationship with the clinical presentation of the disease.

Key words: Cystic Fibrosis; Genotype-Phenotype; Socioeconomic Data; Albumin

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação das classes do <i>CFTR</i>	17
Figura 2 – Algoritmo simplificado de diagnóstico.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Achados clínicos em pacientes com FC.....	19
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ABRAM	Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CBC	Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFTR	<i>Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DIOS	Síndrome de Obstrução Intestino Distal
ES	Escore de Shwachman
FC	Fibrose Cística
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLI	<i>Global Lung Function Initiative</i>
GBEFC	Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RS	Rio Grande do Sul
TIR	Tripsinigênio Imunorreativo
UAMP	Unidade de Análises Moleculares e Proteínas
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	FIBROSE CÍSTICA	16
2.1.1	Mutações no gene <i>CFTR</i>	16
2.1.2	Correlação genótipo-fenótipo	18
2.1.3	Sintomatologia da FC	19
2.1.4	Microbiologia da FC	21
2.1.5	Diagnóstico da FC	21
2.1.6	Tratamento	24
3	JUSTIFICATIVA	27
4	OBJETIVOS	28
4.1	OBJETIVO GERAL	28
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5	METODOLOGIA	29
5.1	RECRUTAMENTO DOS PACIENTES	29
5.2	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	29
5.3	AVALIAÇÃO DOS DADOS SOCIOECONÔMICOS	29
5.4	AVALIAÇÃO DE DADOS CLÍNICOS	29
5.4.1	Avaliação do status pancreático	29
5.4.2	Avaliação gravidade e variáveis radiológicas e espirométricas	30
5.4.3	Avaliação da microbiologia	30
5.4.4	Pesquisa de mutações	31
5.4.5	Análise estatística	31
	REFERÊNCIAS	32
6	ARTIGO	39

6.1 ANEXOS ARTIGO.....	52
6.1.1 Anexo 1 do Artigo - Descrição completa dos dados conforme os grupos.	52
6.1.2 Anexo 2 do Artigo - Tabela com Todas as Mutações Encontradas separadas nos grupos com seu nome Proteico e de Legado ou c.DNA. na: não apresenta.....	55
7 CONCLUSÕES	65
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMO LIVRE E ESCLARECIDO	67
ANEXO 2 – QUESTIONARIO SOCIOECONOMICO ABEP	70
ANEXO 3 – FORMULARIO DO PACIENTE.....	72

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC) é uma das mais comuns doenças genéticas autossômicas recessivas limitadoras de vida. É uma doença reconhecida desde a década de 1930. Dependendo da combinação de mutações presentes em cada alelo, a proteína gerada tem sua função diminuída ou não é funcional, o que contribui ao surgimento dos variados fenótipos observados (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016).

A FC é causada por mutações em um gene chamado *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*) que se localiza no braço longo do cromossomo 7. Os fatores exatos que regulam a expressão do *CFTR* ainda não foram identificados. Esse gene codifica uma proteína homônima que se expressa na membrana apical das células epiteliais exócrinas.

A proteína *CFTR* é composta por 1480 aminoácidos e o que a faz única é a presença de um domínio R intracelular central enriquecido por sítios de fosforilação usados pelas proteinocinases A e C. A fosforilação do domínio R é necessária para a abertura adequada do canal e assim seu funcionamento. Apesar de a maioria dos membros da família deste tipo de proteína serem transportadores, a *CFTR* é um canal de cloro e bicarbonato regulado pela adenosina monofosfato cíclica (cAMP) que precisa estar funcional para que o canal externo de cloreto (ORCC) transporte esse íon para a luz dos órgãos epiteliais. Um canal *CFTR* funcional também inibe o canal epitelial de sódio ENaC nas células em que ambas residem (WILMOTT *et al.*, 2018).

A homeostase dos fluidos das células epiteliais exócrinas fica prejudicada quando o canal é afetado, levando a secreções espessas tanto no trato respiratório, como gastrointestinal e genital. Existe alta expressão de *CFTR* nos rins e mesmo assim sua não funcionalidade ou ausência não parece ser danosa. A via respiratória é a mais afetada e nos pulmões dos pacientes com FC existem anormalidades adicionais do fluído pulmonar que são associadas a inflamação crônica e infecção.

As relações genótipo-fenótipo levantam questões não completamente discutidas. Reconhecer que uma mesma variante patogênica possa ter efeitos múltiplos é importante na otimização dos tratamentos moduladores do *CFTR*. A melhora clínica dos pacientes com FC foi encorajadora com a melhora do acesso dos pacientes aos centros de tratamento e a evolução do tratamento ao longo das décadas. Se os tratamentos com moduladores do *CFTR*, que já vêm se mostrando muito promissores, se confirmarem bem sucedidos ao longo dos próximos anos, poderemos ver uma mudança profunda no curso da doença pulmonar da FC.

É possível ainda que outros fatores genéticos ou mesmo fatores não genéticos influenciem os fenótipos de forma significativa. O impacto de fatores socioeconômicos na vida dos pacientes com FC em nosso meio ainda é pouco conhecido.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

A mucoviscidose, como também é chamada, é uma doença que afeta mais de 70 mil indivíduos em todo o mundo, a maioria crianças. No Brasil, 70% dos pacientes têm menos de 18 anos. A doença se manifesta em todas as etnias, porém principalmente populações com descendência europeia (REBRAFC, 2017; WHO, 2004). Na Europa, 1 a cada 2000-3000 recém-nascidos é diagnosticado com FC. Nos Estados Unidos, a incidência de FC é de 1 para cada 3500 nascidos. Sabe-se que a incidência em asiáticos é menor (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016; FANEN; WOHLHUTER-HADDAD; HINZPETER, 2014; SILVA FILHO; CASTAÑOS; RUÍZ, 2016). No Brasil, devido à grande heterogeneidade populacional, a incidência é estimada em 1:7576 nascidos-vivos e varia sendo maior em estados da região sul (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

A falta ou disfunção da proteína CFTR estão associados com insuficiência pancreática, aumento na concentração de cloro no suor e doença broncopulmonar obstrutiva. O reconhecimento precoce baseado nos sintomas da FC frequentemente é difícil, pois a maioria dos sintomas não é específica de fibrose cística (KHARRAZI *et al.*, 2015).

A FC é assim uma doença complexa que necessita acompanhamento multidisciplinar com equipe treinada com objetivo de melhores desfechos em longo prazo.

2.1.1 Mutações no gene *CFTR*

De acordo com a Base de Dados de Mutações da FC (*Cystic Fibrosis Mutation Database* - <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>), atualmente existem mais de 2000 variantes de sequência identificadas. A mutação, ou variante patogênica, mais comum nesse gene é p.Phe508del (WANG *et al.*, 2014). No Registro Brasileiro de 2017, 43% dos alelos estudados são desta variante e desta forma 51,4% dos pacientes apresentam esta mutação em pelo menos 1 alelo (REBRAFC, 2017).

Todas essas variantes patogênicas têm diferentes consequências funcionais e prevalências que variam entre as diferentes etnias. Estima-se que 40% delas causem a substituição de um aminoácido na proteína, 36% alterem o processamento do RNA (incluindo mutações *nonsense*, *frameshift* e de erro no *splicing*), aproximadamente 3% envolvem grandes rearranjos no gene *CFTR*, 1% afeta a região promotora, 14% são variantes neutras e 6% têm efeito indeterminado até o momento (Saraiva-Pereira, 2011; Marson *et al.*, 2016).

As mutações que causam FC podem ser classificadas de diferentes maneiras e atualmente ainda não há consenso sobre qual a melhor (SARAIVA-PEREIRA, 2011). Recentemente, foram sugeridas a divisões em 7 classes ampliando a classificação tradicional que continha apenas 6 classes. (Figura 1)(MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016). São elas:

- Classe I - Defeito na produção da proteína: mutações *nonsense*, *frameshift* e que causam erro no padrão de *splicing*, gerando códons de parada prematura, bloqueando a tradução e acelerando a degradação do mRNA.
- Classe Ib (ou VII) – Não Transcrição do mRNA: mutações causadas por grandes deleções. Conhecidas como não recuperáveis, visto que terapias disponíveis atualmente não revertem as consequências desse tipo de mutação.
- Classe II - Defeito no processamento da proteína: mutações que geram mal processamento da proteína CFTR, resultando na ausência de proteína funcional na membrana plasmática. Exemplo: p.Phe508del.
- Classe III - Defeito na regulação do canal: mutações dessa classe não afetam a estrutura tampouco o processamento da proteína CFTR. Todavia, afetam o padrão de abertura e fechamento desse canal de cloreto.
- Classe IV - Defeito na condutância do canal: mutações que perturbam o fluxo de cloreto através do poro do canal.
- Classe V - Síntese proteica reduzida: mutações que alteram a transcrição ou geram *splicing* alternativo do *CFTR*, formando canais de cloreto funcionais, mas em menor quantidade que o fenótipo selvagem.
- Classe VI - Estabilidade reduzida da proteína: mutações que aceleram o *turnover* da CFTR, diminuindo sua meia-vida.

Quadro 1- Classificação de classes do *CFTR* tradicional, a classificação proposta por Marson *et al.* e a classificação sugerida por De Boeck e Amaral

Classificação Tradicional	Classe I		Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Classificação Proposta	Classe IA	Classe IB	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Classificação de DeBoeck e Amaral	Classe VII	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Defeito CFTR	Sem mRNA	Sem Proteína	Sem Tráfego	Canal Danificado	Condutância Reduzida	Menos Proteínas	Menos Estabilidade
Exemplos de Mutações	Dele2,3(21kb) 1717-1G>A	Gly542X, Trp1282x	Phe508del, Asn1303Lys, Ala561Glu	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Arg117His, Arg334Trp, Ala455Glu	3272-26A>G, 3849+10 kg C>T	c.120del123, rPhe508del
Terapia Corretora	Não recuperável	Recuperação de Síntese	Recuperação de Tráfego	Recuperação da atividade do canal	Recuperação da atividade do canal	Correção de <i>splicing</i>	Promotores de Estabilidade
Medicações (Aprovadas)	Terapias de <i>by-pass</i> (não)	Compostos de leitura (não)	Corretores (sim)	Potenciadores (sim)	Potenciadores (sim)	Corretores, oligonucleotídeos antisense, potenciadores? (não)	Estabilizadores (não)
Características Clínicas	Doença mais severa				Doença menos severa		

Imagem modificada de Marson et al. 2016, *Lancet Respir Med.* 2016(MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016)

2.1.2 Correlação genótipo-fenótipo

Este sistema de classificação citado na seção anterior tem a vantagem de caracterizar as variantes pelo seu defeito funcional e ajuda a categorizar os alvos de novas terapias moleculares. Entretanto, ele apresenta limitações importantes quando se tenta correlacionar as manifestações clínicas com a classe da mutação, sendo este o motivo de alguns autores sugerirem que a classe VII seja conhecida com o Ib. Há, porém, algumas generalizações úteis. De forma geral, as mutações de classe I a III tendem a causar pouco ou nenhum funcionamento da CFTR e a ter consequências mais graves. Essas variantes tendem a levar um fenótipo grave e estão associadas à insuficiência pancreática, ao íleo meconial, ao diabetes relacionado à FC e à doença hepática da FC. Já as classes IV a VI representam variantes que tendem a levar a um fenótipo mais brando. A presença de pelo menos um alelo com função residual confere um estado nutricional melhor ao paciente, além de doença pulmonar menos grave (ADLER *et al.*, 2008; BLACKMAN *et al.*, 2006; KNOWLES; DRUMM, 2012; SARAIVA-PEREIRA, 2011). Há autores, como Veit *et al.* que sugerem outras formas de classificação. Em 2016 este grupo propôs uma classificação expandida que considera 31 possíveis classes que se misturam. Ele sugere que mutações como a própria p.Phe508del ou

até uma classe I, como a p.Trp1282X poderiam ser classificadas diferentemente por eventualmente terem função residual. No caso da p.Trp1282X, ela pode apresentar função residual devido ao ponto onde acontece a quebra de transcrição, o que faria com que esses pacientes apresentem um fenótipo menos grave, embora seja uma mutação identificada como classe I. (VEIT *et al.*, 2016)

Correlações genótipo-fenótipo sugerem que fatores genéticos adicionais no *CFTR* e/ou fatores não genéticos influenciam de forma significativa para os fenótipos observados na FC e em outras doenças relacionadas ao *CFTR*. A abrangência de manifestações clínicas na FC varia, tanto em relação ao número de órgãos afetados, quanto à gravidade da doença, sem uma correlação genótipo-fenótipo forte o suficiente para explicar tal variabilidade, o que torna difícil a predição do prognóstico clínico dos pacientes. Isso sugere que vários fatores influenciem o fenótipo, como acontece em doenças complexas. A heterogeneidade fenotípica observada na FC poderia então ser causada por múltiplos efeitos aditivos, incluindo aqueles gerados por alelos complexos com múltiplas mutações, genes modificadores, mutações em genes alternativos que produzem fenótipos tipo-FC e influência do ambiente. (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016; FANEN; WOHLHUTER-HADDAD; HINZPETER, 2014; LUCARELLI *et al.*, 2012; SARAIVA-PEREIRA, 2011)

2.1.3 Sintomatologia da FC

Dentre os órgãos afetados pela FC, os pulmões e vias aéreas são os mais comprometidos, sendo que a doença obstrutiva pulmonar é atualmente a maior causa de morbidade e é responsável por aproximadamente 80% das mortes de pacientes com FC. (REBRAFC, 2017). Clinicamente, a perda da função pancreática exócrina resulta em má absorção dos nutrientes da dieta levando a desnutrição e atraso no crescimento, o que pode levar à morte na primeira década de vida em pacientes não tratados (CASTELLANI; ASSAEL, 2017). A tabela 1, abaixo, traz os principais órgãos comprometidos pela FC e os sintomas associados a eles.

Tabela 1 - Achados clínicos mais frequentes em pacientes com fibrose cística

Manifestações Respiratórias	Tosse produtiva
	Infecções recorrentes (especialmente Pseudomonas, colonização por Estafilococos)

	Baqueteamento digital
	Aspergilose Broncopulmonar Alérgica
	Bronquiectasias
	Sinusite
	Bronquiolite/Asma
Manifestações Gastrointestinais	Insuficiência Pancreática
	Síndrome de Obstrução Intestino Distal (DIOS)
	Íleo meconial
	Diabetes relacionada a FC
	Deficiências vitamínicas
	Pancreatites recorrentes
	Icterícia neonatal prolongada
	Cirrose
	Prolapso retal
Manifestações Geniturinárias	Infertilidade masculina
	Fertilidade feminina reduzida
Outras	Concentração elevada de cloreto no suor
	Alcalose
	Osteoporose

Modificada de *Uptodate: Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis.* (KATKIN, 2016)

2.1.4 Microbiologia da FC

Pacientes com fibrose cística têm mais suscetibilidade a infecções respiratórias. A obstrução crônica da via aérea causada pelas secreções espessas é logo seguida pela colonização de bactérias patogênicas, como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) e o Complexo *Burkholderia cepacia* (CBC). A incidência de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina) tem aumentado em diversas regiões. Outros gêneros de bactérias comumente encontradas em pacientes com FC incluem *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* e *Klebsiella*. A prevalência de cada bactéria varia com a idade do paciente. *Mycobacteria* não tuberculosas e espécies de fungos como *Aspergillus* também contribuem para doença clínica em alguns pacientes. Mesmo entre pacientes assintomáticos, onde o diagnóstico se deu pela triagem neonatal, existem evidências de doença subclínica nos primeiros meses de vida (PALSER *et al.*, 2016; PILLARISSETTI *et al.*, 2011; STICK *et al.*, 2009).

A presença de *P. aeruginosa* com fenótipo mucoide é particularmente sugestiva de FC. Infecções precoces por PA podem ser erradicadas seguindo estratégias com antibióticos. Caso não erradicadas, o manejo da infecção crônica necessita antibióticos inalados regulares e um ainda maior peso no tratamento diário. Infecção crônica por PA leva ao ciclo de infecção, inflamação e dano pulmonar, causando declínio acelerado da função pulmonar, exacerbações mais frequentes, aumento do peso do tratamento e, em última análise, acelerando a mortalidade. O estabelecimento da infecção crônica por PA e a idade da colonização são influenciados por fatores genéticos (MOGAYZEL *et al.*, 2014; PALSER *et al.*, 2016).

Outro patógeno clinicamente significativo em infecções pulmonares nos pacientes com FC é o MRSA. Alguns estudos indicam que infecção crônica por MRSA é associado a um declínio rápido da função pulmonar entre crianças e piora na sobrevida em pacientes adultos (VALLIÈRES *et al.*, 2016).

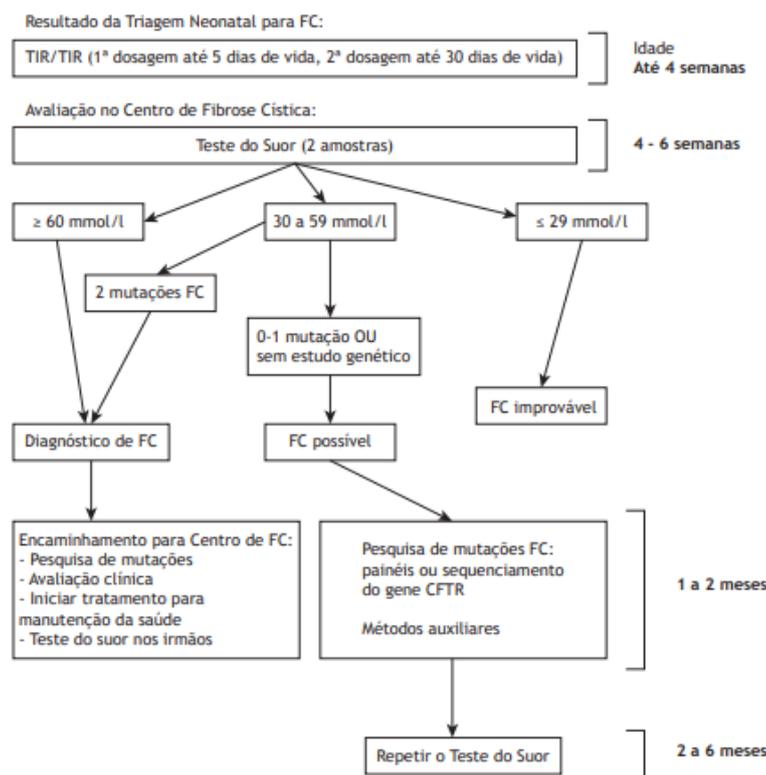
2.1.5 Diagnóstico da FC

Os avanços nos métodos de triagem neonatal e de diagnóstico para Fibrose Cística ao longo dos anos modificaram drasticamente o cenário da doença. Recentemente, vem se observando um aumento no número de programas de triagem de FC ao redor do mundo e da busca ativa para financiá-los. Vem para apoiar esse tipo de estratégia o fato de que, nas últimas três décadas, existe um aumento da evidência de que pacientes bem nutridos e ativos

têm uma melhor qualidade de vida, função respiratória, sobrevida e menos complicações graves precoces da FC. Ainda que não previna o surgimento da doença, oferece uma oportunidade para intervenção precoce e pode, assim, retardar o aparecimento de complicações mais tarde na vida (CASTELLANI *et al.*, 2016; GONSKA; RATJEN, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2009)

No caso da FC, a triagem é feita através da dosagem do TIR (tripsinogênio imunorreativo), uma pró-enzima pancreática que, pela obstrução dos canalículos e ductos pancreáticos já na vida fetal, é extravasada pela corrente sanguínea e encontra-se elevada nos casos suspeitos de FC. No estado do Rio Grande do Sul (RS) é utilizado o ponto de corte de 70 ng/mL similar ao utilizado em outros centros nacionais e internacionais. Todas as crianças identificadas pelo teste de triagem devem ter seu diagnóstico confirmado por um teste diagnóstico direto, por exemplo, dosagem de eletrólitos no suor (teste de suor), inclusive aqueles com duas mutações detectadas (MOCELIN *et al.*, 2017). Em 2017, foram publicadas as Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da Fibrose Cística que orientam a realização do teste de suor antes mesmo do teste genético, conforme algoritmo na Figura 2. (ATHANAZIO *et al.*, 2017)

Figura 2 – Algoritmo Simplificado de Diagnóstico



Retirado das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. (ATHANAZIO *et al.*, 2017)

A referência de valores do teste de suor foi estabelecida, baseada em estimativas e não em evidências. O *Guideline* de diagnóstico de FC da *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report* publicado em 2017 discute a dificuldade de interpretação do resultado teste de suor em crianças, ainda que o teste possa ser realizado adequadamente em centros com experiência (FARRELL *et al.*, 2017). Algumas crianças são de difícil classificação como as que apresentam duas mutações, porém valores no teste de suor inferiores a 30 ou aquelas com apenas uma mutação e testes de suor com valor elevado. Ainda que sejam a minoria dos casos, essas crianças podem estar em risco de complicações posteriores e, portanto, devem ser identificadas e acompanhadas (ATHANAZIO *et al.*, 2017; FARRELL *et al.*, 2017).

Este mesmo *guideline* determina que o diagnóstico de FC deve ser baseado na presença de uma ou mais manifestações clínicas, história de FC em um irmão ou um teste de triagem neonatal positivo mais evidência laboratorial de anormalidade do gene *CFTR* documentado por concentração elevada de cloro no suor, identificação de duas mutações associadas com fibrose cística ou demonstração, *in vivo*, de anormalidades características no transporte de íons do epitélio nasal ou medida de corrente intestinal (ambos com padronização internacional) (ATHANAZIO *et al.*, 2017; FARRELL *et al.*, 2017).

Segundo o relatório anual de 2017 do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 1213 (49,7% do total de casos) pacientes foram diagnosticados a partir da triagem neonatal (REBRAFC, 2017). Porém, em parte dos recém-nascidos com TIR positivo, identifica-se uma ou nenhuma mutação (sendo estas ligadas a valores limítrofes no teste do suor). Isso se deve ao fato de o painel recomendado pela ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*) conter apenas as 23 mutações mais frequentes na população mundial. Por mais que esses painéis sejam adaptados para diferentes populações e etnias, ainda assim há mutações que não são detectadas. Além disso, nem todos os centros têm acesso a uma análise genética abrangente (BERGOUGNOUX *et al.*, 2015; MOSKOWITZ *et al.*, 2008; PÉREZ *et al.*, 2007; SARAIVA-PEREIRA, 2011).

Embora o diagnóstico molecular seja reconhecidamente cada vez mais útil, nem todos os centros de referência têm profissionais e instalações necessárias tanto para gerar como para interpretar os dados de forma robusta e precisa (DAL'MASO *et al.*, 2013; ZEMANICK *et al.*, 2010). O uso de sequenciamento de nova geração (NGS) tem proporcionado uma melhor caracterização dos genótipos presentes na nossa população. Nunes *et al.* colocam que nos últimos anos houve um aumento da disponibilidade das tecnologias para realização deste tipo

de exame. Isso refletirá em um aumento do uso desta tecnologia na prática clínica nos próximos anos e com isso haverá também um aumento de dados gerados por ela, que exigirá mais conhecimento para interpretação deles (NUNES *et al.*, 2017).

Além disso, há uma variação considerável no fenótipo e no curso clínico da FC nos países da América Latina, o que complica não só o diagnóstico, mas também o prognóstico e o tratamento dos pacientes. Tal variação ocorre em virtude de fatores genéticos, fatores ambientais, tratamento médico e interações entre esses fatores (SILVA FILHO; CASTAÑOS; RUÍZ, 2016; SLY *et al.*, 2009). Assim, a caracterização e o entendimento de como esses fatores influenciam o resultado em diferentes grupos étnicos latino-americanos têm importância para o diagnóstico, para a correlação genótipo-fenótipo e para a otimização dos cuidados com o paciente (SILVA FILHO; CASTAÑOS; RUÍZ, 2016).

Quando analisamos a status pancreático dos pacientes, temos diferentes formas de realizar o diagnóstico. Ele pode ser feito por métodos diretos e indiretos. Teste diretos de estimulação da função pancreática, como por exemplo o padrão ouro, teste da secretina-colecistocinina não são adequados (necessitam muito tempo, são invasivos e caros) para avaliação rotineira de pacientes pediátricos. Desta forma, os testes indiretos têm sido desenvolvidos e utilizados. A elastase fecal é uma endoprotease que permanece estável durante a passagem pelo intestino e sua concentração fecal se correlaciona significativamente com a quantidade de enzima secretada pelo pâncreas exócrino. Até o momento, é o teste com maior sensibilidade entre os testes indiretos. A determinação da elastase fecal é um teste de fácil aplicabilidade clínica e pode ser usado como primeiro teste para o estudo de pacientes com suspeita clínica de doença pancreática crônica e para o acompanhamento de pacientes suficientes pancreáticos. Devido à impossibilidade de todos os serviços disponibilizarem tais testes, o diagnóstico ainda é clínico em muitos cenários (DOMINGUEZ-MUÑOZ, 2018; GONZALES *et al.*, 2011).

2.1.6 Tratamento

O tratamento da FC depende de quais órgãos são afetados, visto a ampla variabilidade fenotípica. Como já descrito em seções anteriores, nessa doença não há uma correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida para a maioria das comorbidades identificadas nos pacientes. Com isso, o tratamento adequado da FC se torna ainda mais desafiador. De uma forma geral, o manejo consiste em tratar as manifestações clínicas e, quando possível, tratar a

etiologia da doença – terapia de *by-pass* para aumentar a quantidade e/ou função da CFTR (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Nas últimas três décadas, existe um aumento da evidência de que pacientes bem nutridos e ativos têm uma melhor qualidade de vida, função pulmonar, sobrevida e menos complicações severas precoces da FC. Nesse contexto, observou-se um crescimento no número de pacientes com FC com acesso a Centros de tratamento especializados. Existem evidências de que pacientes tratados em centros especializados tem impacto no prognóstico com melhores desfechos clínicos. O acompanhamento multidisciplinar nestes centros ou serviços de referências (conforme o número de pacientes atendidos) possibilita tratamentos mais eficazes e englobantes. Uma equipe multidisciplinar nestes centros deve ser composta pelo menos pediatras, pneumologistas, gastroenterologistas, fisioterapeutas, enfermeiras, nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos e assistentes sociais. Todos os membros da equipe devem ter papel ativo no cuidado com o paciente e em atividades de pesquisa e educação (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Novos medicamentos foram disponibilizados, o que resultou em benefícios significativos em termos de prognóstico dos pacientes. Como exemplo dos tratamentos usados, há a reposição de enzimas pancreáticas por via oral (em pacientes com insuficiência pancreática), a alfadornase (DNase que hidrolisa o DNA presente no escarro e reduz a viscosidade nos pulmões), a solução de Tobramicina, outras medicações inaladas, o uso crônico de azitromicina e terapia com solução hipertônica. Cada uma dessas terapias teve sua eficiência comprovada em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. (ATHANAZIO *et al.*, 2017; CASTELLANI; ASSAEL, 2017)

Os moduladores do *CFTR* têm ganhado mais espaço à medida que novos estudos são realizados e publicados e há um melhor conhecimento da genética dos pacientes. Entre as drogas liberadas para tratamento, há o Ivacator em pacientes com *gating mutations* (classe III, como a p.Glu551Asp) que apresenta bons resultados em termos de concentração cloreto no suor, melhora da função pulmonar, número de exacerbações e status nutricional. O custo deste tipo de medicação é ainda um limitante importante para sua administração de forma mais abrangente para os pacientes que possuem mutações em que haveria benefício. Na busca de abranger mais pacientes, terapias que incluam pacientes homozigotos para p.Phe508del como a terapia combinada do Lumacaftor e Ivacaftor mostrou resultados mais modestos quando comparados aos vistos com o Ivacaftor. Outro corretor, como o Lumacaftor, o Tezacaftor também foi testado em terapia dupla com o Ivacaftor também mostrando resultados similares

aos anteriores. Atualmente, já há terapias triplas como a Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor que se mostraram superiores a terapia dupla (Tezacaftor e Ivacaftor) mostrando melhora da função pulmonar mais significativa quando estes foram comparados. Novamente, os custos limitam o uso dessa medicação, ainda que já liberada pelo *Food and Drug Administration* (FDA). (FAJAC; DE BOECK, 2017; HEIJERMAN *et al.*, 2019; ROSENFELD *et al.*, 2018; TALAMO GUEVARA; MCCOLLEY, 2017).

Houve também um aumento no número de iniciativas para criar programas e diretrizes, os quais melhoraram a conscientização dos médicos em relação à doença. Várias associações e grupos foram criados por toda a América Latina oferecendo apoio e aconselhamento a pacientes, familiares, cuidadores e profissionais da saúde. No Brasil, existe a Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose (ABRAM – www.abram.org.br), uma organização de pacientes não-médica, e o Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística (GBEFC – www.gbefc.org.br), formado por médicos, estatísticos e demais profissionais da saúde (REBRAFC, 2017; SILVA FILHO; CASTAÑOS; RUÍZ, 2016).

Apesar de ter ocorrido uma melhora, ainda existem muitas áreas da América Latina que apresentam uma limitação no acesso a intervenções médicas necessárias para o manejo adequado dos pacientes com FC. Infelizmente, muitos pacientes latino-americanos não têm acesso aos tratamentos devido aos custos elevados e as baixas taxas de reembolso ou custeio pelo governo. Adicionalmente, há ainda a possibilidade de transplante de pulmões, para casos avançados de FC (MORRELL; PILEWSKI, 2016; VADAGAM *et al.*, 2018).

3 JUSTIFICATIVA

O diagnóstico da fibrose cística (FC) pode causar grande impacto na vida dos pacientes e de seus familiares, visto a necessidade de adesão a um tratamento diário e cansativo, assim como a necessidade de lidar com as complicações precoces ou tardias da doença.

Os dados disponíveis sobre possíveis associações genótipo-fenótipo ainda não permitem de forma efetiva a estimativa de desfechos e cursos clínicos. Apesar de a FC ser uma doença monogênica, ela não se comporta como uma doença simples, pois diversos estudos têm demonstrado a influência de outros fatores (genéticos, epigenéticos e ambientais) no fenótipo dos pacientes. A análise da influência de fatores clínicos, moleculares e socioeconômicos dos pacientes afetados no sul do Brasil pode contribuir para o melhor entendimento dessa doença na nossa população e os dados produzidos poderão servir de subsídio para o delineamento de novas estratégias de tratamento. Adicionalmente, o impacto de fatores socioeconômicos na história natural da doença dos pacientes em nosso meio ainda é pouco conhecido.

Por fim, espera-se que a pesquisa por fatores ambientais e socioeconômicos possa contribuir de forma significativa para fortalecer correlações genótipo-fenótipo, facilitando não só o tratamento, mas também o prognóstico dos pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação dos achados moleculares no gene *CFTR* e de variáveis socioeconômicas com achados clínicos de crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever os dados demográficos de pacientes com FC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- b) Caracterizar o fenótipo clínico de pacientes com FC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- c) Buscar correlações genótipo-fenótipo específicas com base na identificação de mutações recorrentes e/ou de mutações em diferentes regiões de *CFTR* que estejam associadas a um determinado fenótipo.
- d) Propor correlações entre aspectos socioeconômicos e desfechos clínicos em pacientes com FC, levando em conta o genótipo dos pacientes.
- e) Avaliar a função pancreática nos pacientes com diferentes genótipos.

5 METODOLOGIA

5.1 RECRUTAMENTO DOS PACIENTES

Foram elegíveis para o presente estudo pacientes com diagnóstico de FC com idade de até a 18 anos. Os pacientes foram recrutados, por conveniência, a partir do ambulatório de Pneumologia Pediátrica específico para Fibrose Cística do HCPA.

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido à Plataforma Brasil, obtendo o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 91638818.6.0000.5327 sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto número 2018-0461).

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão (ou seus representantes legais) foram convidados a participar do estudo. Os pacientes que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, ANEXO 1).

5.3 AVALIAÇÃO DOS DADOS SOCIOECONÔMICOS

Durante a avaliação dos pacientes no ambulatório foi aplicado questionário sobre dados socioeconômicos seguindo as orientações da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) conforme o Critério Brasil 2018 e atualização da distribuição de classes para 2017, último publicado até aquele momento. (ABEP, 2018) (ANEXO2).

Durante essa entrevista foram respondidos também dados de ancestralidade. Após foi realizada consulta ao prontuário eletrônico do paciente para obtenção dos demais dados, conforme descrito em FORMULARIO DO PACIENTE (ANEXO 3).

5.4 AVALIAÇÃO DE DADOS CLÍNICOS

5.4.1 Avaliação do status pancreático

Os pacientes que no momento do recrutamento ainda não tinham realizado a dosagem de elastase fecal como parte de sua avaliação de rotina, foram convidados a realizá-la como parte do estudo. Esta avaliação foi feita através de ensaio imunoenzimático (ELISA) para determinação quantitativa de Elastase Pancreática I em amostras de fezes humanas. A Unidade de Análises Moleculares e Proteínas do HCPA (UAMP) foi unidade de apoio para

armazenamento das amostras e a realização do teste foi feita com a colaboração de pesquisadores do Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular no Laboratório de Imunologia da Pontifícia Universidade Católica (PUCRS).

7.4.2. Avaliação gravidade e variáveis radiológicas e espirométricas

A gravidade da doença foi avaliada por meio do Escore de Shwachman (ES) que avalia atividade geral, exame físico, estado nutricional e achados radiológicos. Esse escore varia de 20 a 100 pontos, com maiores pontuações para o melhor estado (SHWACHMAN; KULCZYCKI, 1958). Esse mesmo escore foi apresentado para avaliação dos dados de imagem em sua aba de ‘achados radiológicos’, criando-se a variável “Escore de Shwachman” para o escore total e “Achados Radiológicos” para os dados de interpretação da radiografia de tórax. Essa aba do escore era pontuado pelo pneumologista pediátrico responsável pelo paciente conforme o exame realizado na revisão anual. Este escore radiológico varia de 5-25 onde quanto maior a pontuação menos alterações são vistas no exame.

O escore de Williams que avalia o comprometimento hepático na ultrassonografia era avaliado por radiologista treinado, do serviço de radiologia do HCPA. (FAGUNDES *et al.*, 2004)

Variáveis espirométricas também foram utilizadas para avaliação de gravidade da doença. As espirometrias foram realizadas em pacientes maiores de cinco anos no Serviço de Pneumologia – Unidade de Fisiologia Pulmonar do HCPA com espirômetro modelo Spirostick (Geratherm®), usando Global Lung Function Initiative (GLI) (HALL; STANOJEVIC, 2019)(Hall e Stanojevic 2019) para valores esperados. Os dados foram apresentados em percentual do previsto e em escore Z para valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da capacidade vital forçada (CVF). As espirometrias foram realizadas de acordo com as diretrizes de teste função pulmonar de 2002 da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA *et al.*, 2002). Todas as espirometrias foram avaliadas em sua qualidade pelo médico assistente e apenas foram analisadas espirometrias que cumpriam os critérios de aceitabilidade.

7.4.3. Avaliação da microbiologia

Os dados de microbiologia foram divididos em nunca apresentar exame com germe identificado, pacientes com colonização intermitente e pacientes cronicamente colonizados. O critério de colonização foi definido como crônicos quando mais de 50% dos exames dos

últimos 12 meses apresentaram o germe e intermitente quando menos de 50% tinham o germe identificado, seguindo parâmetros consagrados para *Pseudomonas aeruginosa* (PA). (Lee et al. 2003)

7.4.4. Pesquisa de mutações

Os pacientes do estudo haviam sido previamente testados para a presença da variante p.Phe508del no laboratório de genética do HCPA durante seu acompanhamento no serviço. Destes, os que não possuíam duas variantes identificadas tiveram seu DNA sequenciado por técnica de sequenciamento de nova geração (NGS) em laboratório privado (Mendelics Análise Genômica S.A., São Paulo, SP, Brasil) através de uma parceria com o Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística (GBEFC) com a empresa Vertex. Resumidamente, conforme os laudos a captura de éxons foi realizada usando o painel customizado Nextera Rapid Capture Mendelics Custom Panel V2 seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq. O alinhamento e a identificação de variantes foram realizados através de protocolos próprios de bioinformática, tendo como referência o genoma humano versão GRCh37.

Quando existente, usou-se a nomenclatura proteica (p.). Os nomes de legado das variantes, quando existentes, também foram descritos.

7.4.5. Análise estatística

Os dados foram analisados no software R versão 3.6.3. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade dos dados. As análises descritivas consistiram em média e desvio padrão (média \pm DP) para variáveis paramétricas e mediana com intervalo interquartil (mediana [IIQ 25% - 75]) para não paramétricas. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e relativa (%). Para comparação entre os grupos, se utilizou o teste de ANOVA one-way seguido pelo post-hoc de Tukey para as variáveis paramétricas, o Kruskal-Wallis com método post-hoc de Benjamini-Hochberg para as não paramétricas. Por fim, foram realizadas correlações entre as variáveis contínuas através do teste de Spearman.

REFERÊNCIAS

ABEP. **Critério Brasil e Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 16/04/2018.** [s. l.], 2018.

ADLER, Amanda I. *et al.* Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: Results from a british cohort of children and adults. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 31, n. 9, p. 1789–1794, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc08-0466>.

ANGELIS, Aris *et al.* Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. **BMC Health Services Research**, [S. l.], v. 15, p. 428, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1061-3>.

ANTINIOLO, G. *et al.* Original articles Genotype-phenotype relationship in 12 patients carrying cystic fibrosis mutation R334W. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 89–91, 1997.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis TT - Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 219–245, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>.

BALMER, Dorene F.; SCHALL, Joan I.; STALLINGS, Virginia A. Social disadvantage predicts growth outcomes in preadolescent children with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 543–550, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.06.004>.

BARTLETT, Jaclyn R. *et al.* Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 302, n. 10, p. 1076–1083, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1295>.

BEKER, Leila T.; RUSSEK-COHEN, Estelle; FINK, Robert J. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 101, n. 4, p. 438–442, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00113-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00113-4).

BERGOUGNOUX, Anne *et al.* **New molecular diagnosis approaches — from the identification of mutations to their characterization.** [S. l.: s. n.]. *Ebook*. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/60679>.

BLACKMAN, Scott M. *et al.* Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 131, n. 4, p. 1030–1039, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.016>.

BOMBIERI, Cristina; PIGNATTI, Pier Franco. Cystic fibrosis mutation testing in Italy. **Genetic Testing**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 229–233, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/10906570152742281>.

BRENNAN, Marie Luise; SCHRIJVER, Iris. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. **Journal of Molecular Diagnostics**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 3–14, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.010>.

CARVALHO, Leonardo Dallacqua de. Imigrantes indesejáveis: a visão da eugenia no processo de restrição à imigração no Brasil. In: 2013, **Anais do VI Congresso Internacional de História**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.4025/6cih.pphuem.221>.

CASTELLANI, Carlo *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 653–661, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00053-9).

CASTELLANI, Carlo; ASSAEL, Baroukh M. Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [S. l.], v. 74, n. 1, p. 129–140, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2393-9>.

CLEVELAND, Robert H. *et al.* Cystic fibrosis genotype and assessing rates of decline in pulmonary status. **Radiology**, [S. l.], v. 253, n. 3, p. 813–821, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2533090418>.

CUTTING, Garry R. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. **Nature Reviews Genetics**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3849>.

DAL'MASO, Vinícius Buaes *et al.* Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic

fibrosis transmembrane conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 181–189, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000200009>.

DOMINGUEZ-MUÑOZ, J. Enrique. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. **Current Opinion in Gastroenterology**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 349–354, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000459>.

DUGUÉPÉROUX, Ingrid.; DE BRAEKELEER, Marc. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. **European Respiratory Journal**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 468–473, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.10100004>.

DUTHIE, Ann *et al.* Genotype analysis for $\Delta F508$, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. **Hepatology**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 660–664, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.1840150418>.

FAGUNDES, Eleonora D. T. *et al.* Validação do escore ultra-sonográfico de Williams para o diagnóstico da hepatopatia da fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 80, n. 5, p. 380–386, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0021-75572004000600008>.

FAJAC, Isabelle; DE BOECK, Kris. New horizons for cystic fibrosis treatment. **Pharmacology & Therapeutics**. [S. l.], v.170, p. 205-211, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.009>.

FANEN, Pascale; WOHLHUTER-HADDAD, Adeline; HINZPETER, Alexandre. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, [S. l.], v. 52, p. 94–102, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.02.023>.

FARRELL, Philip M. *et al.* Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 181S, p. S4–S15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.

GONSKA, Tanja; RATJEN, Felix. Newborn screening for cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 619–631, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1085804>.

GONZALES, Andréa C. S. *et al.* Utilidade da concentração da elastase-1 fecal monoclonal na avaliação da função pancreática nos pacientes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 87, n. 2, p. 157–162, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2223/JPED.2075>.

HALL, Graham L.; STANOJEVIC, Sanja. **The global lung function initiative (GLI) network ERS clinical research collaboration: How international collaboration can shape clinical practice.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.02277-2018>.

HEIJERMAN, Harry G. M. *et al.* 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**, [S. l.], v. 394, n. 10212, p. 1940–1948, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).

KATKIN, Julie. **Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis.** [S. l.: s. n.] .

KEREM, Bat-sheva. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, [S. l.], v. 245, n. 4922, p. 1073–1080, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(89\)90156-X](https://doi.org/10.1016/0168-9525(89)90156-X).

KHARRAZI, Martin *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis in California. **Pediatrics**, [S. l.], v. 136, n. 6, p. 1062–1072, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0811>.

KNOWLES, Michael R.; DRUMM, Mitchell. The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 12, p.1-13 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009548>.

KOBELSKA-DUBIEL, Natalia; KLINCEWICZ, Beata; CICHY, Wojciech. Liver disease in cystic fibrosis. **Przegląd Gastroenterologiczny**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 136–141, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pg.2014.43574>.

LEE, Tim W. R. *et al.* Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 29–34, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8).

LUCARELLI, Marco *et al.* The genetics of CFTR: genotype - phenotype relationship, diagnostic challenge and therapeutic implications. *In: Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research.* [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/30281>.

MARSON, Fernando Augusto Lima; BERTUZZO, Carmen Sílvia; RIBEIRO, José Dirceu.

Classification of CFTR mutation classes. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. E37–E38, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6).

MCGARRY, Meghan E.; WILLIAMS, Wadsworth A.; MCCOLLEY, Susanna A. The demographics of adverse outcomes in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, [S. l.], v. 54, n. Suppl3, p. S74–S83, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppul.24434>.

MOCELIN, Helena *et al.* Triagem neonatal para fibrose cística no SUS no Rio Grande do Sul. **Boletim Científico de Pediatria**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 3–8, 2017.

MOGAYZEL, Peter J. *et al.* Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline pharmacologic approaches to prevention and Eradication of Initial *Pseudomonas aeruginosa* Infection. **Annals of the American Thoracic Society**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 1640–1650, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-166OC>.

MORRELL, Matthew R.; PILEWSKI, Joseph M. Lung transplantation for cystic fibrosis. **Clinics in Chest Medicine**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 127–138, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.008>.

MOSKOWITZ, Samuel M. *et al.* Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. **Genetics in Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 851–868, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818e55a2>.

NUNES, Luisa M. *et al.* A new insight into CFTR allele frequency in Brazil through next generation sequencing. **Pediatric Pulmonology**, [S. l.], v. 52, n. 10, p. 1300–1305, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppul.23774>.

PALSER, Sally C. *et al.* Perception of first respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa* by people with cystic fibrosis and those close to them: An online qualitative study. **British Medical Journal Open**, [S. l.], v. 6, n. 12, p.1-7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012303>.

PEREIRA, CAC *et al.* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. "Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro Pneumologia**, [S. l.], v. 28, n. Supl 3, S1-S46, 2002.

PÉREZ, Martín M. *et al.* CFTR gene analysis in Latin American CF patients: Heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.],

v. 6, n. 3, p. 194–208, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.07.004>.

PILLARISSETTI, Naveen *et al.* Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 184, n. 1, p. 75–81, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1892OC>.

RATKIEWICZ, Michelle *et al.* Role of CFTR mutation analysis in the diagnostic algorithm for cystic fibrosis. **World Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 129–135, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0015-8>.

GBEFC. **Relatório Anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2017. Registro Brasileiro de Fibrose Cística.** Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf [S. l.: s. n.].

RODRIGUES, R. *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: A pilot study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 42, n. 10, p. 973–978, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000017>.

ROSENFELD, Margaret *et al.* Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 545–553, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30202-9).

SARAIVA-PEREIRA, Maria Luiza *et al.* A genética da fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 160-167, 2011. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/20905>.

SHWACHMAN, Harry; KULCZYCKI, Lucas L. Long-Term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: studies made over a five- to fourteen-year period. **A.M.A. Journal of Diseases of Children**, [S. l.], v. 96, n. 1, p. 6–15, 1958. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>.

SILVA FILHO, Luiz Vicente Ribeiro F.; CASTAÑOS, Claudio; RUÍZ, Héctor Hernán. Cystic fibrosis in Latin America—Improving the awareness. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 791–793, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007>.

SIMON, Miriam Isabel Souza dos Santos. *et al.* Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis. **Nutricion Hospitalaria**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 1322–1327, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0212->

16112011000600019.

SIMON, Miriam Isabel Souza dos Santos; FORTE, Gabriele Carra; MAROSTICA, Paulo José Cauduro. Body mass index and albumin levels are associated with pulmonary function parameters in pediatric subjects with cystic fibrosis. **Revista Paulista de Pediatria**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 414–418, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;4;00016>.

SLY, Peter D. *et al.* Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 180, n. 2, p. 146–152, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0069OC>.

SOSNAY, Patrick R.; RARAIGH, Karen S.; GIBSON, Ronald L. Molecular genetics of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: genotype and phenotype. **Pediatric Clinics of North America**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 585–598, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.002>.

STICK, Stephen M. *et al.* Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 155, n. 5, p. 623–628, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.005>.

TALAMO GUEVARA, Maria; MCCOLLEY, Susanna A. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. **Expert Opinion on Drug Safety**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. 1305–1311, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1372419>.

VADAGAM, Pratyusha *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of Lumacaftor/Ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, [S. l.], v. 24, n. 10, p. 987–997, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.10.987>.

VALLIÈRES, Emilie *et al.* MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. **European Respiratory Journal Open Research**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/23120541.00064-2015>.

VEIT, Gudio *et al.* From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: Expanded classification of cystic fibrosis mutations. **Molecular Biology of the Cell**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 424–433, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0935>.

WANG, Yiting *et al.* Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function:

From single molecules to animal models. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, [S. l.], v. 52, p. 47–57, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.04.001>.

WHO Human Genetics Programme. (2004). The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/IECFTN/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002. **World Health Organization**. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68702>.

WILMOTT, Robert William *et al.* **Kendig's disorders of the respiratory tract in children**. [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/adc.79.3.292b>.

WILSCHANSKI, Michael *et al.* Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. **Pediatrics**, [S. l.], v. 103, n. 1, p. 52–57, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.103.1.52>.

ZEMANICK, Edith T. *et al.* Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–16, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.003>.

6 ARTIGO

Achados Clínicos em Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística e sua Relação com Variáveis Socioeconômicas e Moleculares

Resumo:

Introdução: A Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva limitadora de vida. Mais de 2000 mutações no gene *CFTR* já foram identificadas. A abrangência de manifestações clínicas na FC varia, tanto em relação ao número de órgãos afetados, quanto à gravidade da doença, sem uma correlação genótipo-fenótipo forte o suficiente para explicar tal variabilidade. É possível que outros fatores genéticos ou mesmo fatores não genéticos influenciem os fenótipos de forma significativa.

Objetivo: Avaliar a correlação dos achados moleculares no gene *CFTR* e variáveis socioeconômicas com achados clínicos de crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Métodos: Os pacientes de zero a 18 anos foram recrutados prospectivamente a partir do ambulatório de Pneumologia Pediátrica específico para Fibrose Cística do HCPA. Durante a avaliação dos pacientes, além da avaliação clínica e laboratorial realizadas na rotina do serviço foi aplicado questionário sobre dados socioeconômicos da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) conforme o Critério Brasil 2018. Nos pacientes que no momento do recrutamento ainda não tinham realizado a dosagem de elastase fecal como parte de sua avaliação de rotina foram convidados a fazer a dosagem como parte do estudo.

Resultados: No total foram alocados 87 pacientes pediátricos. Os pacientes foram divididos em cinco grupos conforme seu genótipo. A mutação mais frequente encontrada foi a p.Phe508del presente em aproximadamente 57.9% dos alelos estudados. Além da p.Phe508del outras seis mutações tiveram frequência acima de 2%. A maioria dos pacientes foram insuficientes pancreáticos (95,4%) com mediana da elastase fecal de 15 [15-15] mcg/g. Os pacientes encontravam-se nutricionalmente com escore Z para Índice de Massa Corporal (Z-IMC) de 0.14 ± 0.98 e para altura de -1.00 [-1.65 - -0.35]. O nível médio de albumina foi de 4.42 ± 0.347 g/dL. A média do escore Z para valores de função pulmonar do VEF₁ foi de -1.05 [-2.29 - -0.02] e do CVF -0.927 ± 2.67 . Houve correlação significativa entre albumina e Z-IMC ($0,32$; $p < 0.01$). Ambas as variáveis apresentaram correlação com a idade, de forma que quanto mais velho o paciente menor o Z-IMC (-0.35 ; $p < 0.01$) e a albumina (-0.23 ; $p < 0.05$). Quando comparados os dados do Escore de Williams houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0.029$). Houve diferença limítrofe entre os grupos nos dados de radiografia de tórax ($p = 0.051$). Pacientes com níveis de albumina maior foram associados a maiores valores de Z-VEF₁ (0.4 ; $p < 0.01$). Pacientes em que a pontuação da ABEP foi maior tiveram um Z-Altura maior também (0.26 ; $p < 0.05$)

Conclusão: Poucos desfechos avaliados no estudo relacionaram-se com o genótipo. Outras variáveis genéticas podem estar envolvidas. Pacientes menos favorecidos socioeconomicamente apresentaram menor estatura demonstrando uma relação ambiental com a apresentação clínica da doença.

Palavras-Chave: Fibrose Cística; Genótipo-Fenótipo; Dados Socioeconômicos; Albumina

Introdução: A Fibrose Cística (FC) é uma das mais comuns doenças genéticas autossômicas recessivas limitadoras de vida. A FC é causada por mutações em um gene chamado *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* que se localiza no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica uma proteína homônima (CFTR) que se expressa na membrana apical das células epiteliais exócrinas e que participa na homeostase dos fluidos na superfície das mucosas. Dependendo da combinação de mutações presentes em cada alelo, a proteína gerada tem sua função diminuída ou não é funcional, o que contribui ao surgimento dos variados fenótipos observados.

As mutações, ou variantes patogênicas, que causam FC podem afetar a quantidade e/ou a função do CFTR na membrana celular e podem ser classificadas de diferentes maneiras. Atualmente, ainda não há consenso sobre qual a mais adequada. Sete classes de mutações foram sugeridas ampliando a classificação tradicional que continha apenas seis. As mutações de classe I causam defeito na produção da proteína. Se sugere que a classe VII por levar a não transcrição do mRNA, sendo desta forma similar a classe I, seja classificada como Ib. As mutações de classe II causam defeito no processamento da proteína e o principal exemplo é p.Phe508del. Mutações de classe III e IV causam defeitos no canal, a primeira na regulação e a segunda na condutância dele. As de classe V reduzem a síntese e as de classe VI reduzem a estabilidade da proteína. Entretanto, mesmo este novo sistema apresenta limitações importantes quando se tenta correlacionar as manifestações clínicas com a classe da mutação (MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016).

FC é uma doença multissistêmica com manifestações respiratórias, gastrointestinais, nutricionais entre outras (CUTTING, 2015). A abrangência de manifestações clínicas na FC varia, tanto em relação ao número de órgãos afetados, quanto à gravidade da doença, sem uma correlação genótipo-fenótipo forte o suficiente para explicar tal variabilidade, o que torna difícil a predição do prognóstico clínico dos pacientes (SARAIVA-PEREIRA, 2011). As relações genótipo-fenótipo levantam questões não completamente discutidas. É possível que outros fatores genéticos do *CFTR* ou mesmo fatores não genéticos influenciem os fenótipos de forma significativa (SOSNAY; RARAIGH; GIBSON, 2016). O impacto de fatores socioeconômicos na vida dos pacientes com FC em nosso meio ainda é pouco conhecido.

Objetivos: Avaliar a correlação dos achados moleculares no gene *CFTR* e de variáveis socioeconômicas com achados clínicos (relações genótipo-fenótipo) de crianças e

adolescentes com fibrose cística acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Outros objetivos deste trabalho foram descrever os dados demográficos, caracterizar o fenótipo e avaliar a função pancreática desses pacientes.

Métodos: Foram elegíveis para o presente estudo pacientes com diagnóstico de FC com idade de zero a 18 anos. Os pacientes foram recrutados prospectivamente, por conveniência, a partir do ambulatório de Pneumologia Pediátrica específico para Fibrose Cística do HCPA. Durante a avaliação dos pacientes, além da avaliação clínica e laboratorial realizadas na rotina do serviço, foi realizado questionário sobre dados socioeconômicos seguidas as orientações de aplicação da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) conforme o Critério Brasil 2018 e atualização da distribuição de classes para 2017, último publicado até aquele momento.(ABEP, 2018)

Os pacientes que no momento do recrutamento ainda não tinham realizado a dosagem de elastase fecal como parte de sua avaliação de rotina, foram convidados a realizá-la como parte do estudo. Esta avaliação foi feita através de ensaio imunoenzimático (ELISA) para determinação quantitativa de Elastase Pancreática I em amostras de fezes humanas. A Unidade de Análises Moleculares e Proteínas do HCPA (UAMP) foi unidade de apoio para armazenamento das amostras e a realização do teste foi feita com a colaboração de pesquisadores do Programa de Pós Graduação em Biologia Celular e Molecular no Laboratório de Imunologia da Pontifícia Universidade Católica (PUCRS).

A gravidade da doença pulmonar foi avaliada por meio do Escore de Shwachman (ES) que avalia atividade geral, exame físico, estado nutricional e achados radiológicos. Esse escore varia de 20 a 100 pontos. (SHWACHMAN; KULCZYCKI, 1958). Esse mesmo escore foi utilizado para avaliação dos dados de imagem em sua aba de ‘achados radiológicos’. O escore era pontuado pelo pneumologista pediátrico responsável do paciente conforme a radiografia de tórax realizada na revisão anual. Este escore radiológico varia de 5-25 onde quanto maior a pontuação menos alterações são vistas no exame. Variáveis espirométricas também foram utilizadas para avaliação de gravidade da doença. As espirometrias foram realizadas em pacientes maiores de cinco anos no Serviço de Pneumologia – Unidade de Fisiologia Pulmonar do HCPA com espirômetro modelo Spirostick (Geratherm®), usando Global Lung Function Initiative (GLI) para valores esperados.(HALL; STANOJEVIC, 2019) Os dados foram apresentados em percentual do previsto e em escore Z para valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da capacidade vital forçada (CVF). As

espirometrias foram realizadas de acordo com as diretrizes de teste função pulmonar de 2002 da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA *et al.*, 2002). Todas as espirometrias foram avaliadas em sua qualidade pelo médico assistente e apenas foram analisadas espirometrias que cumpriam os critérios de aceitabilidade.

O escore de Williams que avalia o comprometimento hepático na ultrassonografia era avaliado por radiologista treinado, do serviço de radiologia do HCPA (FAGUNDES *et al.*, 2004).

Os dados de microbiologia foram divididos em nunca apresentar exame com germe identificado, pacientes com colonização intermitente e pacientes cronicamente colonizados. O critério de colonização foi definido como crônicos quando mais de 50% dos exames dos últimos 12 meses apresentaram o germe e intermitente quando menos de 50% tinham o germe identificado, seguindo parâmetros consagrados para *Pseudomonas aeruginosa* (PA). (LEE *et al.*, 2003)

Todos os pacientes sem as duas mutações identificadas previamente no laboratório de genética do HCPA foram submetidos a sequenciamento do *CFTR* por laboratório privado (Mendelics) conforme parceria com Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística. O método utilizado para sequenciamento conforme descrito pelo laboratório foi através de captura de exons com Nextera Rapid Capture Mendelics Custom Panel V2 seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano. A nomenclatura utilizada para a descrição das variantes patogênicas foi a proteica quando existente. Os nomes de legado se disponíveis de todas as mutações foram descritos no Anexo 2.

Os dados foram analisados no software R versão 3.6.3. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade dos dados. As análises descritivas consistiram em média e desvio padrão (média \pm DP) para variáveis paramétricas e mediana com intervalo interquartil (mediana [IIQ = 25% - 75%]) para não paramétricas. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e relativa (%). Para comparação entre os grupos, se utilizou o teste de ANOVA one-way seguido pelo post-hoc de Tukey para as variáveis paramétricas, o Kruskal-Wallis com método post-hoc de Benjamini-Hochberg para as não paramétricas. Por fim, foram realizadas correlações entre as variáveis contínuas através do teste de Spearman.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HCPA. Todos os pacientes que concordaram em participar do estudo, ou seus representantes legais, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados: No total foram alocados 87 pacientes cujas idades variaram de zero a 18 (8 [4 – 14]) anos. Em sua maioria (73.6%), os pacientes foram diagnosticados pela triagem neonatal e a média de idade no diagnóstico de todos os pacientes foi de 8.89 ± 25.2 meses. Para confirmação do diagnóstico foi realizada a dosagem de eletrólitos no suor, com mediana de 94.5 [76 - 111.34] mmol/L e 23 (26.4%) pacientes tiveram diagnóstico de íleo meconial ao nascimento.

A todos os pacientes que ainda não tinham realizado o exame de elastase fecal foi oferecida realização do teste. Entretanto, vinte e um pacientes não entregaram amostra para realização do exame em pelo menos duas solicitações. Vinte e seis pacientes já tinham a elastase fecal documentada. No total, foram avaliados 66 resultados de elastase fecal. Apenas quatro pacientes eram suficientes pancreáticos (4.6%) e a mediana de elastase fecal dos pacientes foi de 15 [15-15] mcg/g. Entre os pacientes que não entregaram amostra para realização do exame, todos eram clinicamente insuficientes pancreáticos.

Os pacientes encontraram-se nutricionalmente com escores Z para Índice de Massa Corporal (Z-IMC) de 0.14 ± 0.98 e para altura (Z-Altura) de -1.0 [-1.67 - -0.30]. A albumina teve média de 4.42 ± 0.34 g/dL. A função pulmonar dos pacientes foi avaliada por espirometrias que cumpriam os critérios de aceitabilidade. A média do escore Z para valores de VEF₁ foi de -1.05 [-2.29 - -0.02] e do CVF -0.92 ± 2.67 .

Houve correlação significativa entre valores de albumina com o Z-IMC de 0,32 ($p < 0.01$). Ambas as variáveis também apresentaram correlação com a idade, de forma que quanto mais velho o paciente menor o Z-IMC (-0.35 ; $p < 0.01$) e menor a albumina (-0.23 ; $p < 0.05$). Houve também correlação significativa da albumina com Z-VEF₁ onde pacientes com maiores níveis de albumina tiveram valores de Z-VEF₁ maiores (0,4; $p < 0.01$) (Figura 1A).

No que diz respeito a colonização microbiológica dos pacientes, vinte e quatro (27.6%) pacientes eram colonizados cronicamente por PA e cerca de metade (50.6%) dos pacientes tinham colonização intermitente para este germe. Dez (11%) pacientes eram colonizados cronicamente por *Complexo Burkholderia cepacia* (CBC). Apenas quinze (17.2%) tiveram em algum momento identificado *Staphylococcus aureus* resistente à

meticilina (MRSA). Onze (12%) pacientes nunca tiveram nenhum dos três germes (PA, MRSA ou CBC) isolado no escarro.

A coluna de avaliação radiológica do tórax do ES teve mediana de 20 [10-25] e a maioria (33.3%) dos pacientes tinham imagem classificadas como “boa”, ou seja, pequena acentuação da trama vasobrônquica e enfisema discreto, conforme descrito no escore. O escore de Williams teve mediana de 3.80 [3-4] e apenas oito (9.2%) pacientes tiveram o escore maior do que 7, ou seja, com alterações hepáticas graves. Nas correlações dos dados radiológicos como esperado pacientes mais velhos tiveram mais alterações radiológicas de tórax (-0,47; $p<0.01$) e mais alterações também foram observadas na ecografia hepática avaliada pelo escore de Williams (0,35; $p<0.01$). O Escore de Shwachman geral dos pacientes teve mediana de 90 [75-95].

Análises socioeconômicas foram avaliadas pela a renda referida e foi de 2.0 [1.5-3.0] salários-mínimos nacionais. Na classificação de classes conforme o questionário da ABEP, a maioria das famílias avaliadas faziam parte das classes B2 e C1 (39.1% e 28.7%). Cerca de 7% das famílias tinham história de consanguinidade entre os pais. Apenas um paciente não era filho biológico do casal. Em diversas famílias, ambos os pais dividiam os cuidados e 15 (17.2%) pacientes maiores já dominavam seus cuidados, sendo a mãe, a mais referida como principal cuidador do paciente (75.9%).

Entre as correlações dos dados clínicos e socioeconômicos foi visto que em pacientes em que a pontuação da ABEP foi maior tiveram um Z-escore de altura maior também (0.26; $p<0.05$) (Figura 1B).

Todos os dados clínicos e socioeconômicos podem ser vistos no Anexo 1.

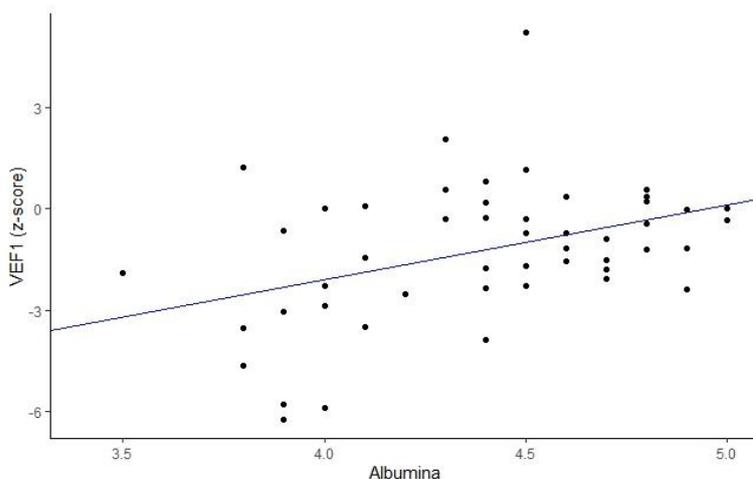


Figura 1A - Correlação Albumina (g/dL) e Z-VEF₁ (r =0.4; p<0.01)

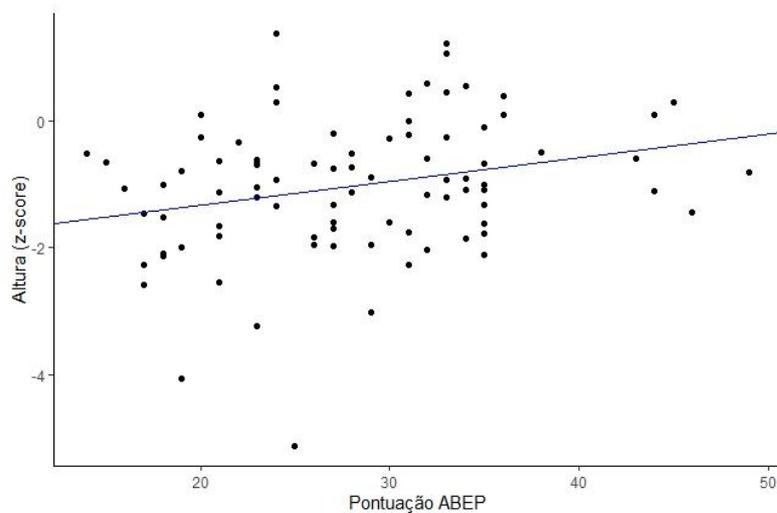


Figura 1B - Relação Altura (Z-Escore) com pontos do questionário da ABEP ($r = 0.26$; $p < 0.05$)

Foram encontradas 40 variantes patogênicas distintas presentes em pelo menos um alelo nos 87 pacientes incluídos. Três pacientes apresentaram mais de duas mutações, um deles teve quatro variantes patogênicas identificadas. Dois pacientes tiveram apenas uma mutação identificada, porém apresentavam quadro clínico clássico de FC. Ambos, como parte de outro estudo, realizaram *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), porém não foram identificadas novas variantes. As mutações mais prevalentes foram descritas na Tabela 1 e todas as mutações encontradas foram descritas na íntegra no Anexo 2 assim como suas nomenclaturas.

A mutação mais frequente encontrada foi a p.Phe508del presente em aproximadamente 57.9% dos alelos estudados. Além da p.Phe508del outras seis mutações tiveram frequência acima de 2%. A segunda mutação mais frequente foi a p.Arg11622X ou também conhecida como R1162X com cerca de 5.1% dos alelos. A terceira mutação mais frequente presente em 4.5% dos alelos foi a 3120+1G>A classificada como classe I por gerar alteração em sítio de *splicing*. Na sequência a mutação apresentada em cerca de 4% dos alelos avaliados foi a p.Gly542X ou G542X. A quinta mutação mais frequente, p.Asn1303Lys ou N1303K, é uma variante patogênica classe II com aproximadamente 3.4% dos alelos. Por fim com frequência de 2,3% ficaram empatadas as mutações p.Gly85Glu (G85E) e 1812-1G>A.

Tabela 1 . Frequência das Mutações mais Prevalentes Identificadas

Todas Mutações	
(n=176)	
Mutações	
p.Phe508del	102 (57.9%)
p.Arg1162X	9 (5.1%)
3120+1G>A	8 (4.5%)
p.Gly542X	7 (4%)
p.Asn1303Lys	6 (3.4%)
p.Gly85Glu	4 (2.3%)
1812-1G>A	4 (2.3%)

Conforme o genótipo, os pacientes foram divididos em cinco grupos (Figura 2). Os 31 pacientes homozigotos para p.Phe508del foram alocados no grupo um. No grupo dois, 21 pacientes com uma mutação p.Phe508del e uma mutação classe I. O grupo três eram 19 pacientes com uma mutação p.Phe508del e mutações que não classe I ou p.Phe508del chamado aqui de “outras”. No grupo quatro foram alocados 15 pacientes com uma mutação classe I e outra mutação “outras”. Já o grupo cinco apenas um paciente com duas mutações não classe I ou p.Phe508del. Por ter apenas um paciente o grupo cinco foi excluído das análises a seguir.

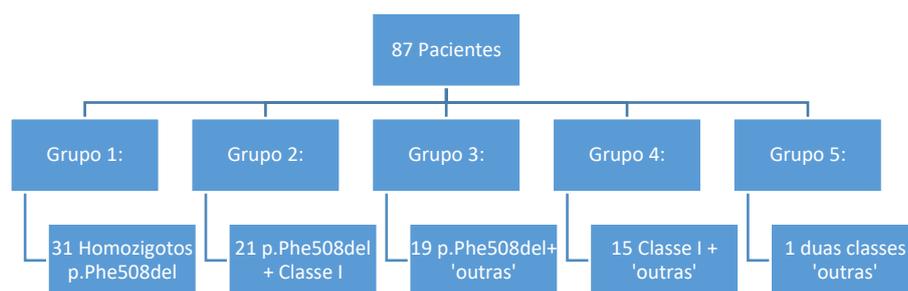


Figura 2 – Divisão dos grupos dos pacientes alocados conforme genótipo. Grupo 1 pacientes homozigotos p.Phe508del. Grupo 2: pacientes com uma mutação p.Phe508del e uma mutação classe I. Grupo 3: pacientes com uma mutação p.Phe508del e mutações “outras”. Grupo 4: pacientes com mutação classe I e “outras”. Grupo 5: duas mutações “outras”.

Nos dados do Escore de Williams, houve diferença significativa entre os grupos ($p=0.029$) (Figura 3A) e quando comparado apenas grupo três e o quatro essa diferença foi significativa também ($p=0.023$). Houve diferença com significância limítrofe também entre os grupos como um todo nos dados de radiografia de tórax ($p = 0.051$). (Figura 3B). Quando comparando os grupos entre si essa diferença foi vista entre os grupos dois e três ($p=0.06$). Nas demais comparações, não foram encontradas diferenças significativas.

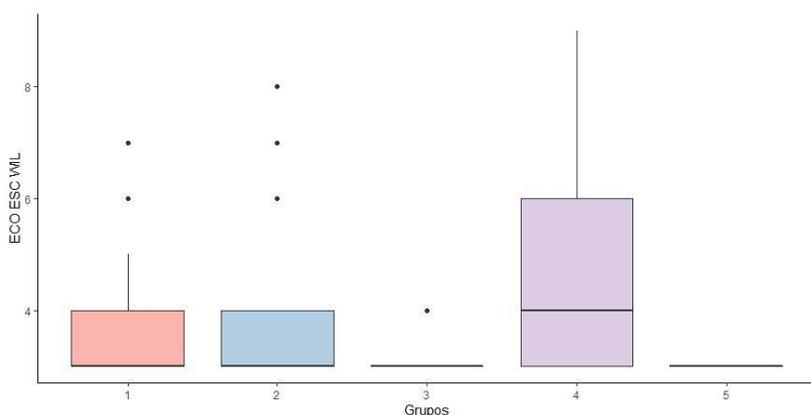


Figura 3A - Comparação entre os grupos para Escore de Williams. Comparação entre os grupos para Escore de Williams. A diferença entre o grupo três (pacientes com uma mutação p.Phe508del e mutações “outras”) e o grupo quatro (pacientes com mutação classe I e “outras”) foi significativa ($p=0.023$). As demais comparações não houve diferença significativa.

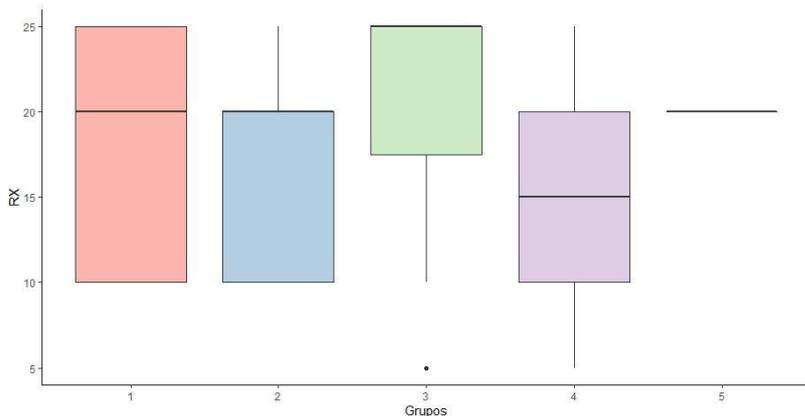


Figura 3B – Comparação entre os grupos para dados de Radiografia de Tórax. Na comparação entre os grupos dois (pacientes com uma mutação p.Phe508del e uma mutação classe I) e grupo três (pacientes com uma mutação p.Phe508del e mutações “outras”) há diferença com significância limítrofe ($p=0.06$).

Nas correlações, diferentes das já descritas, que apareceram dentro de cada grupo, o grupo um (homozigotos para p.Phe508del) apresentou também correlação entre Rx e escore de Willians, onde pacientes com maiores dados no escore radiológico de tórax tiveram menos alterações hepáticas no escore de Willians (-0.42, p=0.02). No grupo dois (p.Phe508del+classe I), houve correlação dos pontos de ABEP com Z-CVF (0.6, p=0.03), em que pacientes com maior pontuação socioeconômica tinham melhores valores de Z-CVF. Já no grupo três (p.Phe508del + ‘outros’) houve correlação também entre os pontos do ABEP, porém com Elastase Fecal (0.58, p=0.02). Por fim no grupo quatro (classe I + ‘outras’) houve correlação entre os dados de radiografia de tórax e o escore z-altura (0.65, p<0.01).

Discussão: Correlações genótipo-fenótipo sugerem que fatores genéticos adicionais no *CFTR* e/ou fatores não genéticos influenciem de forma significativa para os fenótipos observados na FC (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016).

A classificação do *CFTR* conforme as seis clássicas categorias ou mesmo última sugestões com sete classes tem limitações especialmente quando comparamos dados clínicos (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016). Além disso, existe uma dificuldade em categorizar algumas mutações por apresentarem diferentes defeitos funcionais podendo assim levar a fenótipos diversos. Considerando isso, foi proposta por Veit *et al.* em 2016 uma classificação expandida que considera 31 possíveis classes. Essas variações podem explicar como as mutações aqui classificadas como “outras” não parecem se comportar fenotipicamente menos graves do que aquelas de classe I. (VEIT *et al.*, 2016)

Este mesmo estudo de Veit *et al* coloca outro ponto, mutações como a própria p.Phe508del ou até uma classe I, como a p.Trp1282X poderiam ser classificadas diferentemente por eventualmente terem função residual. No caso da p.Trp1282X, uma mutação com frequência considerável neste trabalho (1.7%), pode apresentar função residual devido ao ponto onde acontece a quebra de transcrição, o que faria com que esses pacientes apresentem um fenótipo menos grave, embora seja uma mutação identificada como classe I (VEIT *et al.*, 2016).

Alguns autores colocam que anormalidades hepáticas ocorram apenas em pacientes com mutações mais severas (classes I-III), porém correlações genótipo-fenótipo não seriam possíveis ainda. (KOBELSKA-DUBIEL; KLINCEWICZ; CICHY, 2014). Em uma regressão logística, Wilschanski *et al* mostraram que o fator de risco mais importante para desenvolvimento de doença hepática relacionada à FC (DHFC) foi o genótipo mais severo

(OR 1.81; IC 95%, $p < 0.005$ (WILSCHANSKI *et al.*, 1999). Entretanto, Bartlett *et al* referem em seu estudo que mutações específicas do *CFTR* não se correlacionam com DHFC, ainda que DHFC em pacientes com mutações com função residual seja incomum (BARTLETT *et al.*, 2009). Em nossos dados, pacientes pertencentes ao grupo quatro (classe I + ‘outras’) tiveram resultados no Escore de Williams mais graves do que o grupo três (p.Phe508del + ‘outras’). Levando em conta a proposição de Veit *et al* pacientes com p.Phe508del poderiam ter alguma função residual em alguns pacientes poderia ser uma explicação para nossos achados (VEIT *et al.*, 2016). Em estudos mais antigos de Kerem em 1989 e Duthie *et al* em 1992 foi buscada associação entre mutações associadas a um fenótipo grave (p.Phe508del, p.Arg553X, 1717-1G>A, p.Gly542X, p.Trp1282X, p.Asn1303K e p.Gly551Asp), mas não foi encontrada correlação entre essas mutações e DHFC. (DUTHIE *et al.*, 1992; KEREM B, ROMMENS JM, BUCHANAN JA, MARKIEWICZ D, COX TK, CHAKRAVARTI A, BUCHWALD M, 1989). Mais estudos nesse sentido são necessários para esclarecer essas relações.

Já sobre os dados da radiografia de tórax que mostraram diferença limítrofe nos grupos dois e três onde pacientes do grupo dois que além da p.Phe508del apresentam mutações de classe I tiverem mais alterações nos seus exames comparado com os do grupo que apresentavam “outras” mutações. Considerando que mutações classe I tendem a não ter função residual alguma comparado com outras mutações é um achado plausível haver maior comprometimento estrutural no grupo três. Cleveland *et al* já haviam mostrado associação de declínio pulmonar avaliado por dados radiológicos mais rápido em pacientes com classe I dos que os com classe II ou III (CLEVELAND *et al.*, 2009).

O *status* nutricional dos pacientes com FC tem alta relação com sua função pulmonar e sobrevida (MCGARRY; WILLIAMS; MCCOLLEY, 2019). O caráter infamatório da FC inexoravelmente leva a perda progressiva da função pulmonar. A albumina já foi descrita previamente como fator relacionado a função pulmonar e com funções anti-inflamatórias (SIMON *et al.*, 2011; SIMON; FORTE; MAROSTICA, 2019). Nossos dados são compatíveis com esses achados onde Z-escore de VEF₁ e nível de albumina tiveram uma relação significativa de melhor função pulmonar avaliada por esse parâmetro, quando níveis de albumina eram também maiores.

Como o grupo V tinha apenas um paciente, não foram possíveis comparações com os outros grupos, mas como esperado pelo genótipo, esse é um paciente em condições de saúde melhores do que a maioria dos demais. Trata-se de um adolescente, suficiente pancreático,

com poucas alterações radiológicas, sem alterações hepáticas e escore de Shwachman de 95. O genótipo desse paciente apresenta a mutação p. Arg334Trp, uma mutação *missense* de classe IV. Conforme no trabalho de *Antiñolo et al.*, pacientes com essa mutação têm um fenótipo mais leve (ANTINIOLO *et al.*, 1997). A outra mutação deste paciente 2789+5G>A também é descrita como uma mutação com fenótipo mais leve. Ela é uma mutação de *splice* que leva a um mRNA anormal, porém com transcrição parcialmente normal DUGUÉPÉROUX, I.; DE BRAEKELEER, M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *European Respiratory Journal*, [s. l.], 2005. ...

A respeito dos pacientes com apenas uma variante patogênica identificada presentes no estudo, *Ratkiewicz et al* comentam como alguns pacientes fecham os critérios padrões de diagnóstico de forma clara com clínica típica e evidência de disfunção do *CFTR* (elevação do cloreto no suor e/ou duas mutações), mas outros são mais desafiadores. No caso destes pacientes, ambos além de clínica típica apresentam cloreto do suor maior do que 60mmol/L e a variante patogênica identificada foi p.Phe508del. Entretanto, caso o diagnóstico fosse feito apenas por critérios genéticos, deveriam ser excluídos. Os autores comentam que apesar da grande quantidade de variantes patogênicas do *CFTR* já identificadas, existem alterações que podem levar a manifestações típicas de FC que ainda não o foram (RATKIEWICZ *et al.*, 2017). As diretrizes brasileiras colocam o MLPA opção para pesquisa de variantes do *CFTR* menos prevalentes (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

No que diz respeito à frequência das mutações dos nossos pacientes, é interessante a aumentada frequência da p. Arg1162X. Essa é uma mutação classificada como classe I e frequente na região do Vêneto na Itália e neste grupo de pacientes significativamente maior se comparada com a frequência registrada para o Brasil nos dados do Registro Brasileiro onde a frequência é de apenas 2% (p<0.05 em teste de Qui-Quadrado) (REBRAFC, 2017). Essa diferença se dá provavelmente ao histórico de imigrações para região Sul do Brasil, com grande afluxo de italianos da região do Vêneto. (BOMBIERI; PIGNATTI, 2001; CARVALHO, 2013)

FC tem um importante impacto social mesmo em países com alta renda e nos em desenvolvimento como o Brasil isso tende a ser mais impactante (ANGELIS *et al.*, 2015). Entre as correlações encontradas no nosso estudo a relação da altura com os dados do ABEP nos mostram que o impacto socioeconômico transcende apenas ao fardo das diversas terapias necessárias diárias, mas com repercussões clínicas. A altura dos pacientes com FC já foi descrita como um fator prognóstico de sobrevivência da doença e é marcador de desnutrição

crônica. Desta forma, o conhecimento da situação socioeconômica das famílias e medidas que as auxiliem se necessário são de suma importância (BEKER; RUSSEK-COHEN; FINK, 2001). Em um estudo, Balmer *et al* em 2008 avaliaram a relação socioeconômica com função pulmonar além de crescimento e em pacientes com FC. Nele, crianças pré-adolescentes com desvantagem social (caracterizada como baixa renda, grau de instrução limitado do cuidador e se o cuidador era solteiro) tinham mais chances do que os demais pacientes de apresentar crescimento prejudicado e piora da função pulmonar (BALMER; SCHALL; STALLINGS, 2008). Nos nossos pacientes do grupo dois (p.Phe508del + classe I) foi observada a relação dos dados de função pulmonar (Z-CVF) com os pontos socioeconômicos do questionário da ABEP também.

Alguns achados de deterioração da saúde dos pacientes ao longo da vida são esperados levando-se em conta que esta é uma doença incurável e as terapias moduladoras ainda não são amplamente disponíveis em nosso meio. Isso é visto em nossos dados quando observamos que quanto mais velho o paciente, piores os dados radiológicos, Z-IMC e albumina.

Conclusão: Ainda há muito a se compreender sobre as relações genótipo-fenótipo. A implacável evolução da doença com o passar dos anos explica como as alterações radiológicas e nutricionais acontecem, porém o que leva um paciente, com mesmo genótipo, a evoluir melhor que outro ainda não está totalmente estabelecido. O impacto social tem se mostrado como um dos fatores que ajudam a elucidar essa dúvida. Continuar o acompanhamento global dos pacientes com FC é imprescindível para possibilitar a modificação do curso normalmente desfavorável da doença.

6.1. ANEXOS ARTIGO

6.1.1. Anexo 1 do Artigo . Descrição completa dos dados conforme os grupos.

	Grupo 1 (N=31)	Grupo 2 (N=21)	Grupo 3 (N=19)	Grupo 4 (N=15)	Grupo 5 (N=1)	Todos
Sexo						
Feminino	15 (48.4%)	11 (52.4%)	15 (78.9%)	6 (40.0%)	0 (0%)	47 (54.0%)
Masculino	16 (51.6%)	10 (47.6%)	4 (21.1%)	9 (60.0%)	1 (100%)	40 (46.0%)
Idade (anos)						
Mediana (IQ=25%-75%)	6 (4-10.5)	10 (5-16)	5 (3.5-13.5)	12 (4-14)	16.0 (NA)	8 (4-14)
Idade do Diagnostico (meses)						

Mediana (IQ=25%-75%)	2 (1-2.75)	3 (2-6)	1 (1-4.5)	1 (1-2)	60.0 (NA)	2 (1-4)
Tipo de Diagnostico						
Triagem	24 (77.4%)	15 (71.4%)	15 (78.9%)	10 (66.7%)	0 (0%)	64 (73.6%)
Clínico	7 (22.6%)	6 (28.6%)	4 (21.1%)	5 (33.3%)	1 (100%)	23 (26.4%)
Cloreto Suor (mmol/L)						
Mediana (IQ=25%-75%)	99 (77-114)	89.4 (73.7-102.2)	95 (83-109)	96 (73.6-111.6)	115 (NA)	94.5 (76-111.34)
Íleo Meconial						
Não	21 (67.7%)	17 (81.0%)	13 (68.4%)	11 (73.3%)	1 (100%)	63 (72.4%)
Sim	10 (32.3%)	4 (19.0%)	6 (31.6%)	4 (26.7%)	0 (0%)	24 (27.6%)
Elastase Fecal (mcg/g)						
Mediana (IQ=25%-75%)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-35.5)	15 (15-15)	417 (NA)	15 (15-15)
Status Pancreático						
Insuficiente	31 (100%)	20 (95.8%)	17 (89.4%)	15(100.0%)	0 (0%)	83 (95.4%)
Suficiente	0 (0%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (4.6%)
Albumina (g/dL)						
Média (DP)	4.45(0.361)	4.46(0.252)	4.41(0.338)	4.24(0.394)	5.10 (NA)	4.42(0.347)
Escore de Willians						
Média (DP)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-3)	4 (3-6)	3.00 (NA)	3 (3-4)
Escore de Willians						
3	17 (54.8%)	14 (66.7%)	17 (89.5%)	7 (46.7%)	1 (100%)	56 (64.4%)
4-7	11 (35.4%)	4 (19%)	2 (10.5%)	5 (33.3%)	0 (0%)	22 (25.2%)
>=7	2 (6.5%)	3 (14.3%)	0 (0%)	3 (20.0%)	0 (0%)	8 (9.2%)
Diabetes Relacionado a FC						
Não	27 (87.1%)	18 (85.7%)	17 (89.5%)	12 (80.0%)	1 (100%)	75 (86.2%)
Sim	4 (12.9%)	3 (14.3%)	2 (10.5%)	3 (20.0%)	0 (0%)	12 (13.8%)
Z-IMC						
Média (DP)	0.129(1.05)	0.410(0.816)	0.190(0.704)	-0.10(1.35)	0.340 (NA)	0.173(0.986)
Z-Altura						
Mediana (IQ=25%-75%)	-1.32 (-1.9-0.4)	-0.78 (-1.12-0.59)	-0.29 (-1.56-0.25)	-1.09 (-1.88- -0.77)	0.080 (NA)	-1.0(-1.67- -0.3)
VEF₁%						

Média (DP)	85.4 (19.6)	80.5 (24.0)	84.4 (27.6)	80.9 (28.4)	117 (NA)	83.6 (23.8)
Z-VEF₁						
Mediana (IQ=25%-75%)	-0.7 (-1.2 – 0.18)	-1.7 (-2.45 - -0.85)	-1.40 (2.20)	-1.63 (2.28)	-	-1.05 (-2.29 - -0.002)
Média (DP)					0.910(NA)	
Z-CVF						
Média (DP)	-0.10(1.72)	-1.27 (2.03)	-0.990(2.83)	-1.98 (4.33)	0.940 (NA)	-0.916(2.67)
Tiffeneau (VEF₁/CVF)						
Média (DP)	78.5 (14.3)	77.6 (12.9)	82.6 (12.6)	78.0 (11.4)	83.4 (NA)	79.1 (12.5)
Rx						
Mediana (IQ=25%-75%)	20 (10-25)	20 (10-20)	25 (17.5-25)	15 (10-20)	20.0 (NA)	20 (10-25)
Rx						
Grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (6.7%)	0 (0%)	2 (2.3%)
Moderado	9 (29.0%)	7 (33.3%)	3 (15.8%)	6 (40.0%)	0 (0%)	25 (28.7%)
Médio	2 (6.5%)	3 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (6.7%)	0 (0%)	7 (8.0%)
Bom	11 (35.5%)	8 (38.1%)	4 (21.1%)	5 (33.3%)	1 (100%)	29 (33.3%)
Excelente	9 (29.0%)	3 (14.3%)	10 (52.6%)	2 (13.3%)	0 (0%)	24 (27.6%)
Escore de Shwachman						
Mediana (IQ=25%-75%)	90(75-97.5)	90 (75-95)	95 (85-100)	85 (70-95)	95.0 (NA)	90 (75-95)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
Nunca	5 (16.1%)	4 (19.0%)	5 (26.3%)	5 (33.3%)	0 (0%)	19 (21.8%)
Intermitente	18 (58.1%)	11 (52.4%)	9 (47.4%)	6 (40.0%)	0 (0%)	44 (50.6%)
Crônico	8 (25.8%)	6 (28.6%)	5 (26.3%)	4 (26.7%)	1 (100%)	24 (27.6%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina						
				18		
Nunca	28 (90.3%)	17 (81.0%)	15 (78.9%)	12 (80.0%)	1 (100%)	73 (83.9%)
Intermitente	3 (9.7%)	4 (19.0%)	4 (21.1%)	3 (20.0%)	0 (0%)	14 (16.1%)
<i>Complexo Burkholderia cepacia</i>						
Nunca	17 (54.8%)	8 (38.1%)	11 (57.9%)	5 (33.3%)	1 (100%)	42 (48.3%)
Intermitente	9 (29.0%)	9 (42.9%)	8 (42.1%)	9 (60.0%)	0 (0%)	35 (40.2%)
Crônico	5 (16.1%)	4 (19.0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	10 (11.5%)
ABEP (totais)						

Média (DP)	26.8 (6.73)	31.0 (8.36)	29.6 (6.04)	25.3 (9.25)	32.0 (NA)	28.2 (7.64)
Escolaridade (ABEP)						
Fundamental Incompleto	2 (6.5%)	2 (9.5%)	3 (15.8%)	0 (0%)	1 (100%)	8 (9.2%)
Fundamental Completo	5 (16.1%)	3 (14.3%)	0 (0%)	3 (20.0%)	0 (0%)	11 (12.6%)
Médio Incompleto	8 (25.8%)	2 (9.5%)	5 (26.3%)	4 (26.7%)	0 (0%)	19 (21.8%)
Médio Completo Superior Incompleto	10 (32.3%)	7 (33.3%)	8 (42.1%)	5 (33.3%)	0 (0%)	30 (34.5%)
Superior Completo	6 (19.4%)	7 (33.3%)	3 (15.8%)	3 (20.0%)	0 (0%)	19 (21.8%)
Principal Cuidador						
Pais	23 (74.2%)	16 (76.2%)	16 (84.2%)	13 (86.7%)	1 (100%)	69 (79.3%)
Avós	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	3 (3.4%)
Paciente + Pais	7 (22.6%)	5 (23.8%)	3 (15.8%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (17.2%)
Consanguinidade						
Não	29 (93.5%)	20 (95.2%)	17 (89.5%)	14 (93.3%)	1 (100%)	81 (93.1%)
Sim	2 (6.5%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	1 (6.7%)	0 (0%)	6 (6.9%)
Classes (ABEP)						
A	1 (3.2%)	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	3 (3.4%)
B2	11 (35.5%)	7 (33.3%)	10 (52.6%)	5 (33.3%)	1 (100%)	34 (39.1%)
B1	0 (0%)	3 (14.3%)	2 (10.5%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5.7%)
C1	10 (32.3%)	8 (38.1%)	5 (26.3%)	2 (13.3%)	0 (0%)	25 (28.7%)
C2	8 (25.8%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	5 (33.3%)	0 (0%)	16 (18.4%)
DE	1 (3.2%)	1 (4.8%)	0 (0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	4 (4.6%)

7.2.2. Anexo 2 do Artigo . Tabela com Todas as Mutações Encontradas separadas nos grupos com seu nome Proteico e de Legado ou c.DNA. na: não apresenta

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Total
	(N=62)	(N=43)	(N=40)	(N=29)	(N=2)	(N=176)
Mutação (Nome proteico)						
Mutação (Nome Legado ou / Nome c.DNA)						

p.Phe508del	DF508	62 (100%)	21 (48.8%)	19 (47.5%)	0 (0%)	0 (0%)	102(58%)
p.Arg1162X	R1162X	0 (0%)	4 (9.3%)	0 (0%)	5 (17.2%)	0 (0%)	9 (5.1%)
na	3120+1G>A	0 (0%)	4 (9.3%)	0 (0%)	4 (13.8%)	0 (0%)	8 (4.5%)
p.Gly542X	G542X	0 (0%)	2 (4.7%)	0 (0%)	5 (17.2%)	0 (0%)	7 (4.0%)
p.Asn1303Lys	N1303K	0 (0%)	0 (0%)	5 (12.5%)	1 (3.4%)	0 (0%)	6 (3.4%)
p.Gly85Glu	G85E	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.0%)	2 (6.9%)	0 (0%)	4 (2.3%)
na	1812-1G>A	0 (0%)	2 (4.7%)	0 (0%)	2 (6.9%)	0 (0%)	4 (2.3%)
p.Trp1282X	W1282X	0 (0%)	3 (7.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1.7%)
p.Arg1066Cys	R1066C	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.1%)
na	711+5G>A	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	2 (1.1%)
p.Lys684AsnfsX3	2184delA	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0 (0%)	2 (1.1%)
na	c.4242+5G>A	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Glu56X	E56X	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Glu92X	E92X	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Ser4X	S4X	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Tyr1092X	Y1092X	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
na	c.3140-24A>G	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Thr1220LysfsX	c.3659delC	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Asp1152His	D1152H	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
na	del exon 10	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)

na	del exon 2a3	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
na	del exons 17a-17b-18	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
na	del exons de 20a21	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Gly551Asp	G551D	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Leu467Phe	L467F	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Pro205Ser	P205S	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Ser1297PhefsX5	4016insT	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Arg117Cys	R117C	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
na	1717-1G>A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Lys684SerfsX38	2183AA>G	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Ala559Thr	A559T	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Ala561Glu	A561E	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Thr1142LysfsX15	c.3424_3425insAGT A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Leu453X	L453X	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Gln552X	Q552X	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
p.Ser549Arg	S549R	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)
na	2789+5G>A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	1 (0.6%)
p.Arg334Trp	R334W	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	1 (0.6%)

Referências Artigo:

ABEP. **Critério Brasil e Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 16/04/2018.** [s. l.], 2018.

ADLER, Amanda I. *et al.* Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: Results from a british cohort of children and adults. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 31, n. 9, p. 1789–1794, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc08-0466>.

ANGELIS, Aris *et al.* Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. **BMC Health Services Research**, [S. l.], v. 15, p. 428, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1061-3>.

ANTINIOLO, G. *et al.* Original articles Genotype-phenotype relationship in 12 patients carrying cystic fibrosis mutation R334W. **Journal Medical Genetics** [S. l.], v. 34, n. 2, p. 89–91, 1997.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis TT - Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 219–245, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>.

BALMER, Dorene F.; SCHALL, Joan I.; STALLINGS, Virginia A. Social disadvantage predicts growth outcomes in preadolescent children with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 543–550, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.06.004>.

BARTLETT, Jaclyn R. *et al.* Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 302, n. 10, p. 1076–1083, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1295>.

BEKER, Leila T.; RUSSEK-COHEN, Estelle; FINK, Robert J. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 101, n. 4, p. 438–442, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00113-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00113-4).

BERGOUIGNOUX, Anne *et al.* **New molecular diagnosis approaches — from the identification of mutations to their characterization.** [S. l.: s. n.] Ebook. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/60679>.

BLACKMAN, Scott M. *et al.* Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 131, n. 4, p. 1030–1039, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.016>.

BOMBIERI, Cristina; PIGNATTI, Pier Franco. Cystic fibrosis mutation testing in Italy. **Genetic Testing**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 229–233, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/10906570152742281>.

BRENNAN, Marie Luise; SCHRIJVER, Iris. Cystic fibrosis: a review of associated phenotypes, use of molecular diagnostic approaches, genetic characteristics, Progress, and Dilemmas. **Journal of Molecular Diagnostics**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 3–14, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.010>.

CARVALHO, Leonardo Dallacqua de. Imigrantes indesejáveis: a visão da eugenia no processo de restrição à imigração no Brasil. In: 2013, **Anais do VI Congresso Internacional de História**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.4025/6cih.pphuem.221>.

CASTELLANI, Carlo *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 653–661, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00053-9).

CASTELLANI, Carlo; ASSAEL, Baroukh M. Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [S. l.], v. 74, n. 1, p. 129–140, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2393-9>.

CLEVELAND, Robert H. *et al.* Cystic fibrosis genotype and assessing rates of decline in pulmonary status. **Radiology**, [S. l.], v. 253, n. 3, p. 813–821, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2533090418>.

CUTTING, Garry R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. **Nature Reviews Genetics**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3849>.

DAL'MASO, Vinícius Buaes *et al.* Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 181–189, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000200009>.

DOMINGUEZ-MUÑOZ, J. Enrique. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. **Current Opinion in Gastroenterology**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 349–354, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000459>.

DUGUÉPÉROUX, Ingrid.; DE BRAEKELEER, Marc. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. **European Respiratory Journal**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 468–473, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.10100004>.

DUTHIE, Ann *et al.* Genotype analysis for $\Delta F508$, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. **Hepatology**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 660–664, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.1840150418>.

FAGUNDES, Eleonora D. T. *et al.* Validação do escore ultra-sonográfico de Williams para o diagnóstico da hepatopatia da fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 80, n. 5, p. 380–386, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0021-75572004000600008>.

FAJAC, Isabelle; DE BOECK, Kris. New horizons for cystic fibrosis treatment. **Pharmacology & Therapeutics**. [S. l.], v.170, p. 205-211, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.009>.

FANEN, Pascale; WOHLHUTER-HADDAD, Adeline; HINZPETER, Alexandre. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, [S. l.], v. 52, p. 94–102, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.02.023>.

FARRELL, Philip M. *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 181S, p. S4–S15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.

GBEFC. Relatório Anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2017. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística**. http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf [S. l.: s. n.].

GONSKA, Tanja; RATJEN, Felix. Newborn screening for cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 619–631, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1085804>.

GONZALES, Andréa C. S. *et al.* Utilidade da concentração da elastase-1 fecal monoclonal na avaliação da função pancreática nos pacientes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 87, n. 2, p. 157–162, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2223/JPED.2075>.

HALL, Graham L.; STANOJEVIC, Sanja. **The global lung function initiative (GLI) network ERS clinical research collaboration: how international collaboration can shape clinical practice**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.02277-2018>.

HEIJERMAN, Harry G. M. *et al.* 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**, [S. l.], v. 394, n. 10212, p. 1940–1948, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).

KATKIN, Julie. **Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis**. [S. l.: s. n.] .

KEREM, Bat-sheva *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, [S. l.], v. 245, n. 4922, p. 1073–1080, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(89\)90156-X](https://doi.org/10.1016/0168-9525(89)90156-X).

KHARRAZI, Martin *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis in California. **Pediatrics**, [S. l.], v. 136, n. 6, p. 1062–1072, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0811>.

KNOWLES, Michael R.; DRUMM, Mitchell. The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 12, p. 1-13, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009548>.

KOBELSKA-DUBIEL, Natalia; KLINCEWICZ, Beata; CICHY, Wojciech. Liver disease in cystic fibrosis. **Przegląd Gastroenterologiczny**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 136–141, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pg.2014.43574>.

LEE, Tim W. R. *et al.* Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 29–34, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8).

LUCARELLI, Marco *et al.* The Genetics of CFTR: Genotype - phenotype relationship, diagnostic challenge and therapeutic implications. *In: Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research*. [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/30281>.

- MARSON, Fernando Augusto Lima; BERTUZZO, Carmen Sílvia; RIBEIRO, José Dirceu. Classification of CFTR mutation classes. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. E37–E38, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6).
- MCGARRY, Meghan E.; WILLIAMS, Wadsworth A.; MCCOLLEY, Susanna A. The demographics of adverse outcomes in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, [S. l.], v. 54, n. Supl3, p. S74–S83, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppul.24434>.
- MOCELIN, Helena *et al.* Triagem neonatal para fibrose cística no SUS no Rio Grande do Sul. **Boletim Científico de Pediatria**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 3–8, 2017.
- MOGAYZEL, Peter J. *et al.* Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline pharmacologic approaches to prevention and Eradication of Initial Pseudomonas aeruginosa Infection. **Annals of the American Thoracic Society**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 1640–1650, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-166OC>.
- MORRELL, Matthew R.; PILEWSKI, Joseph M. Lung transplantation for cystic fibrosis. **Clinics in Chest Medicine**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 127–138, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.008>.
- MOSKOWITZ, Samuel M. *et al.* Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. **Genetics in Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 851–868, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818e55a2>.
- NUNES, Luisa M. *et al.* A new insight into CFTR allele frequency in Brazil through next generation sequencing. **Pediatric Pulmonology**, [S. l.], v. 52, n. 10, p. 1300–1305, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppul.23774>.
- PALSER, Sally C. *et al.* Perception of first respiratory infection with Pseudomonas aeruginosa by people with cystic fibrosis and those close to them: An online qualitative study. **British Medical Journal Open**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012303>.
- PEREIRA, CAC *et al.* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. "Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro Pneumologia**, [S. l.], v. 28, n. Supl 3, p. S1-S46, 2002.

PÉREZ, Martín M. *et al.* CFTR gene analysis in Latin American CF patients: Heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 194–208, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.07.004>.

PILLARISSETTI, Naveen *et al.* Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 184, n. 1, p. 75–81, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1892OC>.

RATKIEWICZ, Michelle *et al.* Role of CFTR mutation analysis in the diagnostic algorithm for cystic fibrosis. **World Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 129–135, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0015-8>.

RODRIGUES, R. *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: A pilot study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 42, n. 10, p. 973–978, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000017>.

ROSENFELD, Margaret *et al.* Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to. **The Lancet. Respiratory medicine**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 545–553, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30202-9).

SARAIVA-PEREIRA, Maria Luiza *et al.* A genética na fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 160–167, 2011. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/20905>.

SHWACHMAN, Harry; KULCZYCKI, Lucas L. Long-Term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis: Studies Made Over a Five- to Fourteen-Year Period. **A.M.A. Journal of Diseases of Children**, [S. l.], v. 96, n. 1, p. 6–15, 1958. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>.

SILVA FILHO, Luiz Vicente Ribeiro F.; CASTAÑOS, Claudio; RUÍZ, Héctor Hernán. Cystic fibrosis in Latin America—Improving the awareness. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 791–793, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007>.

SIMON, Miriam Isabel Souza de Sontos. *et al.* Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis. **Nutricion Hospitalaria**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 1322–1327, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000600019>.

SIMON, Miriam Isabel Souza dos Santos; FORTE, Gabriele Carra; MAROSTICA, Paulo José Cauduro. Body mass index and albumin levels are associated with pulmonary function parameters in pediatric subjects with cystic fibrosis. **Revista Paulista de Pediatria**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 414–418, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;4;00016>.

SLY, Peter D. *et al.* Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 180, n. 2, p. 146–152, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0069OC>.

SOSNAY, Patrick R.; RARAIGH, Karen S.; GIBSON, Ronald L. Molecular genetics of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: genotype and phenotype. **Pediatric Clinics of North America**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 585–598, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.002>.

STICK, Stephen M. *et al.* Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 155, n. 5, p. 623–628, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.005>.

TALAMO GUEVARA, Maria; MCCOLLEY, Susanna A. The safety of Lumacaftor and Ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. **Expert Opinion on Drug Safety**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. 1305–1311, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1372419>.

VADAGAM, Pratyusha *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of Lumacaftor/Ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, [S. l.], v. 24, n. 10, p. 987–997, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.10.987>.

VALLIÈRES, Emilie *et al.* MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. **European Respiratory Journal Open Research**, [S. l.], v. 2, n. 1, p.1-7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/23120541.00064-2015>.

VEIT, Gudio *et al.* From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: Expanded classification of cystic fibrosis mutations. **Molecular Biology of the Cell**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 424–433, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0935>.

WANG, Yiting *et al.* Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: From single molecules to animal models. **International Journal of Biochemistry and Cell**

Biology, [S. l.], v. 52, p. 47–57, 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.04.001>.

WHO. Human Genetics Programme. (2004). The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis : report of a joint meeting of WHO/IECFTN/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis **World Health Organization**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68702>.

WILMOTT, Robert William *et al.* **Kendig's disorders of the respiratory tract in children**. [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/adc.79.3.292b>.

WILSCHANSKI, Michael *et al.* Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. **Pediatrics**, [S. l.], v. 103, n. 1, p. 52–57, 1999. Disponível em:
<https://doi.org/10.1542/peds.103.1.52>.

ZEMANICK, Edith T. *et al.* Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–16, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.003>.

7 CONCLUSÕES

A implacável evolução da doença com o passar dos anos explica como as alterações radiológicas e nutricionais acontecem, porém o que leva um paciente, com mesmo genótipo, a evoluir melhor que outro não está totalmente estabelecido. Ainda há muito a se compreender sobre as relações genótipo-fenótipo. O impacto social tem se mostrado como um dos fatores que ajudam a elucidar essa dúvida. Continuar o acompanhamento global dos pacientes com FC é imprescindível para possibilitar a modificação do curso normalmente desfavorável da doença.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento dos genótipos dos pacientes com Fibrose Cística e seus fenótipos poderá nos ajudar a progressivamente melhorar o acompanhamento deles. A análise da influência de fatores clínicos, moleculares e socioeconômicos dos pacientes afetados no sul do Brasil pode contribuir para o melhor entendimento dessa doença na nossa população e os dados produzidos neste, e em outros estudos como este, poderiam servir de subsídio para o delineamento de novas estratégias de acompanhamento e tratamento. Adicionalmente, o impacto de fatores socioeconômicos na história natural da FC dos pacientes em nosso meio ainda é pouco conhecido e pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dos nossos pacientes.

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

ACHADOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM VARIÁVEIS SOCIECONÔMICAS E MOLECULARES

O paciente pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os aspectos clínicos, socioeconômicos e a presença de mutações em pacientes com diagnóstico clínico de fibrose cística e doenças relacionadas ao gene *CFTR*. Esta pesquisa está sendo realizada pelo serviço de Pneumologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: após sua consulta de rotina será realizado questionário socioeconômico e epidemiológico (que incluem questões como por exemplo: quanto tempo você mora do

hospital, quem é o principal cuidador do paciente, questionário relacionado a variáveis relacionadas a renda familiar...) com o objetivo de descrever o estado clínico dos pacientes com fibrose cística através e relacionar com os resultados dos exames do *check up*, será avaliado também a relação destes resultados e do questionário preenchido com as mutações de cada paciente. Além disso, você será convidado a realizar exame de elastase fecal como parte adicional do *check up* para que seja definido o status de suficiência pancreática do paciente. Com vistas a coleta de dados e a reduzir o tempo de resposta ao questionário, será realizada revisão de prontuário.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. O possível desconforto é o tempo de resposta ao questionário durante sua avaliação periódica no hospital que não deve passar de 15 minutos e a realização de um exame a mais, além dos que já seriam realizados no *check up* (elastase fecal).

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são avaliação completa do paciente e seu estado clínico e socioeconômico possibilitando um melhor entendimento de cada mutação, melhor definição do estado de suficiência pancreática do paciente possibilitando adequação de terapêutica, aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e desta forma benefício a também futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Paulo José Cauduro Marostica, pelo telefone **(51) 3359 8515** ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do responsável

Assinatura paciente

Assinatura Responsável

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 2 – QUESTIONARIO SOCIOECONOMICO – ABEP



Sr. .XX Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem_____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

SISTEMA DE PONTOS

Variáveis

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

Escolaridade da pessoa de referência	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7
Serviços públicos	
	Não Sim
Água encanada	0 4
Rua pavimentada	0 2

Cortes do Critério Brasil

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D - E	1 - 16

FUNÇÃO PULMONAR

ESPIROMETRIA

CVF:

VEF1:

TIFF:

VOLUMES PULMONARES

RESISTENCIA VIAS AEREAS

EXAMES LABORATORIAIS

*mais de 10 anos

HB: LT:

HT:

PLAQ:

TP KTCP

NA K MG P

CA CL

TGO TGP GGT

FA BT BD

ALBUMINA

IGE

VIT D

UREIA CREAT

GLICEMIA

TTG*

HBgli*

EQU

EPF

EXAMES DE IMAGEM

RX DE TORAX

TC TORAX

ECOGRAFIA ABDOMINAL

ESCORRE WILLIAMS:

RX IDADE OSSEA

DENSITOMETRIA OSSEA

OUTROS

(Especificar)

ESCORE DE SHWACHMAN

DADOS DEMOGRAFICOS /EPIDEMIOLOGICOS

CUIDADOR PRINCIPAL DO
PACIENTE

RENDA PER CAPITA DA FAMILIA

DISTÂNCIA MORADIA AO CENTRO
FC

DADOS GENETICOS E DA ANCESTRALIDADE

Mãe:

Avó Materna:

Avô Materno:

Pai:

Avó Paterna:

Avô Paterno:

Filho biológico?

Sim

Não

Se não: Adorado por parentes?

Sim

Não

Grau de parentesco:

Consanguinidade	Sim	Não
- Pais tem algum grau de parentesco?	Grau de parentesco:	
Algum parente tem diagnóstico clínico de Fibrose Cística?	Sim	Não
	Grau de parentesco:	
	Possui diagnóstico molecular?	
	Quais variantes?	
Se sim: Parente materno ou paterno? (Se houver em ambos os lados, descrever) ***		
	Sim – Data da última consulta:	Não
	____/____/____	
Paciente e familiares passaram ou passam por consulta de aconselhamento genético?	Se sim: () No HCPA () Outro local	
	Médico Geneticista:	

*****Desenhar Heredograma:**