

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARCELLE MARIA LOPES GAMBARRA

**PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE
CÍSTICA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA
PEDIÁTRICA NA PARAÍBA**

JOÃO PESSOA - PB

2023

MARCELLE MARIA LOPES GAMBARRA

**PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE
CÍSTICA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA
PEDIÁTRICA NA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Pediatria e Genética lotado no
Centro de Ciências Médicas da Universidade
Federal da Paraíba como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Constantino Giovanni Braga
Cartaxo.

JOÃO PESSOA – PB

2023

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

G188p Gambarra, Marcelle Maria Lopes.

Perfil genético dos pacientes portadores de Fibrose Cística atendidos em Ambulatório de Pneumologia Pediátrica na Paraíba / Marcelle Maria Lopes Gambarra.
- João Pessoa, 2023.
41 f. : il.

Orientação: Constantino Giovanni Braga Cartaxo.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Fibrose cística. 2. Genética. 3. Prevalência. I. Cartaxo, Constantino Giovanni Braga. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616-053.2 (043.2)

MARCELLE MARIA LOPES GAMBARRA

**PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE
CÍSTICA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA
PEDIÁTRICA NA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Faculdade de Medicina da UFPB como
requisito básico para a conclusão do Curso de Medicina

Aprovado em 28 de Novembro de 2023

BANCA EXAMINADORA

CONSTANTINO GIOVANNI BRAGA CARTAXO

HULW/EBSERH/UFPB

EDGAR ADOLFO FREITAS COSTA

HULW/EBSERH/UFPB

GILVAN DA CRUZ BARBOSA ARAÚJO

HULW/EBSERH/UFPB

Ao meu Deus e à Mãe da Promessa, que me sustentam todos os dias. Aos meus pais e meu irmão, meus maiores incentivadores, cuja importância jamais poderia ser mensurada por palavras.

*“Celebrarei a ti, ó Deus, com meu viver.
Cantarei e contarei as Tuas obras”*

A GRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, ao meu Deus, único e soberano, que em tudo seja glorificado, louvado e amado. Ser serva Dele é o que me mantém de pé. Ser testemunha do maior amor do mundo me leva a acreditar que podemos ser melhores uns para os outros. Ter a quem recorrer no mais alto dos céus é inenarrável. Te amo Deus, e em Tua presença quero viver.

À Mãe da Promessa, que me amparou e anunciava, desde lá atrás, que esse sonho iria se cumprir em minha vida. E aqui eu vejo o amparo dela. Que o verde do teu sagrado manto me acompanhe no verde que remete a este ofício, e que eu seja tua filha cuidando dos teus.

Aos meus pais, Lourival e Lucineide, e aqui eu coloco todo meu amor. Os amo demais. O incentivo de vocês me trouxe até aqui. A mão que me segurou nos meus primeiros passos nunca soltou quando cheguei à vida adulta, e esteve aqui, apertando forte, durante os 8 anos que envolveram a realização do sonho dessa graduação. Painho, sua frase, de que nunca estarei só enquanto o tiver, me faz caminhar. Mainha, você é minha melhor amiga, não sei o que seria de mim sem você.

Ao meu irmão, João Lucas. Certamente uma das melhores pessoas que conheço. Outra mão que me segurou desde o nascimento. Minha casa fora de casa. Alguém de personalidade ímpar, uma mente lotada de conhecimento, vocacionado a ensinar. Obrigada por todos os abraços de urso, pela ajuda financeira, pela ajuda nesse trabalho, e por ser o melhor irmão mais velho que eu poderia sonhar em ter.

Às minhas amigas de infância, Raquel, Estéfany, Tayná e Alany, e a quem chegou um pouco depois, Diane. Obrigada por nunca termos nos separado, apesar da distância física. Os milhares de desabafos com vocês também foram sustento até aqui. Esse ano fechamos com todas formadas, e louvado seja Deus por isso. Amo vocês.

Mariana e Carol, nunca as esqueci, têm um lugar guardado no meu coração. Ana Rayonara, obrigada pelos ensinamentos desde o ensino médio até nossa amizade de agora, amo você!

À Em Adoração, que apareceu na minha vida poucos anos antes da aprovação no vestibular, mas que entrou de vez concomitante ao início do curso. Meu Deus, onde eu estaria se não fosse isso? A vocação de adorar em espírito e em verdade já era latente em mim, e ter concretizado durante esses anos, sendo hoje Serva Consagrada de Aliança, me faz caminhar

mais firme, unindo aqui a vocação à Medicina. Que eu encontre o Amado à beira do poço neste ofício, pois nasci para adorar e servir com alegria.

Aos meus irmãos de comunidade, que sempre demonstraram preocupação comigo e com meus estudos, que me ajudaram no que foi necessário, que foram colo e descanso: obrigada. Obrigada a cada formador que me cuidou, ao meu fundador e diretor espiritual, ao meu ministério de serviço, e àqueles que fui destinada a cuidar enquanto membro um pouco mais antiga, vocês me ensinam muito.

Agradeço infinitamente aos amigos que fiz, que, graças a Deus, são muitos! Mas gostaria de citar alguns em particular. Camila, te menciono aqui sozinha, mas o próximo parágrafo também lhe cabe: obrigada por ter se tornado meu lar. Seu colo, amizade, distrações, choros, especialmente no último ano... Deus foi muito bom em nos permitir essa amizade.

João Matheus e Ernesto (e Mila), a parceria de vocês durante os últimos anos foi essencial; obrigada pela amizade de vida, por se preocuparem comigo, me animarem, me corrigirem e cuidarem de mim, amo vocês! Estendo aqui o agradecimento aos pais de vocês três também, que se tornaram casa para esta filha que mora longe dos biológicos - Patrícia, Clóvis, Démerson, Adriana, Diácono Eduardo e Dani, a bênção de vocês nunca me deixa.

Analu, obrigada por ser quem é pra mim, minha irmã Maria, obrigada por sua ajuda! Ana Paula, seu abraço sempre me ganhou, obrigada por tudo, mesmo nos meses de distância; amo você. Gabryella, você nem sabe, mas me encoraja a viver melhor a vida. Rodrigo, minha parêa, nossas conversas durante esses anos também ficaram marcadas. Englobo aqui os demais amigos, ao citar o grupo 2y2w, vocês sabem quem são e o quanto amo cada um, vocês são dádiva de Deus.

Aos amigos do curso, e aqui cito em especial Artur, que foi minha dupla e melhor amigo desde o dia da nossa aprovação no vestibular. Te amo, Tuxo, sem você esses 6 anos teriam sido bem ruins. Você é um amigo pra vida. A Emmanuel, Vaitssa e Amanda, que têm um lugar reservado em meu coração, obrigada. A Victoria, Ayla e Ariel, pelos momentos de distração e conversas sérias, que ajudaram a melhor levar esse curso. Aos meus colegas de turma, a 107 moldou nosso caminho, e que alegria terminar esse ciclo com vocês.

Aos professores do CCM/UFPB e preceptores do HULW, que me permitiram crescer e aprender.

Ao meu orientador, Constantino, com quem fiz amizade antes mesmo de decidir pela orientação deste trabalho, mas que sempre admirei enquanto Pediatra. O meu coração já ardia pela especialidade e eu nem sabia, mas o caminho já se trilhava. Obrigada pelo cuidado comigo nessa reta final e pelos ensinamentos durante o curso e internato. Nossas vidas seguirão cruzadas, seja pela minha amizade com sua família, seja pelo amor pela Pediatria. Obrigada mais uma vez.

À minha psicóloga Tatiana, que me ajudou a driblar os desafios impostos pela minha própria mente neste ano tão importante e decisivo, me levando a acreditar que sou merecedora do que tenho e vivo.

Por fim, obrigada a cada paciente que esteve sob meus cuidados inexperientes, até atingir a condição de agora, apta a colar o grau de médica pela Universidade Federal da Paraíba. A cada criança que selou em meu coração a decisão de me especializar em cuidar dos pequeninos do Senhor.

Esse texto extraiu de mim muitas lágrimas de alegria, com um coração nostálgico em rememorar o caminho vivido, desde meu ingresso em cursos superiores que não eram o que eu queria, passando pelo cursinho preparatório, até finalmente consolidar os 6 anos mais intensos e desafiadores que vivi. Ser médica sempre foi um sonho, e em algumas semanas será realidade. Que Deus me sustente, que São Lucas interceda por mim, e que Santo Agostinho, meu mais novo amigo no céu, me ajude a confessar para sempre o amor de Deus: “Exalaste Teu Perfume e respirei. Agora suspiro por Ti, anseio por Ti! Deus... de Quem separar-se é morrer, de Quem aproximar-se é ressuscitar, com Quem habitar é viver. Deus... de Quem fugir é cair, a Quem voltar é levantar-se, em Quem apoiar-se é estar seguro. Deus... a Quem esquecer é perecer, a Quem buscar é renascer, a Quem conhecer é possuir. Foi assim que descobri a Deus e me dei conta de que, no fundo, era a Ele, mesmo sem saber, a Quem buscava ardemente o meu coração.”

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Box Plot da análise do valor médio de iontoforese conforme sexo (n = 23)

Figura 2. Box Plot da análise de valor médio de iontoforese conforme a mutação F508del e as demais variações genéticas (n = 23)

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Comparação de médias para dados de esteatorréia ou evidências de má absorção e valor de iontoforese (n = 23)

Tabela1. Características sociodemográficas dos 30 pacientes portadores de fibrose cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB)

Tabela 2. Distribuição dos casos, segundo os sintomas apresentados pelos pacientes portadores de fibrose cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB)(n = 30)

Tabela 3. Mutações genéticas herdadas pelos pacientes entrevistados (n = 30)

Tabela 4. Análise cruzada das variáveis sociodemográficas, sintomas prevalentes e mutação genética dos pacientes portadores de fibrose cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB) (n = 30)

Tabela 5. Valor médio de iontoforese conforme sexo dos portadores de fibrose cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSHER-UFPB) (n = 23)

Tabela 6. Valor médio de iontoforese conforme a mutação genética mais prevalente e as demais em portadores de fibrose cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB) (n = 23)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCM – Centro de Ciências Médicas

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CFTR – Regulador de Condutância Transmembrana

DP – Desvio Padrão

EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

FC – Fibrose Cística

GBEFC – Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística

HULW – Hospital Universitário Lauro Wanderley

IC – Intervalo de Confiança

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal

REBRAFC – Registro Brasileiro de Fibrose Cística

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3. OBJETIVOS.....	20
4. METODOLOGIA	21
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO.....	28
7. CONCLUSÃO.....	32
8. REFERÊNCIAS	33
9. APÊNDICE	35
APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados.....	35
APÊNDICE B – TCLE	39

RESUMO

A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutação no gene regulador transmembrana da fibrose cística – CFTR. Resulta em danos na homeostase de sais e fluidos no organismo, com manifestações clínicas variáveis, como doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina, má absorção de nutrientes, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução da expectativa de vida dos pacientes. A mutação F508del é a mais prevalente em todo o mundo. O presente trabalho analisa a tipagem genética dos pacientes portadores de Fibrose Cística no Estado da Paraíba, atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HULW/EBSERH/UFPB. É um estudo observacional, descritivo, transversal de caráter quantitativo, com coleta de dados através de entrevistas padronizadas e aplicadas aos pais e responsáveis dos pacientes após aceite e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados foram armazenados em pacote estatístico EPI INFO 7.2 e analisados no sistema SPSS versão 20.0. Dentre os 30 pacientes avaliados, 14 (46,7%) são do sexo masculino, sendo 20 pacientes (66,7%) de etnia branca, e evolução para óbito em 6 pacientes (20%). Os sintomas de esteatorréia ou evidência fecal de má absorção e sintomas respiratórios persistentes foram observados em 19 (63,3%) dos pacientes. A variável genética F508del está presente em 20 (80%) dos pacientes, seguida da 5T em 3 (10%). Não houve associação estatística entre os sintomas e o tipo de mutação apresentados pelos pacientes, entretanto, analisando as dosagens de iontopforese, foi visto que há associação significativa entre o valor aferido e a presença da mutação F508del. Os resultados obtidos evidenciam a prevalência da variação genética deltaF508 no Estado da Paraíba, em conformidade com os achados bibliográficos nacionais e mundiais; bem como a relação de que, quanto maior o valor de iontopforese, maior a chance desse paciente ser portador da F508del.

Palavras-Chave: Fibrose Cística, Genética, Prevalência.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is an autosomal recessive genetic disease caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane regulatory gene – CFTR. It results in damage to the homeostasis of salts and fluids in the body, with variable clinical manifestations, such as chronic pulmonary disease, exocrine pancreatic insufficiency, malabsorption of nutrients, increased risk of dehydration and metabolic disorders, with a reduction in patients' life expectancy. The F508del mutation is the most prevalent worldwide. The present work analyzes the genetic typing of patients with Cystic Fibrosis in the State of Paraíba, treated at the Pediatric Pulmonology Outpatient Clinic of HULW/EBSERH/UFPB. It is an observational, descriptive, cross-sectional study of a quantitative nature, with data collection through standardized interviews applied to the patients' parents and guardians after acceptance and signing of the free and informed consent form. The data were stored in the EPI INFO 7.2 statistical package and analyzed in the SPSS version 20.0 system. Among the 30 patients evaluated, 14 (46.7%) were male, 20 patients (66.7%) were white, and 6 patients (20%) died. Symptoms of steatorrhea or fecal evidence of malabsorption and persistent respiratory symptoms were observed in 19 (63.3%) of the patients. The F508del genetic variable is present in 20 (80%) of the patients, followed by 5T in 3 (10%). There was no statistical association between the symptoms and the type of mutation presented by the patients, however, analyzing the iontophoresis dosages, it was seen that there is a significant association between the measured value and the presence of the F508del mutation. The results obtained show the prevalence of the deltaF508 genetic variation in the State of Paraíba, in accordance with bibliographic findings at national and global level; as well as the relationship that the higher the iontophoresis value, the greater the chance of that patient being a carrier of F508del.

Keywords: Cystic Fibrosis, Genetics, Prevalence.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutação no gene regulador transmembrana da fibrose cística - CFTR, resultando num transporte celular anormal do cloro e bicarbonato. Essa proteína, presente na superfície de células epiteliais, é responsável por regular o bombeamento de cloro e bicarbonato de forma ativa através das membranas (DA SILVA FILHO et al., 2021), logo, defeitos na sua síntese e função resultam em danos na homeostase de sais e fluidos no organismo, gerando manifestações clínicas variáveis, como insuficiência pancreática exócrina e má absorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução da expectativa de vida dos pacientes (PCDT, 2021).

Por ser uma doença genética e de impacto na morbimortalidade dos pacientes, é regulamentada pela Lei N° 14.154 de 26 de Maio de 2021 como parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que rastreia, através do Teste do Pezinho, a dosagem do tripsinogênio imunorreativo (TIR) nos primeiros dias de vida, sendo eficaz ferramenta de diagnóstico precoce dos casos de Fibrose Cística no País. Essa detecção nas primeiras semanas de vida, somado ao adequado manejo dos sintomas causados pela doença, representam fator que altera o prognóstico dos pacientes, que hoje apresentam sobrevida considerável, com idade mediana na casa dos 50 anos. (PCDT, 2021)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística, do ano de 2021, aponta a categorização das mutações do gene CFTR em seis classes distintas, conforme a expressão do gene, podendo apresentar-se como: falha na produção, processamento, regulação, condução, síntese reduzida ou degradação acelerada da proteína, gerando as diferentes expressividades da doença conforme a mutação genética que o paciente portar. (PCDT, 2021). Essa gama de subtipos justifica os diferentes fenótipos que a doença apresenta, gerando, também, diferentes maneiras de abordá-la e tratá-la.

Nos últimos 70 anos, o tratamento da Fibrose Cística tem sido limitado apenas à abordagem dos sintomas, com pouca modificação na função da proteína CFTR ou atuação na causa genética da doença, no gene CFTR alterado (MAULE; AROSIO; CERESETO, 2020). Para além dos moduladores de CFTR, que agem em mutações selecionadas, há possibilidades

de intervenções genéticas mais direcionadas, que tenham como alvo qualquer alteração na base da doença, e que teriam efeito permanente. A natureza monogênica e recessiva da Fibrose Cística faz dela uma doença com amplas opções de abordagem de complementação genética (MAULE; AROSIO; CERESETO, 2020).

Nesse cenário, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), emitido anualmente pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC), apresenta a situação nacional e regional da doença no Brasil, com dados coletados pelos mais de 50 centros especializados no atendimento a esses pacientes espalhados pelas cinco regiões do País (REBRAFC, 2020). Tais dados são analisados e publicados no formato de artigo científico, de domínio público, a fim de que a sociedade brasileira tenha acesso à real situação da doença, quantidade de pacientes e morbimortalidade em todo o País, conforme dados fornecidos pelos centros cadastrados no GBEFC.

A Paraíba está representada neste grupo através do Hospital Universitário Lauro Wanderley - EBSERH/UFPB, no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, centralizando pacientes de todo o Estado em atendimento mensal.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Fibrose Cística é uma doença genética, cujo gene se localiza no braço longo do cromossomo 7, *locus* q 31, éxon 10² (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011), de herança autossômica recessiva, causada por deficiência ou mal funcionamento da proteína reguladora de condutância transmembrana de fibrose cística - CFTR, com impacto na produção celular de muco e suor e envolvimento de múltiplos órgãos, sendo o pulmão o mais afetado, com mortalidade superior a 90% (RAFEEQ; MURAD, 2017). Esse gene foi primeiro conhecido em 1989, e, desde sua descoberta, mais de 2000 mutações foram identificadas, com diferentes graus de comprometimento da síntese da proteína (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011).

A mutação do CFTR ocasiona uma desregulação na atividade dos canais de cloro e sódio na porção apical de células epiteliais, com passagem anômala do cloro através das células produtoras de muco, provocando um desbalanço osmótico que carreia a água, resultando em espessamento mucóide. Essa secreção torna-se de difícil depuração, obstruindo as glândulas do órgão, com acúmulo luminal no pulmão, deficiência na secreção exócrina pancreática, acometimento intestinal, hepatobiliar e de glândulas sudoríparas. Adicional a isto, intensa reação inflamatória, com infiltração neutrofílica e liberação de elastase, contribuem com a destruição tecidual pulmonar, bem como a degranulação dos neutrófilos eliminando grandes quantidades de ácidos nucleicos e proteínas da matriz do citosol, favorecendo à hiperviscosidade do muco. (RAFEEQ; MURAD, 2017).

A Fibrose Cística manifesta-se como progressiva e incapacitante doença pulmonar crônica, com acúmulo de secreção e colonização bacteriana, especialmente por pseudomonas (SAVANT et al., 2001). No trato digestivo, os tampões mucosos obstruem os canalículos pancreáticos e da vesícula biliar, impedindo a passagem de enzimas e bile ao duodeno, resultando em má absorção de nutrientes e sintomas gastrintestinais; o paciente pode apresentar déficit de crescimento, desnutrição, síndrome de obstrução do intestino distal, insuficiência pancreática e diabetes. Devido ao desbalanço iônico pela perda de sais no suor, pode-se evoluir com desidratação, arritmias, fadiga, astenia, insolação e risco de óbito (RAFEEQ; MURAD, 2017).

Sua incidência no Brasil varia de 1:1.850 até 1:9.600 (COHEN et al., 2011), e, neste cenário, o REBRAFC mantém registro ativo dos pacientes diagnosticados com a doença, com

um banco de dados atualizado ano a ano; em seu último estudo, no ano de 2020, o País apresentava 6.112 casos registrados de Fibrose Cística, com 83,2% deles tendo realizado pesquisa de genótipo. O perfil étnico mais acometido, no mundo e nacionalmente, é o caucasiano, mas há um viés de registros pela pouca disponibilidade de testes diagnósticos em algumas regiões do mundo e, em localidades com alta prevalência de tuberculose, desnutrição ou vírus HIV e alta mortalidade infantil, a hipótese de Fibrose Cística pode não ser considerada e a criança falecer sem diagnóstico (DE BOECK, 2020). No Brasil, temos quase 70% dos pacientes em acompanhamento pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC) da raça branca, seguidos de 24% pardos, 6% pretos e menos de 1% amarelos ou indígenas, conforme determinados pelos médicos responsáveis pelos registros em cada região do País (REBRAFC, 2020).

No período de 2009 a 2020 foram diagnosticados 3.106 casos de Fibrose Cística, dos quais 1.803 (53,2%) por meio da triagem neonatal. O Programa Nacional de Triagem Neonatal, através do Teste do Pezinho, analisa cerca de 10 doenças genéticas prevalentes e de importante morbimortalidade, buscando crianças com alto risco para diagnóstico precoce. Vale salientar que tem sensibilidade elevada, com muitos testes falso-positivos, e que, também, um resultado negativo não é excludente do diagnóstico de Fibrose Cística (PCDT 2021). Nos últimos cinco anos, mais da metade dos novos diagnósticos advém da triagem neonatal (REBRAFC, 2020).

Nesse cenário, é realizada a dosagem do tripsinogênio imunorretrativo (TIR), com repetição em até 30 dias; caso ambas as dosagens estejam alteradas, está indicado o teste do suor para confirmação ou exclusão do diagnóstico. A iontoforese é considerada positiva quando a dosagem do cloro é maior que 60 mmol/L, e negativo se menor que 30 mmol/L, casos dosados neste intervalo devem ser encaminhados para testes mais específicos, como o genético, buscando identificar duas variantes patogênicas do gene CFTR (PCDT 2021).

A mutação mais conhecida, e de maior prevalência nos pacientes com Fibrose Cística em todo o mundo, é a F508del, que interfere na fase do processamento da proteína CFTR, ocasionando a sua degradação dentro do retículo endoplasmático, antes de ser transportada à membrana celular, causando um déficit importante e manifestação sintomática grave (FIRMIDA; MARQUES; DA COSTA, 2011). No Brasil, essa variante foi identificada em 44,3% dos indivíduos brasileiros diagnosticados com Fibrose Cística e que realizaram a pesquisa do genótipo até o ano de 2020. No Nordeste, há predomínio da mutação F508del, com 85,6% dos casos (REBRAFC, 2020).

A terapêutica medicamentosa atual envolve o cuidado com os principais sintomas e alterações, como a prevenção e controle de infecções pulmonares, majoritariamente através de antibióticos inalatórios, e, também, o manejo da inflamação de vias aéreas, com antiinflamatórios não esteroidais e corticosteróides. Deve ser buscado a redução da viscoelasticidade da secreção, através do uso de broncodilatadores beta agonistas, inalação com solução salina hipertônica e alfadornase. Para o acometimento gastrointestinal, deve-se atentar ao risco de obstrução intestinal - considerar uso de laxativos osmóticos ou enema - e insuficiência pancreática, usando-se terapia de reposição enzimática combinada de proteases, lipases e amilases. Importante destacar a atenção com o estado nutricional e de hidratação dos pacientes, com dietas ricas em calorias, suplementação vitamínica e mineral. (RAFEEQ; MURAD, 2017).

Destarte, a medicina personalizada tem se apresentado como uma nova abordagem para o paciente com Fibrose Cística, usando de tecnologias para correção direcionada da alteração estrutural ou funcional da proteína CFTR, os chamados moduladores de CFTR. Essa abordagem específica se direciona ao defeito molecular em um nível individual, conforme a mutação apresentada pelo paciente (ROWE et al., 2012). Os moduladores de CFTR são pequenas moléculas que se unem às proteínas defeituosas e restauram parcialmente sua função. O primeiro modulador de CFTR aprovado para uso em pacientes foi o *Ivacaftor* (IVA), direcionado a pacientes com pelo menos uma cópia da mutação G551D. A ascensão do IVA encorajou o desenvolvimento de novos corretores da CFTR, como o *Lumacaftor* (LUM) e o *Tezacaftor* (TEZ), usados em combinação com o IVA para pacientes com a mutação F508del. (REGARD et al., 2022).

Outros moduladores de CFTR têm sido estudados e estão em desenvolvimento, ainda em fases iniciais de estudo ou aguardando liberação para uso pelas agências reguladoras nacionais. Esses medicamentos têm mudado intensamente o cuidado médico dos pacientes com Fibrose Cística, com novas perspectivas para eles. Entretanto, os bons resultados vistos são apresentados ainda apenas em estudos controlados, ainda sem registros de uso em larga escala por maiores grupos (REGARD et al., 2022).

O presente trabalho, permite, reconhecendo a prevalência da genotipagem dos pacientes, inclui-los no tratamento da doença de forma personalizada, com base nas medicações já aprovadas para uso no País, permitindo acesso a essas novas tecnologias e modificando o curso da doença, a qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário:

- Identificar a prevalência das mutações genéticas dos pacientes portadores de Fibrose Cística, atendidos no serviço de Pneumologia Pediátrica do HULW/EBSERH/UFPB, visando o estabelecimento do perfil de acometimento predominante no Estado da Paraíba.

3.2 Objetivos secundários:

1. Descrever o perfil clínico-epidemiológico e evolutivo dos pacientes;
2. Analisar as possíveis associações entre a mutação genética deltaF508 com os dados clínicos epidemiológicos dos pacientes;

4. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada no mês de Novembro de 2023 tendo como população alvo os pacientes portadores de Fibrose Cística acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW).

Foi realizado estudo observacional, descritivo, transversal e de caráter quantitativo. O universo foi constituído por pacientes fibrótico císticos já diagnosticados e em acompanhamento no serviço. Foram contactados familiares de pacientes já falecidos para o devido registro da evolução a óbito. Durante o período de tempo do estudo, os pacientes e suas famílias foram abordados quanto ao interesse em participar da pesquisa, e obedecidos critérios de inclusão e exclusão, obtendo-se valor final da amostra de 30 pacientes.

A abordagem aos pacientes - aos pais ou responsáveis - se deu por entrevista durante o atendimento em consultório ou ligação, para obtenção da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B) e posterior aplicação do instrumento de coleta de dados, elaborado conforme sintomatologias apresentadas pelo paciente e dados sociodemográficos (Apêndice A), bem como registro de resultados de testes genéticos já realizados.

A ficha de coleta de dados tomou como base as alterações clínicas e laboratoriais predominantes em pacientes portadores da doença, bem como informações de caráter sociodemográfico. As variáveis analisadas foram: raça, sexo, evolução, valor de iontoforese, mutação genética, apresentação de íleo meconial cirúrgico ou clínico, icterícia prolongada, déficit no crescimento ou desnutrição, esteatorréia ou evidência fecal de malabsorção, prolapsos retais, distúrbio metabólico, sintomas respiratórios persistentes, história familiar, triagem neonatal, doença sinusal ou polipose nasal, edema e anemia, infertilidade e ocorrência de transplante de pulmão ou fígado.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas - CEP/CCM da Universidade Federal da Paraíba, de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS Nº 466 de 2012 e na Norma Operacional Nº 001 de 2013 do CNS. Não houve alteração na rotina de atendimento aos pacientes.

Os dados foram armazenados em pacote estatístico EPI Info 7.2 (CDC) e tratados estatisticamente no sistema computacional *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 (IBM, Armonk, USA). As variáveis dicotômicas foram analisadas quanto ao seu valor absoluto e relativo (N / %) e as variáveis contínuas conforme suas medidas de posição (média e mediana) e de variação (desvio padrão e variância), com resultados apresentados em gráficos e tabelas. O intervalo de confiança foi de 95%, aceitando valores de $p < 0,05$ como

estatisticamente significativos. O teste Qui-quadrado foi aplicado para avaliar associação entre variáveis qualitativas, com uso do Teste Exato de Fisher e foi realizado teste de Kolmogorov-Smirnov para análise de normalidade e teste T de Student para variáveis numéricas com distribuição normal.

5. RESULTADOS

A amostra foi composta de 30 pacientes, elencados na Tabela 1 conforme suas características sociodemográficas, constando etnia - dividida entre brancos e não brancos - sexo e evolução.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos 30 pacientes portadores de Fibrose Cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB)

Variável	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Sexo		
Masculino	14	46,7
Feminino	16	53,3
Raça		
Branco	20	66,7
Não branco	10	33,3
Evolução para óbito		
Sim	6	20
Não	24	80

A evolução para óbito se deu em 6 pacientes (20%), sendo cinco pacientes do sexo masculino.

A análise dos sintomas e alterações apresentadas pelos pacientes está demonstrada na Tabela 2.

Casos de íleo meconial cirúrgico, icterícia prolongada, prolapso retal, distúrbio metabólico e infertilidade foram registrados em um paciente em cada variável, com frequência relativa de 3,3%.

Não foram encontrados casos de biópsia retal realizada, íleo meconial clínico, doença sinusal ou polipose nasal, edema e anemia.

Tabela 2. Distribuição dos casos, segundo os sintomas apresentados pelos pacientes portadores de Fibrose Cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB) (n = 30)

Variável	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Déficit no crescimento ou desnutrição		
Sim	16	53,3
Não	14	46,7
Esteatorréia ou evidência fecal de má absorção		
Sim	19	63,3
Não	11	36,7
Sintomas respiratórios persistentes		
Sim	19	63,3
Não	11	36,7
História familiar		
Sim	5	16,7
Não	25	83,3
Triagem neonatal		
Sim	5	16,7
Não	25	83,3

A mutação mais incidente na amostra foi a F508del, contemplando 24 (80%) dos pacientes do estudo, seguida da mutação 5T, com 3 (10%) dos entrevistados. As demais mutações acometem, juntas, 3 (9,9%) da amostra, detalhados na Tabela 3.

Tabela 3. Mutações genéticas herdadas pelos pacientes entrevistados (n = 30)

Variável	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
5T	3	10
F508del	24	80
G542X	1	3,3
S589N	1	3,3
Y1092X	1	3,3

Uma vez detalhadas as características da amostra, foi realizada a análise cruzada das variáveis sociodemográficas e de sintomas mais prevalentes com a mutação genética mais prevalente, ou seja, as possíveis interações entre ser portador do gene F508del e seu impacto na evolução e qualidade de vida dos pacientes, descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Análise cruzada das variáveis sociodemográficas, sintomas prevalentes e mutação genética dos pacientes portadores de Fibrose Cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB) (n = 30)

	Feminino	Masculino	p valor
F508del	11	13	
Outras	5	1	0,175
Evolução para óbito			p valor
	Sim	Não	
F508del	6	18	-
Outras	0	6	
Déficit no crescimento ou desnutrição			p valor
	Sim	Não	
F508del	13	11	1,0
Outras	3	3	
Sintomas respiratórios persistentes			p valor
	Sim	Não	
F508del	16	8	0,641
Outras	3	3	
Esteatorréia ou evidência de má absorção			p valor
	Sim	Não	
F508del	17	7	0,156
Outras	2	4	

Foram coletados valores de iontoforese de 23 dos 30 pacientes, com valor médio de 104,22 e desvio padrão de 22,980. Analisando as médias desses valores entre os pacientes portadores ou não da mutação deltaF508, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov, com valor de 0,608, logo, uma distribuição normal. A partir disso, foi realizada a análise da implicância entre o valor de iontoforese e o sexo dos pacientes, descrita abaixo na Tabela 5.

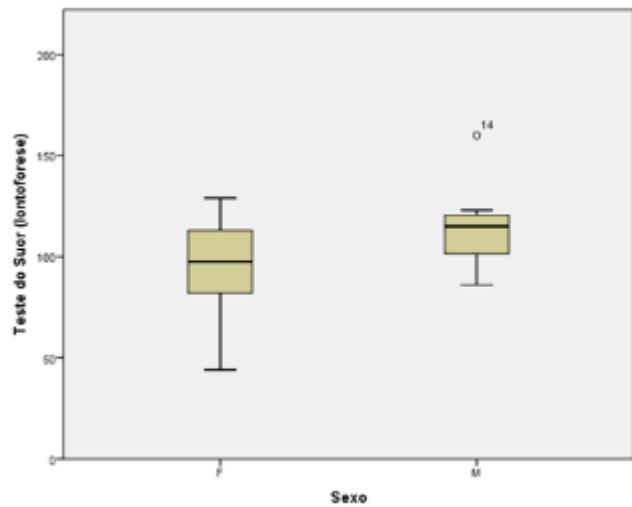
Tabela 5. Valor médio de iontoforese conforme sexo dos portadores de Fibrose Cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSHER-UFPB) (n = 23)

Sexo	N	Média de iontoforese
Masculino	11	113,91
Feminino	12	95,33

Realizado o teste T de Student para comparação de médias, os dados assumem variações iguais com p-valor de 0,050, desvio padrão de 8,9 e IC de -0,021 a 37,172.

O box plot desta análise, Figura 1, aponta o cruzamento das linhas de valores encontrados, denotando uma análise sem valor estatístico.

Figura 1. Box Plot da análise do valor médio de iontoforese conforme sexo (n = 23)



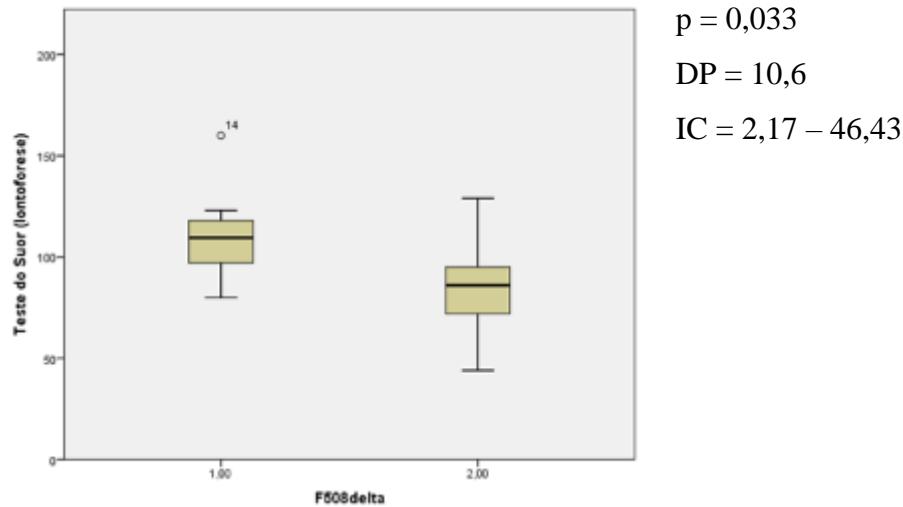
Já a análise da correlação entre valor de iontoforese e a presença da mutação F508del, apresentada na Tabela 6, aponta um p-valor de 0,033, desvio padrão de 10,6 e IC de 2,17 a 46,43. O box plot, Figura 2, traz os dados da análise de maneira visual, com diferença significativa entre ser portador ou não da mutação F508del e o valor médio de iontoforese aferido.

Tabela 6. Valor médio de iontoforese conforme a mutação genética mais prevalente e as demais em portadores de Fibrose Cística (Ambulatório de Pneumologia HULW/EBSERH-UFPB) (n = 23)

Mutação	N	Média de iontoforese	p-valor	DP	IC
F508del	18	109,50	0,033	10,6	2,17 – 46,43
Outras	5	82,20			

DP = Desvio Padrão; IC = Intervalo de Confiança

Figura 2. Box Plot da análise de valor médio de iontoforese conforme a mutação F508del e as demais variações genéticas (n = 23)



Realizada a análise comparativa entre o sintoma mais prevalente e o valor de iontoforese, foi observado que não há correlação estatística entre os achados, descritos no Quadro 1, com p-valor de 0,355 e IC -13,2 a35,2.

Quadro 1. Comparaçao de médias para dados de esteatorréia ou evidências de má absorção e valor de iontoforese (n = 23)

	ESTEATORRÉIA	N	MÉDIA	DP
IONTOFORESE	SIM	18	106,61	19,9
	NÃO	5	95,60	33,2

p = 0,355; DP: 11,6; IC: -13,2 a 35,2

6. DISCUSSÃO

A Fibrose Cística é uma doença complexa, de acometimento difuso no organismo e disfunção em múltiplos órgãos, sendo o pulmão e trato gastrointestinal os mais gravemente afetados. A herança defeituosa do gene CFTR ocasiona o transporte ineficiente de sais entre as membranas celulares, resultando no espessamento das secreções corporais. A mutação delta F508 é a alteração mais relatada na literatura, presente no genótipo de 52,8% dos brasileiros acompanhados pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (REBRAFC, 2020).

A etnia caucasiana é a mais acometida pela doença, com maior número de registros. Ambos os sexos parecem ser igualmente representados, com o diferencial da infertilidade masculina, mais frequente, e que deve ser abordada como um risco real para estes pacientes (MAULE; AROSIO; CERESETO, 2020). A taxa de mortalidade da doença no Brasil, analisada em 2020, foi de 8,4%, sendo a sua imensa maioria por causas pulmonares, seguido por complicações de transplantes e causas gastrointestinais e hepáticas (REBRAFC, 2020).

Na Paraíba, o perfil do paciente portador da Fibrose Cística não é bem conhecido. Apesar de ser uma doença bem estudada, com diretrizes estabelecidas e inclusa no Programa de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, as famílias ainda recebem um diagnóstico desafiador. A terapêutica atual apresenta medicamentos moduladores do CFTR conforme a mutação genética apresentada, mas são de alto custo e não ofertados diretamente pelas Secretarias de Saúde. O manejo então, em sua maioria, fica restrito a reposições enzimáticas e controle de comorbidades apresentadas, reduzindo significativamente a qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

A pesquisa aqui delineada obteve dados de 30 pacientes atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB, sendo este centro o local de referência no Estado da Paraíba para atendimento e acompanhamento desses pacientes.

O momento de aplicação do questionário se deu através das consultas médicas pré-agendadas e por busca ativa dos familiares e responsáveis dos pacientes.

O estudo evidenciou que, dos 30 pacientes avaliados, 14 (46,7%) são do sexo masculino e 16 (53,3%) do sexo feminino. Quanto à etnia, os brancos são 20 pacientes (66,7%) e não brancos, englobando mestiços e negros, são 10 (33,3%). Devido ao grau de acometimento da doença em pacientes de etnia branca, foi optado por elencar os pacientes entre brancos e não brancos, e a amostra corrobora com os achados da literatura atual. Quanto à evolução para óbito, 6 pacientes (20%) faleceram e 24 (80%) estavam vivos até o dia da aplicação do questionário.

Na literatura pesquisada, a Fibrose Cística tem maior prevalência na população caucasiana, como apontado nos estudos de Athanazio (2017) e Da Silva Filho (2021). De Boeck (2019) aponta, ainda, o impacto do fator social nesses achados, estando as regiões mais pobres sujeitas a perdas de diagnóstico da Fibrose Cística devido à mortalidade infantil prévia à realização do rastreio ou testes definitivos; trazendo à tona o impacto do desenvolvimento social na epidemiologia registrada. No Brasil, devido à miscigenação das raças, a prevalência entre não brancos, i.e. negros e mestiços, é de 30,82% (REBRAFC 2020).

Quanto à análise dos sintomas e alterações apresentados pelos pacientes, foi levado em consideração os principais achados descritos no Registro Brasileiro de Fibrose Cística, mantendo consonância com os demais estados, a fim de traçar um perfil do paciente paraibano, mas sem afastar do que é visto no restante do País. Alguns dados foram identificados em apenas 1 (3,3%) dos pacientes como íleo meconial cirúrgico, icterícia prolongada, prolapso retal, distúrbio metabólico e infertilidade. Já os registros de biópsia retal, íleo meconial clínico, doença sinusal ou polipose nasal, edema e anemia não tiveram resposta positiva vinda de nenhum dos pacientes entrevistados.

Oliveira (2002) aponta que 7 a 20% dos pacientes podem apresentar íleo meconial, seja cirúrgico ou clínico, com alta taxa de sobrevida; na amostra estudada, apenas 1 caso foi percebido. Quanto à infertilidade, Hull (2000) atesta que pode estar presente em 98% dos homens portadores da Fibrose Cística, enquanto, dentre as mulheres, Shtenberg (2021) traz que 35% podem ser inférteis. Apesar do que aponta a literatura, a amostra do estudo trouxe apenas 3,3% dos casos como infertilidade, fato explicado pela amostra com *n* reduzido e composta predominantemente por crianças, ainda sem percepção desse diagnóstico.

Seguindo a análise das variáveis com respostas estatisticamente significativas, temos esteatorréia ou evidência fecal de má absorção e sintomas respiratórios persistentes como as alterações mais presentes na amostra, em 19 (63,3%) dos pacientes. O segundo dado mais presente na amostra foi o déficit de crescimento ou desnutrição, presente em 16 (53,3%) pacientes. Pelo caráter disabsortivo da doença, devido às secreções espessas que se acumulam e causam mau funcionamento glandular, a má absorção predominante na amostra seria responsável, também, pela alta taxa de desnutrição, conforme Bell (2020).

Em análise da população do estudo, os dados de triagem neonatal e história familiar apresentaram a mesma prevalência, evidenciados em 5 (16,7%) pacientes. Esses valores ainda são considerados baixos para o Estado da Paraíba em que a triagem neonatal, porta de entrada para o diagnóstico da doença, é implantada desde o ano de 2012, denotando fatores como a não

comunicação da família sobre o resultado do teste, como evidenciado em um paciente, ou o não retorno da família para obter o resultado do exame.

Quanto às mutações genéticas diagnosticadas na amostra, a mais incidente foi a F508del, que acomete 24 (80%) pacientes, seguida da 5T, com 3 (10%) pacientes e as demais - G542X, S589N e Y1092X - com apenas 1 (3,3%) paciente positivo para cada uma delas. Esse dado acompanha a análise nacional e mundial, apontando a mutação delta F508 como a mais prevalente também na amostra do presente estudo, apesar de diferenciar do achado por Da Silva Filho (2020), que demonstra a G542X como a segunda mais frequente no Brasil.

Uma vez determinado o perfil sociodemográfico, sintomatologias mais presentes e a mutação dominante na amostra, o estudo conduziu análises pareadas das variáveis, considerando esses achados.

A mutação F508del foi analisada quanto à sua importância na evolução do paciente ao óbito, e foi visualizado que todos os 6 pacientes falecidos eram portadores desse legado genético. Dentre esses, 5 pacientes do sexo masculino e 1 do sexo feminino. Ao interrogar se, na amostra utilizada, existe significância estatística de ser portador da mutação e a evolução para óbito, o teste apontou $p = 0,1$, logo, não se pode afirmar que a relação é verdadeira, com base nesta amostra. Por ser a F508del a mutação mais frequente no Brasil e no mundo, bem como na amostra estudada, o achado de mortalidade neste grupo também incide mais, conforme mostrado por Singh (2023).

Já quanto ao sexo, 11 (45,83%) pacientes do sexo feminino são portadores da F508del e 13 (54,16%) são do sexo masculino; já para as outras mutações, 5 (83,3%) são do sexo feminino e 1 do (16,6%) sexo masculino. A prevalência da delta F508 no sexo masculino está alinhada com o achado de maior mortalidade neste sexo, mas não se pode inferir causalidade, haja vista o $p = 0,175$ não validar essa hipótese.

Analizados os sintomas mais prevalentes e a presença da mutação F508del, foi visto que o déficit no crescimento ou desnutrição esteve presente em 13 (54,16%) pacientes portadores da deltaF508. Quanto às outras mutações genéticas, 3 (50%) responderam afirmativamente. Esse resultado obteve um $p = 0,1$, sendo então desconsiderada a relação entre ser portador da deltaF508 e apresentar maior incidência desta alteração.

Quanto aos sintomas respiratórios persistentes, o estudo mostrou que, dos 24 pacientes portadores da deltaF508, 16 (66,6%) apresentaram o sintoma e, dentre as demais mutações, 3 (50%) responderam afirmativamente. Essa análise resultou em um $p = 0,641$, também sem valor real para inferir correlação entre as duas variáveis.

O sintoma de esteatorréia ou evidência de má absorção foi apresentado por 17 (70,8%) dos pacientes portadores da F508del e 2 (33,3%) das demais mutações, e negativo para 7 (29,1%) e 4 (66,6%) dos pacientes, respectivamente. A análise estatística desse achado apontou $p = 0,156$, também sem valor estatístico para afirmar que, na amostra estudada, possa haver alguma relação entre ser portador da deltaF508 e apresentar tal sintoma.

Um dos dados coletados na entrevista foi o valor da iontoforese desses pacientes, que, dos 30 casos que compunham a amostra, 23 responderam o dado solicitado. O valor médio encontrado foi de 104,22, com desvio padrão de 22,980. Aplicado o teste devido, existe uma distribuição normal dessa média. A partir disso, foi viável analisar se existe ou não implicância entre o valor de iontoforese encontrado e as alterações descritas, bem como a prevalência por sexo ou mutação genética.

Foi visualizado média de 113,91 na iontoforese de pacientes do sexo masculino, e média de 95,33 para pacientes do sexo feminino. Realizada a análise estatística, encontrado $p = 0,050$, desvio padrão de 8,9 e IC de -0,021 a 37,172. Isto posto, não se pode afirmar que haja correlação entre ser de determinando sexo e o valor de iontoforese apresentado pelo paciente, com base na amostra do estudo.

Já detalhando o cruzamento de informações sobre ser portador da mutação F508del e o valor médio de iontoforese, foi visto valor de 109,50 para os 18 (78,2%) portadores da deltaF508, e média de 82,20 para os 5 (21,7%) pacientes portadores das demais mutações. Sendo assim, foi visto $p = 0,033$, desvio padrão de 10,6 e IC de 2,17 a 46,43. Essa análise, diferente das anteriores, apresenta p-valor de significado estatístico, e, para a amostra estudada, ser portador da mutação F508del implica em um maior valor de iontoforese, apesar do largo intervalo de confiança.

7. CONCLUSÃO

A variação genética predominante na amostra estudada, dentre pacientes portadores de Fibrose Cística acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley/EBSERH/UFPB é a F508del, presente em 80% dos pacientes estudados, que também apresentam alta taxa de má absorção, desnutrição e sintomas respiratórios, bem como valores elevados de iontoforese.

8. REFERÊNCIAS

- ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.
- BELL, S. C. et al. **The future of cystic fibrosis care: a global perspective**. *The Lancet Respiratory Medicine*Lancet Publishing Group, , 1 jan. 2020.
- COHEN, M. A. et al. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire*** Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire Artigo OriginalJ Bras Pneumol. [s.l: s.n.].
- DA SILVA FILHO, L. V. R. F. et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 20, n. 3, p. 473–484, 1 maio 2021.
- DE BOECK, K. **Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face**. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*Blackwell Publishing Ltd, , 1 maio 2020.
- FIRMIDA, M. DE C.; MARQUES, B. L.; DA COSTA, C. H. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ, out. 2011.
- HULL, S. C.; KASS, N. E. **Adults with Cystic Fibrosis and (In)fertility: How Has the Health Care System Responded?** *HHS Public AccessJ Androl*. [s.l: s.n.].
- MAULE, G.; AROSIO, D.; CERESETO, A. **Gene therapy for cystic fibrosis: Progress and challenges of genome editing**. *International Journal of Molecular Sciences*MDPI AG, , 1 jun. 2020.
- OLIVEIRA, M. C. L. A. et al. **Cystic fibrosis and meconium ileus BrazilianJournal of Medical and Biological Research**. [s.l: s.n.].
- PCDT 2021** . . [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes->>.
- RAFEEQ, M. M.; MURAD, H. A. S. **Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches**. *Journal of Translational Medicine*BioMed Central Ltd., , 27 abr. 2017.
- REGARD, L. et al. **CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France**. *Cells*MDPI, , 1 jun. 2022.
- REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA-REBRAFC** . . [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.gbefc.org.br>.
- SAVANT, A. et al. **Cystic Fibrosis**. Seattle: [s.n.].

SHTEINBERG, M. et al. **Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis.** *Chest* Elsevier Inc., , 1 dez. 2021.

SINGH, H. et al. Cystic fibrosis-related mortality in the United States from 1999 to 2020: an observational analysis of time trends and disparities. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

9. APÊNDICE

APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados

Ficha de coleta de dados

Origem:		Nº de identificação:
Data da consulta:		Iniciais:
Data de Nascimento:		Data do diagnóstico:
Sexo:	Raça:	UF:
Familiar com FC:		Idade atual (meses):
Peso:	Altura:	IMC:
Idade ao diagnóstico (meses):		
Forma de início <input type="checkbox"/> TIR 1 <input type="checkbox"/> TIR 2 <input type="checkbox"/> TIREativa <input type="checkbox"/> Pneumonia recorrente <input type="checkbox"/> Bronquiectasia <input type="checkbox"/> Íleo Meconial <input type="checkbox"/> Desnutrição <input type="checkbox"/> Diarreia crônica <input type="checkbox"/> Familiar com FC <input type="checkbox"/> Distúrbio Metabólico <input type="checkbox"/> Sinusopatia <input type="checkbox"/> Tosse crônica		<input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Hepatopatia <input type="checkbox"/> TSuor 1 <input type="checkbox"/> TSuor 2 <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Baixa Estatura <input type="checkbox"/> Infertilidade <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> PNasal <input type="checkbox"/> BRetal <input type="checkbox"/> Prolapso retal <input type="checkbox"/> Outro:
Genótipo:		Total de mutações:

Def508	<input type="checkbox"/> Homozigota <input type="checkbox"/> Heterozigota <input type="checkbox"/> Não identificado <input type="checkbox"/> Outra	Mutação 2: Mutação 3: Mutação 4: Outra mutação:
Função pulmonar	Espirometria (data):	PFE: CVF: VEF1: VEF1/CVF: Grau de obstrução(%):
Microbiologia	Idade da 1ª cultura positiva: Classificação microbiológica <input type="checkbox"/> Infecção aguda <input type="checkbox"/> Infecção crônica <input type="checkbox"/> Colonização aguda <input type="checkbox"/> colonização crônica <input type="checkbox"/> Cultura negativa	<u>Infecção</u> = cultura + sinais de infecção, lesão tecidual ou sorologia positiva <u>Infecção crônica</u> = PA 3 culturas positivas em 6 meses + infecção ou lesão ou sorologia positiva <u>Colonização</u> = PA sem sinais infecciosos ou lesão tecidual <u>Colonização crônica</u> = colonização + 3 culturas positivas em 6 meses
Agente identificado	<input type="checkbox"/> Stafilo sensível <input type="checkbox"/> Stafilo oxa resistente <input type="checkbox"/> Stafilo vanco resistente <input type="checkbox"/> Achromobacter <input type="checkbox"/> Pseudomonas não mucoide <input type="checkbox"/> Complexo B. cepacea <input type="checkbox"/> S. viridans <input type="checkbox"/> S. maltophilia <input type="checkbox"/> Serratia	<input type="checkbox"/> Candida <input type="checkbox"/> Klebsiela <input type="checkbox"/> H. influenzae <input type="checkbox"/> Pneumococos <input type="checkbox"/> Micobacteria atípica <input type="checkbox"/> Micobacteria TB <input type="checkbox"/> A. fumigatus <input type="checkbox"/> Outra Pseudomonas
Via aérea	<input type="checkbox"/> Hiperinsuflação <input type="checkbox"/> Bronquiectasia	<input type="checkbox"/> Pólipos nasais <input type="checkbox"/> Otite Média Crônica

<input type="checkbox"/> Hemoptise	<input type="checkbox"/> Tuberculose
<input type="checkbox"/> Sibilância/asma	<input type="checkbox"/> Escape de ar
TGI	
<input type="checkbox"/> Pancreatite	<input type="checkbox"/> Colestase
<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> Cirrose focal
<input type="checkbox"/> Intolerância à glicose	<input type="checkbox"/> Cirrose multilobular
<input type="checkbox"/> Obstrução intestinal	<input type="checkbox"/> Hipertensão portal
<input type="checkbox"/> Constipação	<input type="checkbox"/> Ascite
<input type="checkbox"/> Prolapso retal	<input type="checkbox"/> Colelitíase
<input type="checkbox"/> RGE	<input type="checkbox"/> Transplante indicado
<input type="checkbox"/> Obstrução distal	<input type="checkbox"/> Transplante realizado
<input type="checkbox"/> Invaginação	<input type="checkbox"/> Enzimas assintomática
<input type="checkbox"/> Gastrite	<input type="checkbox"/> Hepatomegalia
<input type="checkbox"/> Hematêmese	<input type="checkbox"/> Esteatose
<input type="checkbox"/> Apendicite	<input type="checkbox"/> Colangite esclerosante
<input type="checkbox"/> Melena	<input type="checkbox"/> Colangiocarcinoma
	<input type="checkbox"/> Vesícula pequena
Metabólica	Genital
<input type="checkbox"/> Hiponatremia	<input type="checkbox"/> Azoospermia
<input type="checkbox"/> Síndrome de Pseudo-Bartter	<input type="checkbox"/> Infertilidade
<input type="checkbox"/> Desidratação hiponatrêmica	<input type="checkbox"/> Atraso puberal
<input type="checkbox"/> Sal na pele	
<input type="checkbox"/> Desnutrição	
Tratamento	
<input type="checkbox"/> Pancreatina 20.000	<input type="checkbox"/> Antibiótico oral
<input type="checkbox"/> Pancreatina 10.000	<input type="checkbox"/> Antibiótico inalatório
<input type="checkbox"/> Dornase alfa	<input type="checkbox"/> O2 domiciliar
<input type="checkbox"/> NaCl hipertônico	<input type="checkbox"/> Ursacol
<input type="checkbox"/> Suplemento oral	<input type="checkbox"/> Palivizumabe
<input type="checkbox"/> TCM	<input type="checkbox"/> Psicoterapia
<input type="checkbox"/> Corticoide oral	<input type="checkbox"/> Fisioterapia
	<input type="checkbox"/> Esportes

<input type="checkbox"/> Corticoide inalatório <input type="checkbox"/> SABA <input type="checkbox"/> LABA <input type="checkbox"/> Transamin <input type="checkbox"/> IBP	<input type="checkbox"/> Vitaminas: <input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> Sildenafil <input type="checkbox"/> Hormônio do crescimento <input type="checkbox"/> Transplante
Transplante <input type="checkbox"/> VEF1 < 30% predito <input type="checkbox"/> Declínio de VEF1 <input type="checkbox"/> Internação em UTI <input type="checkbox"/> Hipercapnia	<input type="checkbox"/> Hemoptise não controlada <input type="checkbox"/> Dependência de O2 <input type="checkbox"/> Escape de ar recorrente/refratário <input type="checkbox"/> Aumento de uso de antibioticoterapia <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar
Antibioticoterapia em uso <input type="checkbox"/> Amicacina EV <input type="checkbox"/> Amicacina IN <input type="checkbox"/> Aztreonam EV <input type="checkbox"/> Aztreonam IN <input type="checkbox"/> Azitromicina <input type="checkbox"/> Anfotericina <input type="checkbox"/> Caspofungina <input type="checkbox"/> Fluconazol <input type="checkbox"/> Meropenem <input type="checkbox"/> Tobramicina IN <input type="checkbox"/> Colistin EV <input type="checkbox"/> Colistin IN	<input type="checkbox"/> Ceftazidima <input type="checkbox"/> Piperacilica+Tazobactam <input type="checkbox"/> Tobramicina IN em Pó Seco <input type="checkbox"/> Bactrim <input type="checkbox"/> Oxacilina <input type="checkbox"/> Vancomicina <input type="checkbox"/> Teicoplanina <input type="checkbox"/> Tobramicina EV <input type="checkbox"/> Ticarcilina+Clavulanato <input type="checkbox"/> Temocilin <input type="checkbox"/> TB3 <input type="checkbox"/> TB4

APÊNDICE B – TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Participação no estudo

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada **PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA NA PARAÍBA** coordenada por Constantino Giovanni Braga Cartaxo. O objetivo deste estudo é analisar as características da tipagem genética dos pacientes portadores de Fibrose Cística no estado da Paraíba, atendidos no HULW/EBSERH/UFPB.

Caso você aceite participar, você terá que assinar este termo de consentimento e, posteriormente, responder a uma entrevista padronizada que contém informações sobre o diagnóstico do seu filho (a), bem como seu perfil social, o que deve despender cerca de 10 minutos.

Riscos e Benefícios

Com sua participação nesta pesquisa, você estará exposto a riscos mínimos, contudo alguns questionamentos poderão trazer algum tipo de desconforto, e caso eles venham a ocorrer, serão tomadas as seguintes providências: A entrevista será imediatamente interrompida e só retomará caso você permita, além disso, a equipe de pesquisa estará a disposição para prestar qualquer tipo de esclarecimento sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) responsável.

Esta pesquisa tem como benefício a possibilidade de busca do tratamento para os pacientes portadores de Fibrose Cística que lhes permita, a partir do conhecimento genético da mutação, e classificação, aquisição dos medicamentos para terapia personalizada. Como participante, você poderá conversar com o pesquisador responsável e tirar suas dúvidas acerca do assunto, bem como receberá, por email, a análise dos dados, resultados e conclusões depois que a pesquisa for concluída. Ressalto, ainda, que os contatos da equipe de pesquisa estão no final da página e estamos à disposição para sanar dúvidas, esclarecer algo e/ou auxiliar em eventuais necessidades sobre a temática da mesma.

Sigilo, Anonimato e Privacidade

O material e informações obtidas podem ser publicados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos, sem sua identificação.

Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição individualizada dos dados da pesquisa. Sua participação é voluntária e você terá a liberdade de se recusar a responder quaisquer questões que lhe ocasionem constrangimento de alguma natureza. **Ambos, participante e pesquisador, devem assinar todas as páginas deste Termo, denotando total consentimento em participar da presente pesquisa.**

Autonomia

Você também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, e garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Você também poderá entrar em contato com os pesquisadores, em qualquer etapa da pesquisa, por e-mail ou telefone, a partir dos contatos dos pesquisadores que constam no final do documento.

Devolutiva dos resultados

Os resultados da pesquisa poderão ser solicitados a partir de Dezembro de 2023 e a devolutiva será realizada através de um relatório enviado para o email de cada participante. Ressalta-se que os dados coletados nesta pesquisa –seja gravação de imagem, voz, audiovisual ou material biológico– somente poderão ser utilizados para as finalidades da presente pesquisa, sendo que para novos objetivos um novo TCLE deve ser aplicado.

Ressarcimento e Indenização

Lembramos que sua participação é voluntária, o que significa que você não poderá ser pago, de nenhuma maneira, por participar desta pesquisa. De igual forma, a participação na pesquisa não implica em gastos para você. Se ocorrer algum dano decorrente da sua participação na pesquisa, você será indenizado, conforme determina a lei.

Após ser esclarecido sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine o consentimento de participação em todas as páginas e no campo previsto para o seu nome, que é impresso em duas vias, sendo que uma via ficará em posse do pesquisador responsável e a outra via com você.

Consentimento de Participação

Eu _____ concordo em participar, voluntariamente da pesquisa intitulada **“PERFIL GENÉTICO DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA NA PARAÍBA”** conforme informações contidas neste TCLE.

Local e data: _____

Assinatura: _____

Pesquisador responsável (orientador): Constantino Giovanni Braga Cartaxo

E-mail para contato: constancartaxo@gmail.com

Telefone para contato: (83) 99954-0702

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável: _____

Outros pesquisadores:

Nome: Marcelle Maria Lopes Gambarra

E-mail para contato: marcellemlopes2@gmail.com

Telefone para contato: (83) 99600-0424

Assinatura do (a) aluno (a) pesquisador (a): _____

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando pelas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O CEP tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você ache que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Contato do pesquisador responsável ou com o Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14, Campus I - Cidade Universitária - Bairro Castelo Branco CEP: 58059-900 - João Pessoa-PB

Telefone: (083) 3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br