

## ANÁLISE DA EPIDEMIOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA E A APLICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR NO BRASIL DE 2009 A 2020

ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGY OF CYSTIC FIBROSIS AND THE APPLICATION OF  
MOLECULAR DIAGNOSTIC IN BRAZIL FROM 2009 TO 2020

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e3.a2023.pp3066-3072> Recebido em: 04.02.2023 | Aceito em: 30.09.2023

**Vanessa Lima Bezerra<sup>a</sup>, Plínio Bezerra Palácio<sup>a</sup>,  
José Walber Gonçalves Castro<sup>b</sup>, Julio Cesar Silva<sup>b</sup>**

**Centro Universitário Doutor Leão Sampaio – UNILEÃO<sup>a</sup>  
Universidade Regional do Cariri – URCA<sup>b</sup>  
\*E-mail: [vanelima2@hotmail.com](mailto:vanelima2@hotmail.com)**

### RESUMO

A Fibrose Cística é caracterizada por uma mutação no gene CFTR, alterando o canal de cloreto, o que aumenta a viscosidade do muco e causa as diferentes manifestações clínicas. Posto isso o objetivo desse estudo foi analisar a epidemiologia da Fibrose Cística e a aplicação do diagnóstico molecular no Brasil. Tratou-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e quantitativo, que foi realizado mediante coleta de dados através do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), plataforma do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), cuja tabulação dos dados foi feita pelo programa Microsoft Office Excel® 2010, com geração de gráficos e tabelas. O maior número de pacientes foi encontrado nas regiões Sudeste e Sul com prevalência no sexo masculino em todos os anos estudados e foi possível notar que diferente dos anos anteriores nos anos de 2017 e 2020 grande maioria dos pacientes acometidos pela doença realizaram algum teste molecular, possibilitando uma redução na idade em que ocorreu o diagnóstico ao longo dos anos. Apesar desse avanço os exames moleculares não são o diagnóstico padrão da doença, embora sejam mais sensíveis e específicos mostrando a necessidade de estudos sobre a genética da doença para difundir as técnicas moleculares como diagnóstico e desenvolver melhores formas de tratamento.

**Palavras-chave:** Gene da Condutância Transmembrânica da Fibrose Cística; Mucoviscidose; Doença Genética.

### ABSTRACT

Cystic Fibrosis is characterized by a mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene, causing changes in the chloride channel, which increases mucus viscosity and causes different clinical manifestations. The current study analyzes the epidemiology of Cystic Fibrosis and the application of molecular diagnostic in Brazil. This was a longitudinal retrospective and quantitative study, that was carried out through data collection through the Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), platform of Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), whose tabulation of the data was made by Microsoft Office Excel program® 2010, with generation of graphs and tables. The largest number of patients with cystic fibrosis was found in the Southeast and South regions, with prevalence higher in males in all the years studied. Unlike in previous years, in 2017 and 2020 the vast majority of patients affected by the disease underwent some type of molecular test, enabling a reduction in the age at which the diagnosis occurred over the years. Despite this advance, molecular tests are not the standard diagnosis of the disease, although they are more sensitive and specific. This fact shows the need for studies on the genetics of the disease in order to disseminate molecular techniques as a diagnosis and to develop better forms of treatment.

**Keywords:** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene; Mucoviscidosis; Genetic Disease.

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, tem incidência de 1 a cada 9500 nascimentos, sendo a doença hereditária potencialmente letal mais comum entre a população branca do Brasil (SILVA et al., 2015). Essa condição é caracterizada pela mutação no gene da Condutância Transmembrânica da Fibrose Cística (CFTR), causando defeitos na proteína de mesmo nome, alterando o canal de cloreto. Alterações desse canal aumentam a viscosidade do muco, o que causa as diferentes manifestações clínicas (MICHELS, 2017).

O gene CFTR está localizado no cromossomo 7 e cerca de 2000 variações de sequência foram identificadas, destas 40% causam substituição de apenas um aminoácido (MICHELS, 2017). Esse é o caso da variante mais comum, a Phe508del, que corresponde à deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508, prejudica o *fold*ing e o tráfego do canal para a membrana plasmática (MP) afetando assim a função da CFTR (NENO, 2017).

A FC é uma síndrome multissistêmica ocasionada por secreções de viscosidade anormal, principalmente nas vias aéreas e pulmões e ductos pancreáticos, que causam obstrução e inflamação local (ROCHA, 2022). As manifestações clínicas são amplas, mas as principais são doença pulmonar progressiva, obstrução intestinal (íleo-meconial) disfunções gastrointestinais, doença hepática, infertilidade masculina, osteopenia, pólipos nasais insuficiência pancreática causando desnutrição e elevadas concentrações de eletrólitos no suor (MELOTTI, 2018).

O diagnóstico da doença geralmente é feito através da observação dos sinais e sintomas e dosagem de cloretos no suor (ROCHA, 2022). Uma alternativa para identificar a enfermidade é a Triagem Neonatal (TN) ou teste do pezinho, que dosa a enzima pancreática tripsina imunorreativa (TIR) em neonatos, possibilitando o diagnóstico precoce (MOCELIN, 2017).

O diagnóstico molecular da FC se dá sobretudo através da detecção das mutações causadoras o que é dificultado pelo grande número de mutações, aproximadamente 2.000 mutações já foram descritas, várias com frequência muito baixa, sendo que a frequência destas varia de acordo com a população, no entanto sendo a F508del a mais frequente na população mundial aproximadamente (GONÇALVES, 2017).

Os testes moleculares são, em sua maioria, baseados na incidência das mutações em populações nos continentes europeu e norte-americano, prejudicando a detecção de variantes menos comuns nesse território, que

possam ser mais prevalentes em regiões de maior miscigenação (SANTIAGO et al., 2021).

A Fibrose Cística não tem uma cura conhecida, o terapêutica consiste no tratamento dos sintomas através de fármacos para desobstrução dos pulmões, antibióticos para as infecções recorrentes, dieta para controlar o estado nutricional e reposição de enzimas pancreáticas (BONFIM et al., 2020; MACIEL; SALES; BARBOSA, 2021). Medicamentos para melhorar a função da proteína CFTR estão em desenvolvimento e tem mostrado resultados promissores para o seguimento da doença, contribuindo para o aumento da expectativa de vida dos pacientes (ROSA et al., 2018).

O panorama do diagnóstico da Fibrose Cística desenvolveu-se mais rapidamente nos últimos anos, mas a grande quantidade de variantes encontradas no gene CFTR dificultam o diagnóstico molecular, que deve passar a abranger técnicas de detecção múltipla ou sequenciamento genético. Para que esse avanço aconteça é necessário que mais pesquisas sejam desenvolvidas na área, difundindo o conhecimento da doença para que haja o desenvolvimento de melhores técnicas de diagnóstico e tratamento. Nesse contexto o objetivo desse estudo foi analisar a epidemiologia da Fibrose Cística e a aplicação do diagnóstico molecular no Brasil.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e quantitativo, que foi realizado mediante coleta de dados através do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), plataforma do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), utilizando as seguintes ferramentas:

1. Relatórios anuais;
2. Períodos disponíveis: 2009 a 2020;
3. Dados demográficos: Todas as regiões e ambos os sexos;
4. Dados do diagnóstico: Mediana de idade ao diagnóstico;
5. Dados de genética: Realização do estudo genético por região e variantes identificadas.

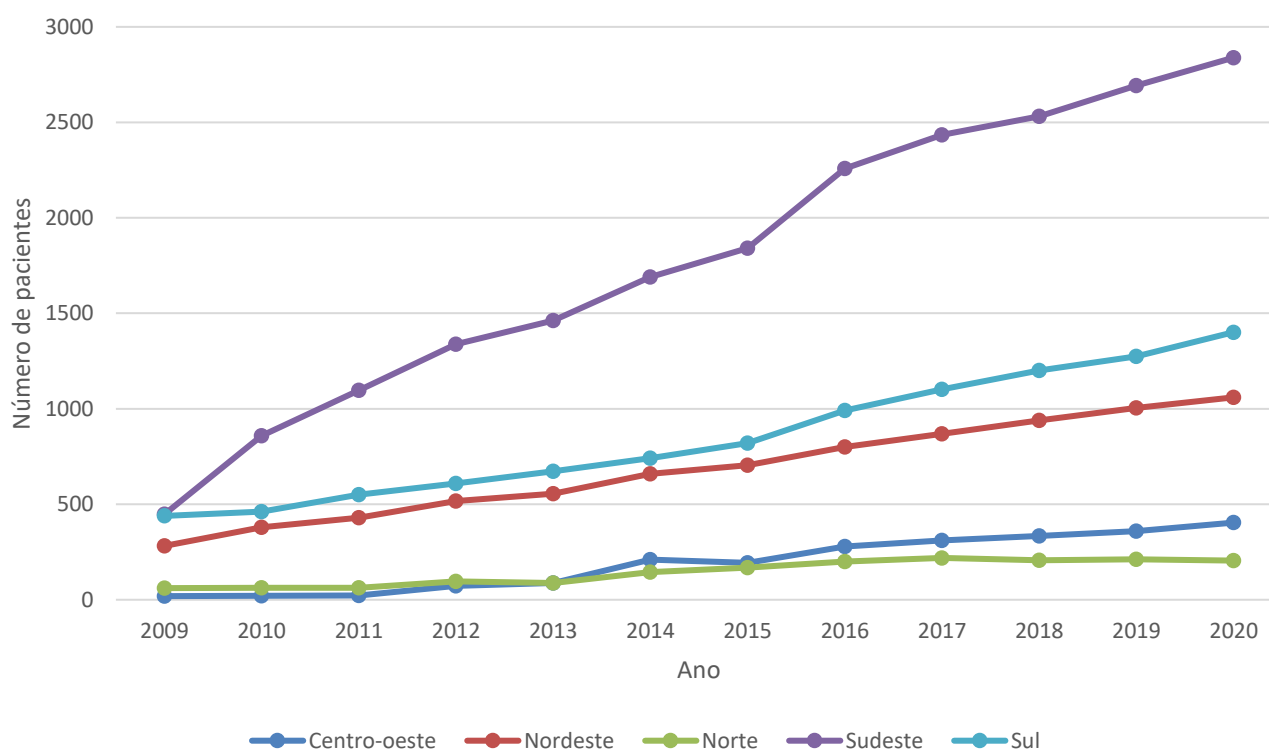
A tabulação dos dados foi feita pelo programa Microsoft Office Excel® 2010, com geração de gráficos e tabelas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos dados obtidos é possível notar um maior número de casos nas regiões Sudeste e Sul, números que podem ser explicados não só pela quantidade

populacional, mas também pelo fato dessa doença ter maior incidência na população caucasiana, população mais predominante nessas regiões do país do que nas demais (SILVA et al., 2015; SANTOS et al. 2017).

**Gráfico 1.** Distribuição dos pacientes com FC por região de origem e ano.

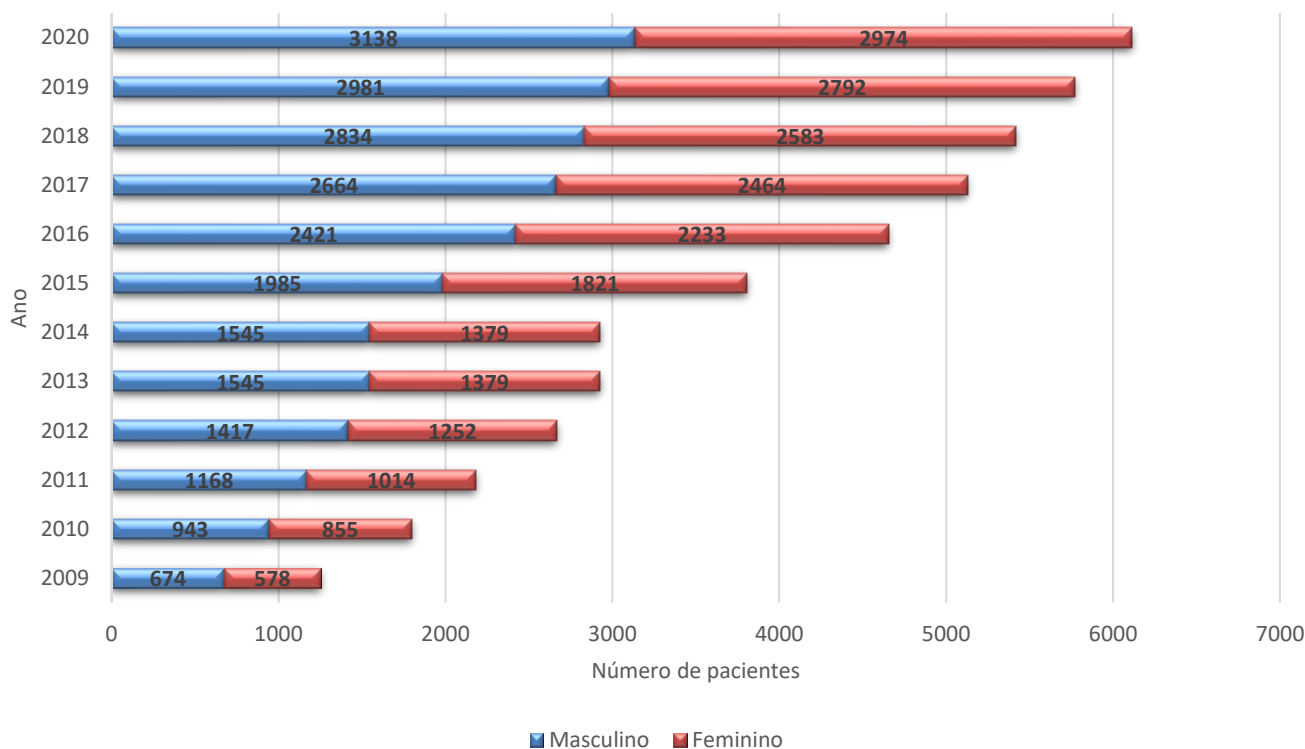


**Fonte:** Dados da pesquisa.

Em se tratando da incidência da doença a FC acomete cerca de 1/2.000 a 1/4.000 nascidos vivos caucasianos, sendo rara entre africanos e asiáticos (SANTOS et al. 2017). A incidência variável da doença entre diferentes estados do Brasil deve-se a diversidade

étnica apresentada entre as cinco regiões brasileiras, explicando um menor número de casos na região Nordeste, por exemplo, devido a miscigenação (SANTIAGO et al., 2021).

Gráfico 2. Distribuição dos pacientes com FC por sexo e ano.



Fonte: Dados da pesquisa.

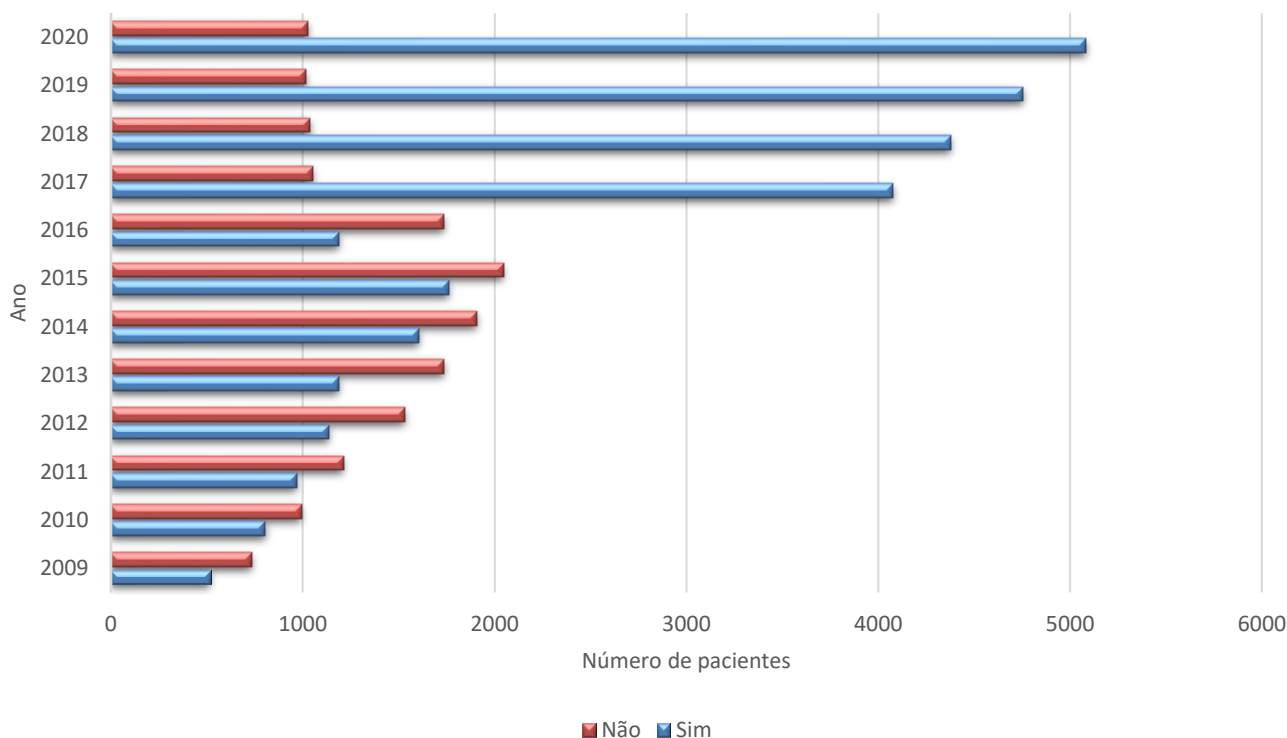
Ao analisar-se a distribuição dos pacientes acometidos por sexo verificou-se que houve prevalência da doença no sexo masculino no decorrer de todos os anos estudados, sendo no ano de 2009 a diferença mais significativa. Nesse mesmo ano ocorreu ainda a diferença mais significativa quanto a prevalência da FC na raça branca (74%), sobre uma média de 70,25% ao longo dos anos.

Estudo realizado por SANTOS et. al (2017) demonstrou que 56% dos pacientes estudados eram do sexo masculino e 42,2% eram de raça branca. Esses dados corroboram com o presente estudo e com dados obtidos

em um hospital de referência no tratamento de FC dos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro, onde 69,2% eram do sexo masculino e 65,3% da cor branca.

Em se tratando do diagnóstico da doença ao analisar o Gráfico 3 observa-se que nos primeiros anos o diagnóstico através de técnicas moleculares não era muito difundido, demonstrado por um menor número de pacientes que realizaram esse tipo de teste para diagnóstico e genotipagem da causa da doença. Entretanto houve uma mudança nesse quadro nos anos de 2017, 2018, 2019 e 2020, onde grande maioria dos pacientes realizaram algum tipo de diagnóstico molecular.

**Gráfico 3.** Descrição dos indivíduos quanto a realização de estudo genético por ano.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

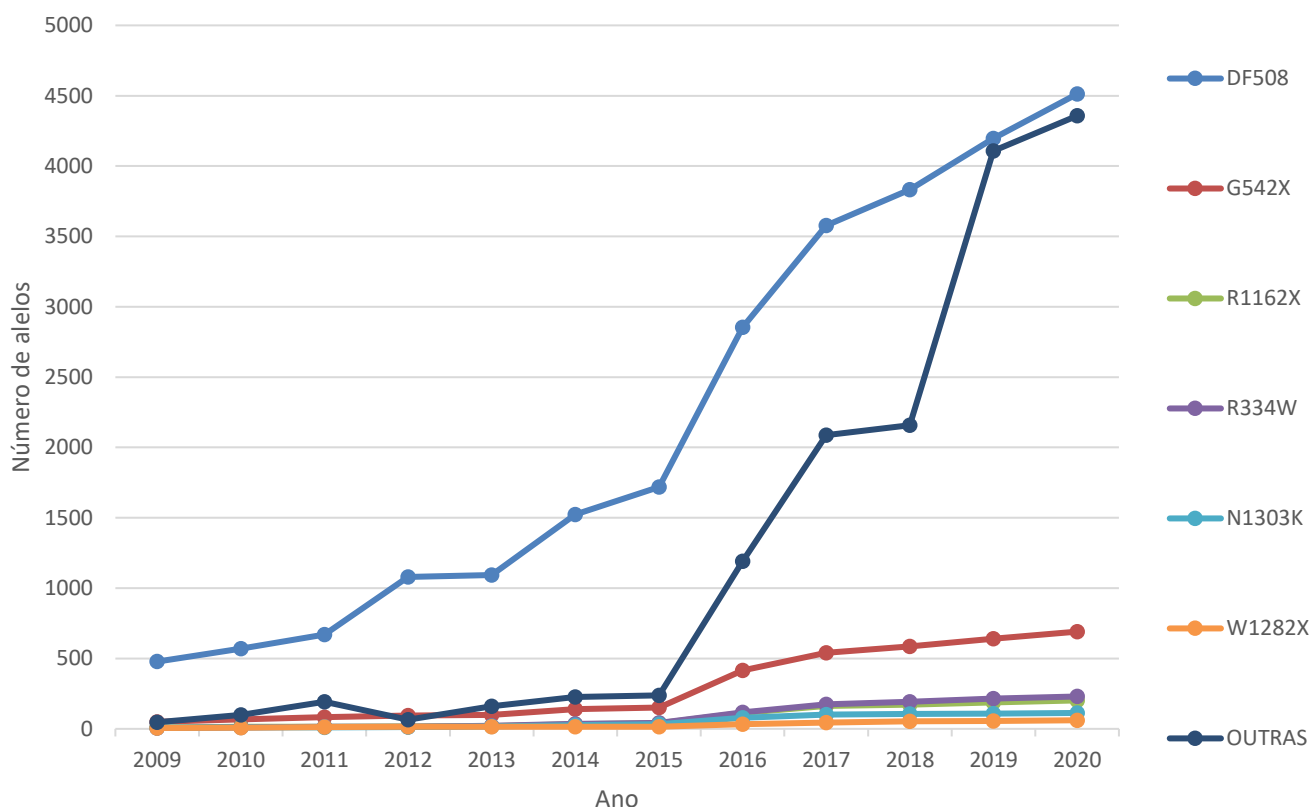
Essa amplificação diagnóstica pode ser explicada pelo maior acesso ao conhecimento acerca da FC e de outras doenças, exigindo um diagnóstico diferencial de síndromes clínicas suspeitas, uma vez que existem apresentações clássicas e atípicas. A pesquisa de mutações e os testes de genotipagem permitem a confirmação de casos atípicos mais dificilmente diagnosticados pela triagem neonatal e o teste do suor (ROCHA, 2022).

Vale ressaltar ainda que o crescente avanço da pesquisa científica, principalmente em áreas como a genética molecular, contribui para o diagnóstico da FC e de inúmeras doenças de caráter genético de uma forma bem mais específica que os testes comuns. No Brasil os

estudos genéticos dessa doença são realizados por hospitais e universidades de referência, que se concentram em maioria nas regiões Sul e Sudeste (IRIART et al., 2019).

Apesar desse avanço nos últimos anos a distribuição de pacientes com teste molecular não é regular entre as regiões do Brasil. Nos anos de 2017 e 2018 apenas as regiões Norte e Nordeste apresentaram menos de 80% (78,3% e 65,6% respectivamente no ano de 2018) dos pacientes com diagnóstico molecular realizado, diferentemente da região Sul que apresentou maior percentagem (86,2% em 2018).

**Gráfico 4.** Descrição das variantes identificadas no gene CTFR no Brasil.



Fonte: Dados da pesquisa.

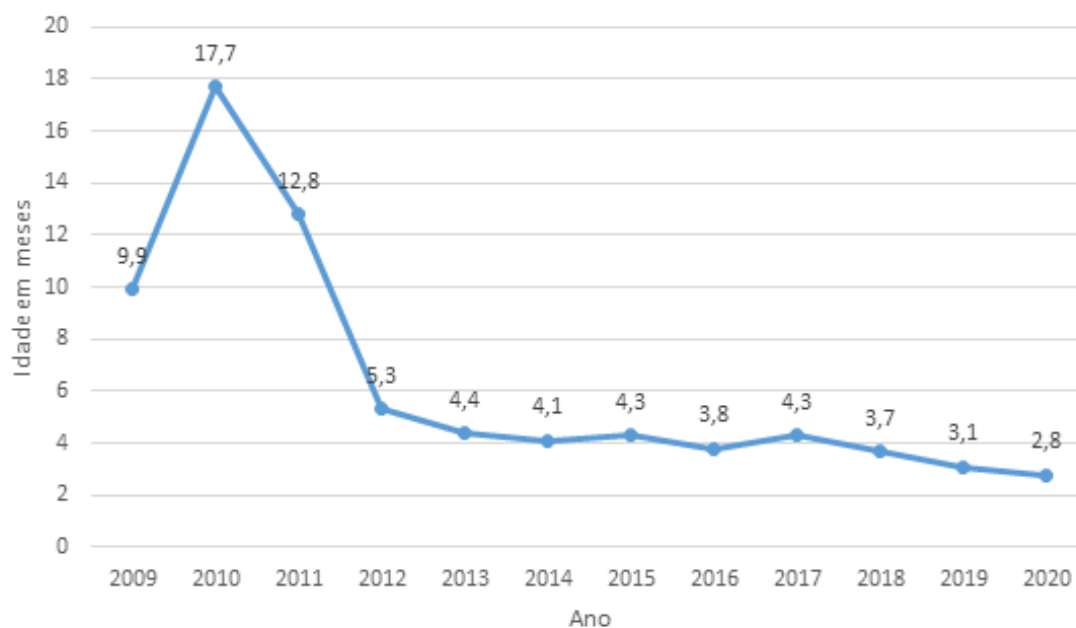
O gene CFTR pode sofrer mais de 1900 mutações, que podem desencadear o desenvolvimento da Fibrose Cística, dificultando a realização de testes específicos para detecção de alterações que impliquem em mal funcionamento da proteína gerada (SANTOS et al., 2017). Essas variantes identificadas são mostradas no Gráfico 4, onde pode-se observar que a variante com maior prevalência no Brasil é a DF508. Nota-se também que com o decorrer dos anos houve um aumento na detecção de outras variantes menos comuns, enquanto que o número de variantes não identificadas não sofreu aumento tão significativo, chegando a reduzir nos últimos anos.

Esses dados compactuam com resultados de artigo publicado em 2018 onde 71,4% das variantes foram identificadas como DF508, seguida pela G542X com 7,1% e N1303K e R1162X com 4,76% cada, sendo as duas primeiras representantes de perfis de maior gravidade (ROSA et al., 2018). Posto isso o baixo número de mutações identificadas nos anos iniciais pode ser

explicado pelo alto custo para realização de técnicas moleculares, não sendo possível identificar uma grande gama de alterações na maioria dos países (SANTOS et al., 2017).

Ademais a DF508, também denominada p.Phe508del ou deltaF508, é a mais estudada e buscada em testes de genotipagem por ter maior frequência e impacto clínico. Essa variante foi a mais pesquisada no país e em alguns estudos e testes é a única buscada, o que explica o aumento na detecção de outras variantes ao longo do tempo, devido ao avanço nos estudos e difusão da genética relacionada a doença (ROSA et al., 2018). Sua detecção é um instrumento importante no início do diagnóstico da FC, além de ser o mais prevalente, 63,9% dos pacientes desse estudo apresentaram pelo menos um alelo, esse genótipo possibilita a obtenção de um prognóstico, uma vez que é associado a quadros graves da doença (ROSA et al., 2018).

**Gráfico 5.** Idade em que ocorreu o diagnóstico (em meses) dos pacientes com FC por ano.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

Ainda se tratando do diagnóstico da doença no presente estudo é possível observar uma queda considerável na idade de diagnóstico dos pacientes com fibrose cística ao longo dos anos, dado que condiz com os demais resultados do estudo mostrando que houve melhora na velocidade e qualidade no diagnóstico dos pacientes com essa doença.

Esse avanço justifica-se não só a difusão do diagnóstico molecular como a inclusão da fibrose cística na triagem neonatal (teste do pezinho). Em uma pesquisa de 2017 61,5% das crianças e adolescentes estudadas por SANTOS et al. foram diagnosticadas através da triagem neonatal, enquanto apresentavam idade inferior a 4 meses, no entanto as 23% que foram diagnosticadas por meio do teste do suor apresentavam idade superior a 5 anos.

A dosagem de tripsina imunorreativa (TIR) através do teste do pezinho possibilita o reconhecimento da FC, antecipando o diagnóstico de cerca de 90% dos pacientes assintomáticos até a sexta semana de vida. Ainda é possível aumentar a precisão desse reconhecimento ao associar o resultado da TIR ao teste do suor e à genotipagem, buscando ao menos a variante mais comum, a DF508 (SANTOS et al., 2017).

Destaca-se ainda a avaliação do impacto das variantes CFTR, possibilitando um aconselhamento genético e sobre questões terapêuticas através de profissionais especializados como médicos, eletrofisiologistas e geneticistas moleculares. Esse desafio torna-se ainda maior ao se tratar de variantes raras ou desconhecidas, ressaltando ainda mais a importância das pesquisas moleculares com doenças genéticas raras (BIENVENU; LOPEZ; GIRODON, 2020).

## CONCLUSÃO

Através dos dados da pesquisa pode-se notar que apesar de ser uma doença rara a incidência da Fibrose Cística no Brasil apresenta números relevantes e com o avanço no diagnóstico e nos tratamentos a expectativa de vida dos pacientes tem aumentado. Apesar de todo esse avanço os exames moleculares não são o diagnóstico padrão da doença, embora sejam mais sensíveis e específicos que os demais métodos e isso pode ser resultante da deficiência de conhecimentos na área.

Essa pesquisa demonstra a importância de testes moleculares para um diagnóstico precoce e que forneça um prognóstico para o paciente, uma vez que os números

expostos demonstram uma associação entre o aumento da realização desses testes com um diagnóstico mais precoce e específico, possibilitando melhor conhecimento sobre as peculiaridades da clínica gerada por diferentes variantes e consequentemente melhor acompanhamento, tratamento e

qualidade de vida para os pacientes. Diante disso vê-se a necessidade de estudos sobre a genética da doença para difundir as técnicas moleculares como diagnóstico e desenvolver melhores formas de tratamento.

## REFERÊNCIAS

BIENVENU, T; LOPEZ, M; GIRODON, E. Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: new challenges. **Genes**, v. 11, n. 6, 2020.

BONFIM, B.S. et al. Adesão ao Tratamento da Fibrose Cística entre Crianças e Adolescentes de um Centro de Referência. **Revista Paulista de Pediatria**, v.38, n.1. 2020.

GBFC, Grupo Brasileiro de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Disponível em: <http://portalgbfc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15> Acesso em: Julho de 2023.

GOLÇALVES, S. **Caracterização Molecular da Fibrose Cística em Santa Catarina: Identificação da Frequência das Mutações CFTR e Determinação do Perfil Mutacional da População Catarinense**. 2017. Tese (Doutorado em Farmácia). Universidade Federal de Santa Catarina. 2017.

IRIART, J.A.B. et al. Da Busca pelo Diagnóstico às Incertezas do Tratamento: Desafios do Cuidado para as Doenças Genéticas Raras no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.24, n.10. 2019.

MACIEL, J.M.S; SALES, W; BARBOSA, R.R.T. Evidências da Fisioterapia Respiratória no Tratamento da Fibrose Cística. **Revista Scientia**, v.6, n.2. 2021.

MELOTTI, R.C.N.C. **Perfil Clínico e Laboratorial dos Pacientes com Fibrose Cística no Espírito Santo: A Dosagem do Cloreto Correlacionou Inversamente ao Valor da Elastase Pancreática Fecal**. 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina na área de concentração de Doenças Respiratórias Crônicas não transmissíveis). Universidade Federal do Espírito Santo. 2018.

MICHELS, M.S. **Avaliação de Variantes Genéticas no Gene Regulador da Condutância Transmembrânica**

**da Fibrose Cística (CFTR) Através de Preditores Computacionais (In Silico)**. 2017. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2017.

MOCELIN, H. et al. Triagem neonatal para fibrose cística no SUS no Rio Grande do Sul. **Boletim Científico de Pediatria**, v.6, n.1. 2017.

NENO, V.I.R. **Caracterização dos Domínios da Proteína Adaptadora Ezrina Essenciais à Estabilização Membranar do Canal CFTR-F508del**. 2017. Dissertação (Mestrado em Bioquímica). Universidade de Lisboa. 2017.

ROCHA, L.B.P. O Papel do CRISPR/Cas9 no Estudo da Doença Genética: Fibrose Cística. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v.8, n.6. 2022.

ROSA, K.M. et al. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.44, n.6. 2018.

SANTIAGO, S.S. et al. Fibrose Cística: Aspectos Clínicos. **DêCiência em Foco**, v.5, n.2. 2021.

SANTOS, S.M.R. et al. Perfil Epidemiológico e Social da Fibrose Cística na Infância e Adolescência. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v.43, n.1. 2017.

SANTOS, Y. et al. Aspectos Genéticos e Clínicos da Fibrose Cística. **Enciclopedia Biosfera**, v.14, n.25. 2017.

SILVA, A.G.S.D. et al. Prevalência dos Sintomas de Problemas Respiratórios em Um Edifício onde Não Há Manutenção Periódica dos Filtros de Ares Condicionados: Estudo de Caso na Cidade de Ipatinga – MG. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.11, n.4. 2015.