



## Genética da fibrose cística: perfil dos pacientes de um hospital universitário do Nordeste do Brasil

Genetics of cystic fibrosis: profile of patients at a university hospital in Northeast Brazil

Genética de la fibrosis quística: perfil de pacientes en un hospital universitario del Nordeste de Brasil

Denise Maria Costa Haidar<sup>1</sup>, Rafaela Silva Luna Temoteo Queiroz<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever o perfil genético de pacientes pediátricos em um Hospital Universitário materno infantil. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo transversal, braço de estudo em andamento com pacientes atendidos no ambulatório de Pneumologia pediátrica em um Hospital Universitário de uma cidade do estado do Maranhão, com dados obtidos de prontuários inseridos no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), no período de 1999 a 2021. **Resultados:** Foram descritas 11 variantes na amostra. A variante c.1521\_1523delCTT (F508del) ocorreu em 66,67% dos pacientes. A variante c.1624G>T (G542X) teve frequência de 10,71% e a 3120+1G>A foi terceira mais frequente (7,14%). Foram identificadas variantes raras: c.1675G>A, c.3266G>A, c.613C>T, com frequências similares (1,85%) e c.3874-1G>A com 3,70%. Foram encontradas três variantes ainda não descritas na base de dados CFTR2: a c.100\_117del e a c.2908G>A, com frequências alélicas de 1,85% e a variante c.487delA com uma frequência de 3,70%. **Conclusão:** A pesquisa, com amostra reduzida e não representativa do estado, identificou o predomínio de variantes de origem europeia, ratificando a origem populacional maranhense. Assim, ressalta a importância do conhecimento das características genéticas dos pacientes, alguns portadores de variantes raras ou não descritas, condição fundamental para a indicação da terapêutica com moduladores CFTR.

**Palavras-chave:** Fibrose cística, Crianças, Genética.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the genetic profile of pediatric patients in a Maternal and Child Hospital. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study, an ongoing study arm with patients treated at the pediatric pulmonology outpatient clinic in a hospital in a city in the state of Maranhão, with data obtained from medical records included in the Brazilian Registry of Cystic Fibrosis (REBRAFC), from 1999 to 2021. **Results:** 11 variants were described in the sample. The c.1521\_1523delCTT (F508del) variant occurred in 66.67% of patients. The c.1624G>T (G542X) variant had a frequency of 10.71% and 3120+1G>A was the third most frequent (7.14%). Rare variants were identified: c.1675G>A, c.3266G>A, c.613C>T, with similar frequencies (1.85%) and c.3874-1G>A with 3.70%. Three variants not yet described in the CFTR2 database were found:

<sup>1</sup> Universidade Federal do Maranhão, São Luís – MA.

c.100\_117del and c.2908G>A, with allele frequencies of 1.85% and the c.487delA variant with a frequency of 3.70%. **Conclusion:** The research, with a small sample and not representative of the state, identified the predominance of variants of European origin, confirming the population origin of Maranhão. Thus, it highlights the importance of knowing the genetic characteristics of patients, some carrying rare or undescribed variants, a fundamental condition for recommending therapy with CFTR modulators.

**Keywords:** Cystic fibrosis, Children, Genetics.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el perfil genético de pacientes pediátricos de un Hospital Materno Infantil. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo transversal, brazo de estudio en curso con pacientes atendidos en el ambulatorio de neumología pediátrica de un hospital de una ciudad del estado de Maranhão, con datos obtenidos de historias clínicas incluidas en el Registro Brasileño de Fibrosis Quística. (REBRAFC), de 1999 a 2021. **Resultados:** Se describieron 11 variantes en la muestra. La variante c.1521\_1523delCTT (F508del) se presentó en el 66,67% de los pacientes. La variante c.1624G>T (G542X) tuvo una frecuencia del 10,71% y la 3120+1G>A fue la tercera más frecuente (7,14%). Se identificaron variantes raras: c.1675G>A, c.3266G>A, c.613C>T, con frecuencias similares (1,85%) y c.3874-1G>A con 3,70%. Se encontraron tres variantes aún no descritas en la base de datos CFTR2: c.100\_117del y c.2908G>A, con frecuencias alélicas del 1,85% y la variante c.487delA con una frecuencia del 3,70%. **Conclusión:** La investigación, con muestra pequeña y no representativa del estado, identificó el predominio de variantes de origen europeo, confirmando el origen poblacional de Maranhão. Así, destaca la importancia de conocer las características genéticas de los pacientes, algunos de ellos portadores de variantes raras o no descritas, condición fundamental para recomendar la terapia con moduladores del CFTR.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, Niños, Genética.

---

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença de herança autossômica recessiva predominante em populações caucasianas. O gene CFTR (Cystic Fibrosis Trans-membrane Conductance Regulator) situa-se no braço longo do cromossomo 7 e codifica proteína de mesmo nome, atualmente demonstrada como sendo um canal iônico presente na superfície epitelial de órgãos exócrinos: aparelho respiratório, intestinos, pâncreas, fígado e vias biliares, glândulas salivares e sudoríparas e aparelho reprodutor (FIGUEIREDO MMAS, 2019). Tem elevada incidência em populações caucasianas (1:2000) e no Brasil tem incidência que varia conforme a região, sendo mais prevalente nos estados do Sul e Sudeste, de colonização europeia. No Maranhão, de população miscigenada e com predomínio de negroides, estima-se incidência menor (ROSA KM, et al., 2018). A ausência ou disfunção da proteína CFTR na membrana celular resulta em secreções espessas e pH ácido que leva ao acúmulo de secreções viscosas e processos obstrutivos nestes órgãos resultando em síndrome disabsortiva, infecções respiratórias recorrentes, suor salgado, perdas salinas, distúrbios metabólicos e outras disfunções.

Com a progressão da doença, resultam em alterações severas e irreversíveis, particularmente em vias aéreas, disfunção ventilatória, cor pulmonale e óbito (DE BOECK K, 2020). Atualmente, mais de 2000 variantes já foram identificadas e registradas no banco de dados CFTR Cística (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2023), sendo 300 consideradas patogênicas. Recentemente, as variantes passaram a ser classificadas conforme o distúrbio apresentado em nível de síntese, processamento ou função de transporte na membrana. De acordo com o Cystic Fibrosis Mutation Database (2023), essas variantes no gene CFTR se expressam de diferentes formas e são divididas em 6 classes. Aquelas dos grupos I, II e III estão diretamente ligadas a manifestações mais graves da doença, enquanto as dos grupos IV, V e VI, estão associadas a fenótipos de menor gravidade (LAURENT M, et al., 2011).

Rosa KM, et al. (2018) apresentaram as características clínicas e genéticas dos pacientes com FC de Centro de Referência do Sul do Brasil, destacando a importância da genotipagem na avaliação e manejo

desses indivíduos. Os resultados destacam a heterogeneidade desta doença, com alta prevalência da variante F508del (90,48%) nesta população. Além disso, outras variantes foram identificadas, incluindo G542X, N1303K e R1162X. Apesar da relevância clínica, há escassez de estudos abordando a genética da FC no Nordeste do Brasil, o que dificulta a compreensão desse aspecto da doença na região. Nesse sentido, Reis MS (2016) avaliou as características clínico-epidemiológicas de crianças e adolescentes com FC em um centro de referência em Salvador, Bahia. A análise genética revelou uma baixa frequência alélica da variante p.Phe508del (25,4%) comparativamente aos 47% encontrados em estados da região Sudeste (RASKIN S, et al., 2008).

O achado supõe a origem miscigenada da população, em particular de afrodescendentes. Assim, o conhecimento do perfil genético dos pacientes tem permitido a instituição do tratamento com moduladores da proteína CFTR, a reescrita do prognóstico e da expectativa de vida dos acometidos. Portanto, o estudo foi desenvolvido com o objetivo de descrever o perfil genético de pacientes com fibrose cística arrolados em estudo transversal em andamento, atendidos no ambulatório de Pneumologia Pediátrica de um Hospital Universitário Materno Infantil do estado do Maranhão.

## MÉTODOS

O presente estudo é do tipo descritivo transversal com coleta retrospectiva, parte de estudo em andamento com pacientes atendidos no período de 1999 a 2021. Os dados foram obtidos de prontuários, os mesmos inseridos no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) a partir de 2014. A pesquisa foi realizada no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário do estado do Maranhão. A amostra foi composta por todos os pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística e com genótipo realizado que foram referenciados da própria Unidade ou de outras Unidades da capital. Os dados foram obtidos de prontuários, dos quais foram extraídas as mesmas informações que alimentaram a plataforma do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) sob a responsabilidade do Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística (GBEFC).

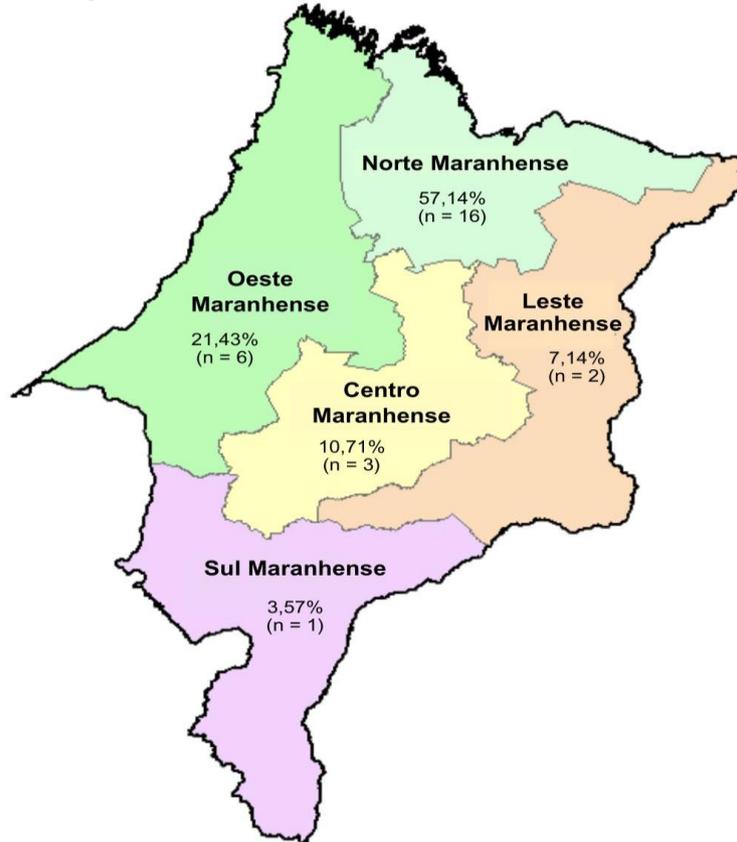
A coleta dos artigos ou outros documentos foi realizada por meio da busca eletrônica nas bases de dados Scielo, PubMed e o Google Scholar e Web of Science em 2 idiomas (inglês e português) com a utilização de descritores de títulos relacionados com a pesquisa. Adicionalmente, foram feitas pesquisas no site do IBGE e de instituições detentoras de informações geoestatísticas do estado. Os resultados obtidos foram tabulados e submetidos à estatística descritiva. Foi utilizado o programa Microsoft Excel® 365, para cálculos de Média (Me), Mediana (Md), Frequências absoluta e relativa (%) e construção de gráficos. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com os princípios delineados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde - CNS e foi aprovado sob registro de nº 5950157 e CAAE de número 66556523.8.0000.5086.

## RESULTADOS

A amostra foi constituída de 28 pacientes ( $n = 28$ ), os quais foram estatisticamente elegíveis. Ressalta-se que os 29 publicados no REBRAFC, devem-se ao registro em duplicidade de 1 paciente que teve admissão em 2 Centros, não corrigida na plataforma. A faixa etária dos pacientes à coleta foi constituída, em sua maioria, por indivíduos de 5 a 10 anos (42,86%), seguidos respectivamente pelas faixas de 10 a 15 anos (32,14%) e de 0 a 5 anos (17,86%) e, em menor frequência, nas faixas entre 15 e 20 anos e acima de 20 anos, representando 3,57%, cada. Quanto à raça, houve predomínio de mestiços (71,42%) em relação aos brancos (25,00%) e negros (3,57%).

Quanto à distribuição geográfica de pacientes, a maior parte da amostra (57,14%), foi constituída por pacientes oriundos das cidades da mesorregião Norte do Maranhão, enquanto a menor frequência (3,57%) foi observada ao Sul do estado, como apresentado na (**Figura 1**). Houve marcada heterogeneidade na distribuição geográfica dos participantes, com discreta preponderância observada na capital maranhense (53,57%) relativamente às cidades do interior do estado (46,43%), conforme mostrado na (**Tabela 1**).

**Figura 1** - Frequência relativa e absoluta de pacientes entre as mesorregiões do estado do Maranhão.



**Fonte:** Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024; dados extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC).

**Tabela 1** - Dados demográficos: procedência dos pacientes do Maranhão por município e mesorregião, (n = 28).

Mesorregião maranhense	Município	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Norte	São Luís	15,00	53,57
	Mirinzal	1,00	3,57
Oeste	Açailândia	3,00	10,71
	Colinas	1,00	3,57
	Imperatriz	1,00	3,57
	Santa Luzia do Paruá	1,00	3,57
Leste	Chapadinha	1,00	3,57
	Mirador	1,00	3,57
Centro	Bom jardim	1,00	3,57
	Governador Luiz Rocha	1,00	3,57
	Pedreiras	1,00	3,57
Sul	Balsas	1,00	3,57
<b>Total</b>		<b>28</b>	<b>100</b>

**Fonte:** Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024; dados extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC).

Um total de 54 alelos diferentes, foram identificados nos 28 indivíduos. Além disso, foram descritas 11 variantes na amostra. A variante F508del foi a mais frequente, identificada em 66,67% dos alelos, enquanto as variantes c.2908G>A, c.1000C>T (R334W), c.1675G>A (A559T), c.100\_117del c.3266G>A (W1089X) e c.613C>T (P205S) apresentaram uma frequência de 1,85% dos alelos, cada uma (**Tabela 2**).

**Tabela 2** - Variantes identificadas na população, (n = 28).

Variante cDNA (Legado)	n (Pacientes)	n (Alelos)
c.1521_1523delCTT (F508del)	24	36
c.1624G>T (G542X)	05	06
c.2988+1G>A (3120+1G->A)	02	02
c.1000C>T (R334W)	01	01
c.1675G>A (A559T)	01	01
c.3266G>A (W1089X)	01	01
c.613C>T (P205S)	01	01
c.100_117del	01	01
c.3874-1G>A	01	02
c.487delA	01	02
c.2908G>A	01	01

**Fonte:** Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024; dados extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC).

Foram identificadas variantes genéticas raras: c.3874-1G>A, c.1675G>A (A559T) e c.613C>T (P205S), com uma ocorrência cada no município de São Luís (n = 1) e a variante c.3266G>A (W1089X) em Imperatriz (n = 1). Além disso, três variantes genéticas não foram encontradas no banco de dados CFTR2: c.100\_117del (n = 1), presente no município de Mirinzal; a variante c.487delA (n = 1), identificada em Colinas e a variante 2908G>A com um único caso em São Luís.

A identificação das variantes nos 2 alelos (genótipo) e a relação entre elas estão descritas na Tabela 3. Entre os indivíduos com pesquisa de genótipo, cerca de 53,57% foram homocigotos e 46,43% foram heterocigotos. Em 2 irmãos, a variante patogênica c.1521\_1523delCTT (F508del) não foi identificada pelo método de sequenciamento utilizado.

**Tabela 3** - Genótipos e relação alélica, (n = 28) .

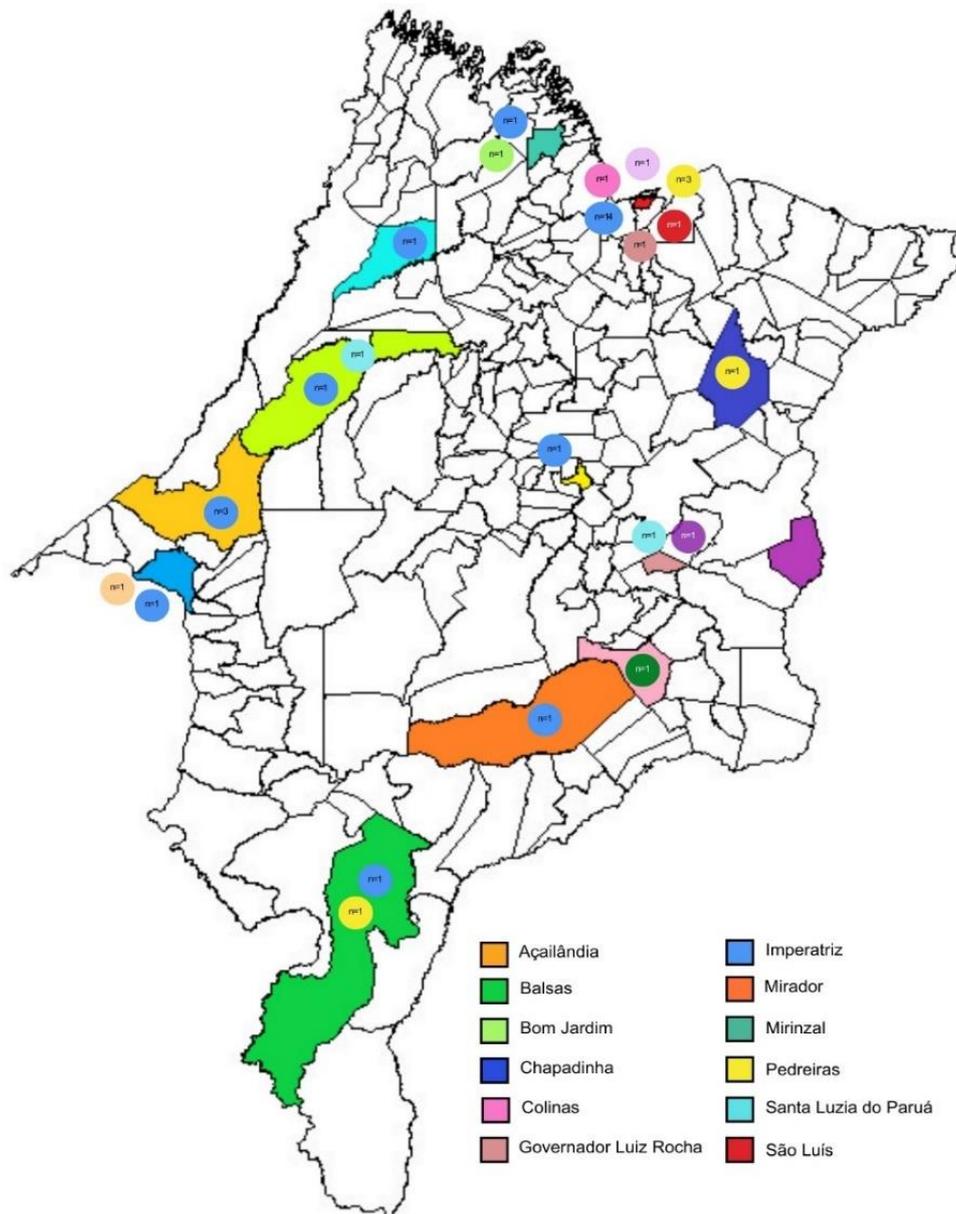
Variante c. DNA1 (Legado)	Variante c.DNA2 (Legado)	Relação alelo	n
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.1521_1523delCTT (F508del)	Homocigoto	12
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.1624G>T (G542X)	Heterocigoto	04
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.2908G>A	Heterocigoto	01
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.613C>T (P205S)	Heterocigoto	01
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.2988+1G>A (3120+1G->A)	Heterocigoto	01
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.100_117del	Heterocigoto	01
c.1521_1523delCTT (F508del)	?	Heterocigoto	02
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.1675G>A (A559T)	Heterocigoto	01
c.1521_1523delCTT (F508del)	c.3266G>A (W1089X)	Heterocigoto	01
c.1000C>T (R334W)	c.2988+1G>A (3120+1G->A)	Heterocigoto	01
c.3874-1G>A	c.3874-1G>A	Homocigoto	01
c.487delA	c.487delA	Homocigoto	01
c.1624G>T (G542X)	c.1624G>T (G542X)	Homocigoto	01

**Fonte:** Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024; dados extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC).

O estudo evidenciou que as 11 variantes identificadas tiveram distribuição heterogênea nas distintas mesorregiões do Estado e municípios correspondentes. A variante c.1521\_1523delCTT foi a mais frequente ocorrendo em 75,0% dos municípios maranhenses (n = 9), inclusos os 2 pacientes do Pará e Pernambuco. A 2ª variante mais frequente foi a G542X, correspondendo a 25,0% (n = 3) dos casos.

De outro modo, as variantes c.2908G>A, c.613C>T (P205S), c.100\_117del, c.1675G>A (A559T), c.3266G>A (W1089X), (3120+1G->A), c.3874-1G>A e c.487delA ocorreram em menor frequência (8,0%, cada) (**Figura 2**).

**Figura 2** - Distribuição das variantes encontradas por municípios do Estado do Maranhão.



**Fonte:** Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024; dados extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC).

## DISCUSSÃO

O presente estudo representa um pequeno recorte da população maranhense e seus resultados não inferem prevalência/incidência das variantes da FC para o estado em sua totalidade. Entretanto, contribui e instiga a realização de estudos futuros que possam responder a estes questionamentos. De acordo com dados do IBGE (2022), aproximadamente 66,4% da população maranhense se autodeclara parda, revelando uma rica mistura de diferentes origens étnicas. No estudo de Ferreira FL, et al. (2005), os resultados revelaram que os maranhenses apresentam uma combinação de heranças genéticas, com uma contribuição significativa de genes europeus, ameríndios e africanos. Os achados do presente estudo ratificaram a diversidade étnica da amostra, que embora não representativa do estado, segue a tendência observada em estudo anterior desenvolvido por Mesquita ERBPL (2001), com predomínio de mestiços e negroides de procedência africana e de forte presença de indígenas e descendentes portugueses em alguns isolados populacionais. Na

nossa amostra, não havia pacientes autodeclarados como indígenas, apesar de o Maranhão possuir uma significativa representação da etnia indígena. A ausência de indivíduos indígenas na nossa amostra pode ser atribuída, provavelmente, ao pequeno número de pacientes incluídos, ao subdiagnóstico e às barreiras de acesso e assistência enfrentadas por essa população.

A maior frequência de casos na mesorregião Norte pode ser explicada pela centralização da Triagem Neonatal (TNN), e dos recursos diagnósticos e terapêuticos na capital São Luís. Apesar da abrangência estadual da TNN, vários são os obstáculos ao diagnóstico precoce, desde a acessibilidade, processamento das amostras e referenciamento dos casos confirmados à assistência. O encontro de 11 variantes, em cada um dos 54 alelos, está associado a diferentes origens populacionais, resultado de migrações históricas e de marcada miscigenação. Com relação à variante F508del, embora a metodologia utilizada não permita estabelecer comparações com a maior parte dos estudos já publicados, a frequência encontrada em nossa casuística, segue a tendência dos resultados nestes estudos, nos quais, esta foi a variante mais frequentemente encontrada. A variabilidade da frequência desta variante foi evidenciada nos estudos até então publicados na América Latina (PÉREZ MM, et al., 2007) e em revisão de estudos nacionais (MOTA LR, 2015), onde foi evidenciada elevada frequência em estados do Sul e Sudeste e menor em estados do Nordeste.

Em nossos resultados, F508del foi encontrada em 36 dos 54 alelos (frequência = 66,7%), valor acima dos encontrados por Fauz FR (2007) (45,5%), Raskin S, et al. (2008) (48%), Pereira SVN, et al. (2019) (56,3%) e, de modo similar, muito acima do esperado por Reis MS (2016) para a região Nordeste (25,4%), marcada pela miscigenação e população descendente de negroides africanos e indígenas. A disparidade das frequências desta variante em nosso estudo e no único estudo que abordou a genética da FC no Maranhão (MESQUITA ERBPL, 2001) é explicada em grande parte pelo critério de seleção dos indivíduos, bem como pelo tamanho amostral. No primeiro, foram inclusos pacientes com diagnóstico confirmado de FC (n = 22), submetidos a sequenciamento, e no último foram incluídos grupos populacionais de quatro distintas regiões do estado (n = 331), com diferentes origens étnicas, separados em 2 grupos: sem características da doença e com “sintomas sugestivos”, mas nenhum deles com confirmação diagnóstica.

A frequência da F508del variou conforme a região estudada: 0,8% na população miscigenada sem características de FC; 5,4% em indivíduos caucasoides de ascendência portuguesa, também sem características de FC e de 7,1% em apenas 21 indivíduos de população miscigenada, com características clínicas. Os achados desses 2 estudos reforçam a importância da realização de outras pesquisas com delineamento metodológico apropriado de modo a responder estes questionamentos e estabelecer a incidência da FC no estado, bem como a frequência alélica das principais variantes patogênicas.

A variante c.1624G>T (G542X), de classe I, tal como no continente europeu (LOIRAT F, 1997) foi a segunda mais frequente nesse estudo, ratificando a influência da colonização europeia do estado. Entretanto, de modo similar à F508del, teve frequência alélica (11,1%) maior que as encontradas no estudo latino (PÉREZ MM, et al., 2007) e nos estudos genéticos de outros estados brasileiros (MOTA LR, 2015). Nesse aspecto, a amostra reduzida e a metodologia de pesquisa podem explicar as frequências descritas. A distribuição desta variante em três regiões distintas, sinaliza para a importância da penetração cada vez maior da Triagem Neonatal no estado, além da investigação genética na totalidade dos casos de FC diagnosticados.

Na sequência, a variante c.2988+1G>A (3120+1G-A), apresentou-se como a terceira com maior frequência entre os indivíduos da pesquisa (7,1%; n = 2), com uma frequência alélica de 3,7%. Diferentes pesquisadores afirmaram que essa variante tem origem africana (ABUBAKAR BOBBO K, et al., 2023). Portanto, a presença dessa variantes na amostra deste estudo pode refletir a influência da ascendência africana no Maranhão.

As variantes c.613C>T (P205S), de origem hispânica (CARNEIRO GV, et al., 2022); c.3266G>A, (W1089X), de origem judaica-Ashkenazi (DE MELO ACV, et al., 2022); c.1000C>T, de origem portuguesa, foram observadas com menor frequência (n = 1) em nossa amostra. A variante c.1675G>A (A559T), classificada como tipo II da CFTR, tem sido identificada em pacientes com ascendência afro-americana. Esta

variante, considerada rara, está presente 0,06% dos casos e não é observada em indivíduos de ascendência caucasiana (BELTRAMI FG, et al., 2011). A presença de alelos raros em municípios com poucos participantes na amostra pode ser explicada pela teoria do Efeito Fundador (WEISS KM, 1997).

Tal como demonstrado em outros estudos nacionais (PEREIRA SVN, et al., 2019; PEREIRA LS, 2022) e na extensa revisão da genética da FC de pacientes de todos os serviços brasileiros inseridos no Registro Brasileiro de Fibrose Cística- REBRAFC (DA SILVA FILHO LVRF, et al., 2021), variantes raras ou não descritas no CFTR2, foram também encontradas neste estudo e já contempladas na publicação supracitada. Quando avaliada a distribuição de variantes genéticas entre os municípios individualmente combinada com a correlação da origem genética de suas respectivas populações, foi possível identificar que a capital ludovicence tem diferentes influências genéticas, sendo estas de origem caucasóide: portuguesa [c.1521\_1523delCTT (F508del)] e espanhola [c.1624G>T (G542X) e c.613C>T (P205S)]; e outra de origem afroamericana [c.1675G>A (A559T)] (MOTA LR, et al., 2015). Além disso, foi identificada a variante não descrita c.2908G>A (DA SILVA FILHO LVRF, et al., 2021).

A partir das variantes detectadas nos demais municípios, foi observado que a influência em Açailândia, Pedreiras, Mirador e Santa Luzia do Paruá, a c.1521\_1523delCTT (F508del) remonta ao povo português (ROSA KM, et al., 2018), enquanto nas cidades de Balsas e Chapadinha, a c.1624G>T (G542X) à herança genética espanhola (MOTA LR, et al., 2015). A variante de splicing identificada em Bom Jardim e em Governador Luiz Rocha [c.2988+1G>A (3120+1G->A)] revela uma contribuição genética africana (ABUBAKAR BOBBO K, et al., 2023). Essa presença na população de indivíduos portadores da variante 3120+1G>A também foi apontada por Fauz FR, (2010) como um reflexo da origem africana. Assim, a frequência de heterozigotos da variante 3120+1G>A encontrada no presente estudo, pode ser explicada, segundo Mota LR, et al. (2015) pela sua alta prevalência em americanos afrodescendentes de áreas tropicais e subtropicais, perdendo em frequência apenas para a F508del.

Ademais, a variante c.3266G>A (W1089X), encontrada em Imperatriz, revela uma influência judaica-Ashkenazi (DE MELO ACV, et al., 2022). Por fim, nos municípios Colinas (c.487delA) e Mirinzal (c.100\_117del) foram detectadas variantes não descritas no CFTR2 (DA SILVA FILHO LVRF, et al., 2021). Estes resultados demonstraram a importância do conhecimento de variantes de origens étnicas diferentes da caucasóide no estado, e ratifica os resultados de estudos prévios, de herança genética plural com contribuição de europeus, africanos e ameríndios. Foram identificadas as variantes c.100\_117del, c.2908G>A e c.487delA que não estão na base de dados da REBRAFC (DA SILVA FILHO LVRF, et al., 2021), e juntas representam 10,7% das variantes identificadas no estudo; embora, a variante c.487delA tenha sido descrita por El Makhzen N, et al. (2023) como de origem genética associada a africanos.

A partir dos dados atualizados do Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) até 07 de abril de 2023, foram identificadas quatro variantes raras, as quais apresentam baixas frequências alélicas. A variante c.3874-1G>A apresenta uma frequência alélica de 0,0021%, enquanto a variante c.3266G>A (W1089X) apresenta uma frequência de 0,048%, já para a variante c.1675G>A (A559T) foi observada uma frequência alélica de 0,06%, e a variante c.613C>T (P205S) exibe uma frequência de 0,023% (DA SILVA FILHO et al., 2021). Assim, a análise da frequência alélica dessas variantes raras no gene CFTR é de grande importância clínica, uma vez que fornece direcionamentos sobre a distribuição dessas variantes genéticas na população de estudo e, conseqüentemente, aponta para importância continuada de pesquisas genéticas em diferentes populações para o entendimento mais abrangente das variantes associadas à fibrose cística (RASKIN S, 2001; REIS MS, 2016).

A análise genômica tem se mostrado uma ferramenta importante na elucidação e no combate a patologias genéticas e hereditárias. No contexto da saúde pública, essa abordagem torna-se ainda mais relevante, pois permite identificar variantes específicas que podem estar relacionadas a determinadas condições de saúde, possibilitando a implementação de medidas preventivas e terapêuticas mais eficazes (ALMUGHAM FA, et al., 2020). Essa diversidade genômica é um aspecto fundamental a ser considerado ao planejar e implementar políticas de saúde, pois influencia diretamente a eficácia das intervenções médicas e a alocação de recursos (BELTRAMI FG, et al., 2011). Nosso estudo sinaliza para a importância da análise genômica na saúde pública,

especialmente em regiões com diversidade populacional como a do Maranhão. A identificação e a compreensão das variantes genéticas presentes em diferentes comunidades permitem uma abordagem mais precisa e personalizada no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças.

Salienta-se ainda que a ausência de estudos abrangentes sobre a FC na região Nordeste do Brasil dificulta uma compreensão adequada do perfil clínico-epidemiológico e genético da doença no país. Investigar esses aspectos em cada região brasileira é crucial para desenvolver programas de saúde pública adaptados, considerando as particularidades genéticas de cada localidade devido à elevada miscigenação do país (ROSA KM, et al., 2018). Portanto, a ampliação dos estudos genéticos possibilitam a identificação tanto dos afetados pela FC quanto dos portadores de alelos da doença, o que é crucial para intervenções precoces e melhor gerenciamento da condição (BESSONOVA L, et al., 2018).

Com o avanço das pesquisas, novas opções terapêuticas para a FC podem ser exploradas, visando particularmente variantes menos comuns e mais complexas (FIEDORCZUK K; CHEN J, 2022). A mais recente droga, já em uso pelos pacientes é uma formulação tripla contendo 2 corretores (Elexacaftor, Tezacaftor) e 1 modulador da proteína CFTR (Ivacaftor). Isto permite que um espectro mais amplo de variantes sejam inclusas e estende o benefício a um número maior de pacientes (GUR M, et al., 2023). Novas gerações de moduladores de proteínas CFTR estão em desenvolvimento, visando aprimorar ainda mais a eficácia e a tolerabilidade desses tratamentos. Essas novas formulações têm o potencial de alcançar uma proporção ainda maior de pacientes com FC, incluindo aqueles com variantes genéticas menos comuns ou mais graves (ENSINCK MM, et al., 2022).

Nesse estudo, foram apresentadas as variantes genéticas de uma pequena amostragem de pacientes atendidos no Hospital Universitário de São Luís e suas elegibilidades para o tratamento com moduladores. Dos 28 pacientes, 24 (85,7%) são elegíveis e podem ser beneficiados por esta terapia. Esta evidência constitui-se em um marcador evolutivo relevante e sinaliza uma nova era com aumento previsível e inquestionável da expectativa de vida dos pacientes. Apesar de todas as conquistas acerca da aquisição dos moduladores, recentemente incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS), os desafios se fazem presentes no que toca à regularidade da dispensação, além da garantia de genotipagem dos egressos da Triagem Neonatal. A acessibilidade e disponibilidade desses tratamentos continuam sendo uma preocupação, especialmente em regiões com recursos limitados. Além disso, a preocupação com os não elegíveis para os medicamentos já disponibilizados e o desenvolvimento de resistência aos moduladores, aponta para a necessidade da continuidade das pesquisas e desenvolvimento de novas terapias.

## CONCLUSÃO

A pesquisa com pequena amostra de pacientes diagnosticados com FC, caracterizou os aspectos demográficos e genéticos e ratificou os achados de estudos prévios no tocante à origem populacional, através da apresentação de variantes genéticas identificadas durante o seguimento dos pacientes. A identificação de 11 variantes, cada uma associada a uma ascendência distinta deixa clara a miscigenação dos indivíduos estudados. A predominância de variante F508del na maior parte dos alelos, segue a tendência mundial e nacional e define o “efeito fundador” resultante da colonização europeia. Adicionalmente, torna pública a existência de pacientes elegíveis aos tratamentos com moduladores, importante modificador de sobrevida. Nesse aspecto, aponta para a necessidade de políticas públicas com vistas à otimização da Triagem Neonatal, à aquisição de recursos de diagnóstico e às melhorias na rede de assistência. Finalmente, nossos achados apontam para a necessidade de estudos futuros a fim de que o perfil genético da população do estado seja melhor definido.

## AGRADECIMENTOS

Registra-se o agradecimento à Universidade Federal do Maranhão e ao Programa de Residência Médica em Pediatria por receber a equipe de pesquisadores, autorizar, assim como pelo apoio durante todo o percurso da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. ABUBAKAR BOBBO K, et al. A comprehensive review of cystic fibrosis in Africa and Asia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2023; 30(7): 103685.
2. ALMUGHAM FA, et al. Cystic Fibrosis: Overview of the Current Development Trends and Innovative Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics*, 2020; 12(7): 616.
3. BELTRAMI FG, et al. Diagnóstico de fibrose cística através de pesquisa genética expandida em paciente adulto com apresentação atípica. *Revista HCPA*. 2011; 31(2).
4. BESSONOVA L, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*, 2018; 73(8): 731-740.
5. CARNEIRO GV, et al. Association between phenotypic and genotypic characteristics and disease severity in individuals with cystic fibrosis. *Revista Paulista de Pediatria*, 2022; 41: 2021286.
6. CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE. 2023. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>. Acesso em: 18 de janeiro, 2024.
7. DA SILVA FILHO LVRFF, et al. Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry Contributors Team. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2021; 20(3): 473-484.
8. DE BOECK K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatrica*, 2020; 109(5): 893-899.
9. DE MELO ACV, et al. Screening by high-throughput sequencing for pathogenic variants in cystic fibrosis: Benefit of introducing personalized therapies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022; 26(23): 5943-5947.
10. EL MAKHZEN N, et al. The burden of cystic fibrosis in North Africa. *Frontiers in Genetics*, 2023; 14: 1295008.
11. ENSINCK MM e CARLON MS. One Size Does Not Fit All: The Past, Present and Future of Cystic Fibrosis Causal Therapies. *Cells*, 2022; 11(12): 1868.
12. FAUCZ FR, et al. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *Journal of Human Genetics*, 2010; 55: 71-76.
13. FAUCZ FR, et al. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. *Clinical Genetics*, 2007; 72: 218-223.
14. FERREIRA FL, et al. Genetic characterization of the population of São Luís, MA, Brazil. *Genetics and Molecular Biology*, 2005; 28(1): 22-31.
15. FIEDORCZUK K e CHEN J. Molecular structures reveal synergistic rescue of  $\Delta 508$  CFTR by Trikafta modulators. *Science*. 2022; 378(6617): 284-290.
16. FIGUEIREDO MMAS. Anatomofisiopatologia do sistema mucociliar das vias aéreas. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019; 29.
17. GUR M, et al. Effect of Trikafta on bone density, body composition and exercise capacity in CF: A pilot study. *Pediatric Pulmonology*, 2023; 58(2): 577-584.
18. IBGE. Censo Demográfico 2022. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/22827-censo-demografico-2022.html>. Acesso em: 22 jan. 2024.
19. LAURENT M, et al. Papel do enfermeiro na assistência a pacientes pediátricos e adolescentes com fibrose cística no hospital de clínicas de Porto Alegre. *Revista HCPA*, 2011; 31(2): 233-237.
20. LOIRAT F, et al. G542X as a probable phoenician cystic fibrosis mutation. *Human Biology*, 1997; 69: 419-425.
21. MESQUITA ERBPL. O gene da fibrose cística em diferentes grupos populacionais. Tese (Doutorado em Ciências biológicas) - Instituto de Biociências. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001; 79.
22. MOTA LR, et al. Estudos genéticos sobre a Fibrose Cística no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2015; 4(2): 238-245.
23. MOTA LR. Estudo de mutações no gene CFTR em pacientes com fibrose cística de um centro universitário de referência em Salvador-BA. Dissertação (Mestrado em Genética e Biodiversidade) – Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.
24. PEREIRA LS. Investigação do perfil genotípico de indivíduos com fibrose cística em uma população miscigenada do Centro-Oeste brasileiro. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde). Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2022; 113.
25. PEREIRA SVN, et al. Novel, rare and common pathogenic variants in the CFTR gene screened by high-throughput sequencing technology and predicted by in silico tools. *Scientific Reports*, 2019; 9(6234).

26. PÉREZ MM, et al. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2007; 6(3): 194-208.
27. RASKIN S, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008; 7(1): 15-22.
28. RASKIN S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras. Tese (Doutorado em Genética). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2001.
29. REIS MS. Caracterização clínico-epidemiológica da fibrose cística em um centro pediátrico de referência do Nordeste brasileiro. Monografia (Graduação em Medicina). Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016; 47.
30. ROSA KM, et al. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018; 44(6): 498-504.
31. WEISS KM. Genetic variation and human disease: principles and evolutionary approaches. Cambridge: Editora University Press, 1997; 1.