

## Estudos genéticos sobre a Fibrose Cística no Brasil: uma revisão sistemática

### *Genetic studies on Cystic Fibrosis in Brazil: a systematic review*

Laís Ribeiro Mota<sup>1\*</sup>, Edna Lúcia Souza<sup>2</sup>, Pedro Henrique Silva Andrade Rocha<sup>3</sup>, Mônica Jacobina Fonseca Vieira<sup>4</sup>, Jéssica Fernandes dos Santos<sup>5</sup>, Vivian Marina Gomes Barbosa Lage<sup>6</sup>, Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Mestre em Genética e Biodiversidade.UFBA; <sup>2</sup>Doutora em Medicina e Saúde. Professora Associado II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA.; <sup>3</sup>Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biodiversidade da Universidade Federal da Bahia. UFBA; <sup>4</sup>Mestre em Medicina e Saúde; <sup>5</sup>Mestre em Genética e Biodiversidade/UFBA; <sup>6</sup>Graduanda em Biologia na UFBA.; <sup>7</sup>Doutora em Ciências Biológicas (Genética). Professora Associado I da UFBA.

#### Resumo

**Introdução:** a Fibrose Cística (FC) é a doença genética mais comum e letal em caucasianos. O Brasil apresenta grande diversidade étnica entre as cinco regiões geográficas, o que leva a uma incidência variável da FC entre os diferentes Estados. **Objetivo:** verificar a distribuição dos estudos acerca do perfil de mutações FC em diferentes regiões do Brasil. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados (PubMed, LILACS, SciELO e Capes), nos idiomas português e inglês de 1990 a 2014. **Resultados:** após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 60 artigos elegíveis para análise. Foi observado um desequilíbrio de distribuição dos estudos acerca da FC nas cinco regiões do Brasil. As regiões Sudeste e Sul foram as que mais apresentaram trabalhos relacionados ao estudo de mutações genéticas e da doença. **Conclusão:** alto grau de miscigenação da população brasileira e a grande variabilidade de mutações já descritas impõe o conhecimento do perfil mutacional de cada região do país, tendo em vista a heterogeneidade clínica apresentada pelos pacientes.

**Palavras chave:** Fibrose Cística. Mutações. Genética. Brasil.

#### Abstract

**Introduction:** Cystic Fibrosis (CF) is the most common and lethal genetic disease in Caucasians. In Brazil there is considerable ethnic/racial diversity between its five geopolitical regions; thus, the disease incidence varies by states. **Objective:** to investigate the distribution of the studies about the CF mutation in different regions of Brazil. **Methodology:** a systematic review of the literature in the databases was performed (PubMed, LILACS, SciELO and Capes), both in Portuguese and in English from 1990 to 2014. **Results:** after detailed reading and application of selection criteria, 60 articles remained eligible for analysis. We observed a disproportional distribution in CF studies in the five regions of Brazil. The Southeast and South presented more investigations regarding CF mutation. **Conclusion:** the high degree of miscegenation in Brazil and the great variability of mutations already described in this population require that the knowledge about the mutational profile of each region of the country is available, being relevant because of the high clinical heterogeneity among patients.

**Key words:** Cystic Fibrosis. Mutations. Genetics. Brazil.

#### INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC; OMIM 219700) ou Mucoviscidose é definida como uma doença monogênica autossômica recessiva que se apresenta como uma patologia multissistêmica<sup>1</sup>. É causada por mutações no gene que codifica a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) localizado no braço longo do cromossomo 7 (*locus* 7q31)<sup>2,3,4</sup>. Desde a identificação do gene CFTR, mais de 2.000 mutações foram identificadas no mesmo<sup>5</sup>. A FC é a doença genética recessiva letal mais comum na população

caucasiana, e uma importante causa de morte na criança, no adolescente e no adulto jovem nessa população<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico inicial da FC inclui a presença de uma ou mais manifestações clínicas características como: doença sinusal/pulmonar crônica, anormalidades nutricionais/gastrointestinais, síndromes perdedoras de sal, azoospermia obstrutiva; ou triagem neonatal positiva; ou história familiar da doença em irmão<sup>8</sup>. Apresentando uma dessas características, o diagnóstico é confirmado por exames que evidenciam disfunção da proteína CFTR. Destes, o padrão ouro é o teste do cloro no suor (acima de 60 mEq/L), realizado em duas ocasiões diferentes. A doença, também, pode ser diagnosticada pela diferença de potencial nasal ou pela identificação de duas mutações patológicas no gene<sup>9,10,7</sup>.

**Correspondente/Corresponding:**\*Laís Ribeiro Mota. Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal da Bahia. Endereço: Rua Amado Coutinho, 179. Edf Rebeca Ricarte, apt 23 Brotas, Salvador, Bahia, Brasil. CEP:40285-500. Telefone: (71) 8896-2343. E-mail: lais\_rmota@hotmail.com.

A FC afeta todos os grupos étnicos, mas, principalmente, os caucasóides e atinge igualmente homens e mulheres. Estima-se que haja cerca de 70.000 afetados em todo o mundo<sup>8</sup>. Sua incidência é bem documentada na Europa, em média, 1 em 2.000-3.000 nascimentos<sup>11</sup>. Entretanto, essa incidência pode variar entre diferentes países ou regiões, por exemplo, 1:4.000-1:10.000 em latino-americanos<sup>12</sup>, e menos frequente em negros (1:7056 na África do Sul) e rara em asiáticos (1:350.000 no Japão)<sup>11</sup>.

Estimar a prevalência da FC no Brasil é muito difícil por várias razões. Dentre estas, destacam-se o elevado número de mutações já descritas, a alta taxa de miscigenação, que tem como consequência a grande heterogeneidade alélica do gene *CFTR*, sendo a frequência das mutações variável entre os Estados. Destaca-se, também, que a heterogeneidade clínica contribui para dificuldades diagnósticas, podendo haver retardo ou não diagnóstico da doença, culminando com a morte precoce de pacientes. Outro fato importante é a limitação de testes diagnósticos, como a triagem neonatal que ainda não é abrangente em todo território nacional. Todos esses fatores, associados à falta de estudos epidemiológicos, fazem com que a FC seja ainda uma doença subdiagnosticada no país<sup>13</sup>.

No Brasil, os Estados que já realizam a triagem neonatal são: Minas Gerais e Paraná (2001), Santa Catarina (2002), Espírito Santo e Goiás (2009), São Paulo (2010), Pará, Pernambuco, Rio Grande de Sul, Ceará, Distrito Federal, Alagoas, Rio de Janeiro, Rondônia, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Bahia (2011 – 2013)<sup>14</sup>. No entanto, mesmo antes da implantação da triagem neonatal, Raskin (2001)<sup>15</sup> estimou a incidência de FC em torno de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. Este estudo incluiu cinco Estados do país (RS, SC, PR, SP e MG) e detectou uma grande variação da incidência entre eles. A frequência de FC na região Sul (1:1.587) assemelha-se à da população caucasiana centro-européia que é de 1:2.500<sup>11</sup>. Em outras regiões, a incidência diminui em até quatro vezes, como encontrado em estudos realizados após a implantação da triagem neonatal, nos Estados do Paraná (1:9.520), Santa Catarina (1:8.779), Minas Gerais (1:9.115) e São Paulo (1:8.403)<sup>16,17,18,19</sup>. Nos Estados em que a implantação da triagem neonatal é mais recente ainda não há dados disponíveis.

Dentre as mais de 2.000 mutações já descritas, as quatro mais estudadas no Brasil são a F508del, G542X, G551D e N1303K, sendo estas de origem caucasóide<sup>5,20</sup>. Considerando a heterogeneidade da população brasileira, o fluxo migratório entre as regiões e a composição étnica distinta nas populações das diferentes regiões geográficas brasileiras: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste, espera-se que a frequência das mutações da FC, bem como a incidência da doença, varie entre as diferentes regiões do Brasil<sup>15</sup>. Por isso, fazem-se necessário estudos de prevalência da doença e das mutações em cada região para que conhecer o seu perfil mutacional, tornando possível uma estimativa mais fidedigna da incidência da

FC e das mutações que causam a doença no país. Esses estudos podem nortear o planejamento de programas de saúde pública além de um diagnóstico molecular mais preciso para cada região.

A presente revisão sistemática objetivou verificar a distribuição dos estudos acerca do perfil de mutações FC nas cinco regiões do Brasil, visando apresentar uma noção global do diagnóstico molecular desta doença no país.

## METODOLOGIA

Para atingir o objetivo proposto foi realizada uma revisão sistemática da literatura. As bases de dados pesquisadas foram: MEDLINE (via PubMed), LILACS, SciELO e o banco de teses e dissertações da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), com corte temporal de janeiro/1990 até dezembro/2014. A estratégia de busca foi à mesma para todas as bases de dados. As palavras-chave foram pesquisadas empregando-se o português e o inglês como idiomas. Os descritores e termos consultados nas buscas foram: *Cystic Fibrosis AND Brazil*; *Cystic Fibrosis AND mutations*; *Cystic Fibrosis AND mutations Brazil*; Fibrose Cística E Brasil; Fibrose Cística E Mutações; Mutações E Fibrose Cística E Brasil. Foram eleitos artigos nos idiomas inglês e português.

Para a seleção dos artigos usou-se os seguintes critérios de inclusão: (i) artigo científico original publicado em periódicos nacionais e internacionais relacionados ao tema Fibrose Cística; (ii) artigos nos idiomas português ou inglês; (iii) artigos relacionados ao tema Mutações da Fibrose Cística; (iv) artigos relacionados ao tema Fibrose Cística no Brasil; (v) artigos relacionados ao tema Mutações da Fibrose Cística no Brasil. Foram excluídos os estudos: (i) no formato de cartas, editoriais, notícias, comentários de profissionais e estudos de caso; (ii) resumo com acesso restrito; (iii) com resumo disponível e artigo com acesso restrito; (iv) publicados em outros idiomas que não português ou inglês; (v) artigos de revisão ou relatos de caso; (vi) artigos relacionados à clínica da doença (estudos clínicos).

Uma busca inicial para a seleção dos títulos dos artigos foi realizada. Os artigos que não foram excluídos na etapa anterior seguiram para avaliação dos resumos, após serem excluídos os artigos por duplicidade ou por resumo/artigo com acesso restrito, os artigos não excluídos foram lidos na íntegra. Os artigos foram selecionados após a leitura integral do trabalho. Os dados foram extraídos com base em informações sobre o título, ano de publicação e as características dos estudos, tais como local de realização do estudo, mutações estudadas, resultados encontrados, limitações descritas e algumas observações relevantes.

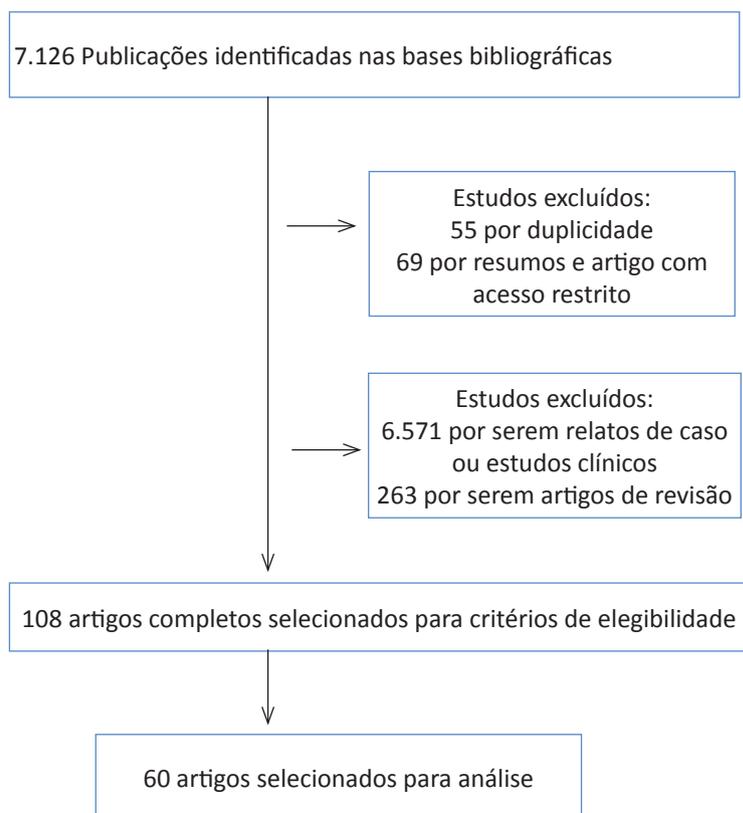
## RESULTADOS

Após a busca bibliográfica, foram identificadas 7.126 publicações no Brasil. Dessas, foram descartadas 45 duplicadas por serem oriundas de duas ou mais bases de dados, 69 por terem os resumos e artigo com acesso restrito. Após a leitura dos títulos e resumos, 6.571 foram

dispensadas por serem relatos de caso ou estudos clínicos e 263 por serem artigos de revisão. Foram selecionados para análise 108 artigos completos, e após a leitura

destes e aplicação dos critérios de seleção, restaram 60 artigos elegíveis. A Figura 1 apresenta o fluxo de seleção dos estudos.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na análise.



Na busca as bases de dados, que ocorreu entre os meses de março de 2013 até janeiro de 2015, foram selecionados 60 trabalhos para análise. Dentre estes, foi observado um desequilíbrio de distribuição dos estudos acerca da doença FC nas cinco regiões do Brasil. A região Sudeste apresentou o maior número de trabalhos relacionados ao estudo de mutações da FC com 28 artigos, seguida da região Sul com oito, a Nordeste com dois,

a Norte com um, na região Centro-Oeste e no Distrito Federal não foi encontrado nenhum estudo.

Os trabalhos que pesquisaram o maior número de mutações foram os das regiões Sul/Sudeste. As mutações mais estudadas no Brasil foram: F508del, G542X, G551D e N1303K. O Quadro 1 apresenta os principais estudos por regiões.

**Quadro 1** – Principais estudos de mutações no gene *CFTR* na população brasileira entre 1993 e 2013.

MUTAÇÃO	FREQUÊNCIA MUNDIAL	FREQUÊNCIA ALÉLICA NO BRASIL	ESTADO	ESTUDO
F508del	66,0%	35,0%	Rio Janeiro	De Miranda et al, 1993 <sup>29</sup>
		31,7%	São Paulo	Parizotto et al, 1997 <sup>35</sup>
		30,7%	Rio Janeiro	Cabello et al, 1999 <sup>54</sup>
		45,0%*	RJ, SC, SP, MG, PR*	Raskin et al, 1999 <sup>55</sup>
		48,2%	Minas Gerais	Perone et al, 2010 <sup>24</sup>
		7,1%	Maranhão	Viana e Mesquita, 2003 <sup>34</sup>
		8,7%	Bahia	Moura Costa et al, 2007 <sup>28</sup>
		50,0%	Rio Grande do Sul	Friedrich, 2007 <sup>56</sup>
		22,7%	Pará	Araujo et al, 2005 <sup>39</sup>
		48,4%	São Paulo	Bernardino et al, 2000 <sup>21</sup>
		50,0%	São Paulo - Campinas	Coutinho et al, 2013 <sup>36</sup>
		45,5%	Paraná	Faucz et al, 2007 <sup>23</sup>
		38,0%	São Paulo	Ferri, 1995 <sup>40</sup>
		50,0%	São Paulo	Alvarez et al, 2004 <sup>47</sup>
		39,8%	São Paulo - Campinas	Bieger et al, 2012 <sup>30</sup>
		44,5%	São Paulo	Okay et al, 2005 <sup>31</sup>
		50,8%	Rio Grande Sul - Porto Alegre	Maróstica et al, 1998 <sup>32</sup>
		48,7%	Rio Grande do Sul	Streit et al, 2003 <sup>43</sup>
21,7%	Minas Gerais	Vidigal et al, 2008 <sup>33</sup>		
47,1%*	SC, PR, MG*	Raskin et al, 2003 <sup>25</sup>		
28,4%	Rio de Janeiro	Cabello et al, 2005 <sup>22</sup>		
G542X	2,4%	8,3%	São Paulo	Parizotto et al, 1997 <sup>35</sup>
		8,3%	São Paulo	Ferri, 1995 <sup>40</sup>
		4,5%	Minas Gerais	Perone et al, 2010 <sup>24</sup>
		2,3%	Rio Janeiro	Cabello et al, 1999 <sup>48</sup>
		10,6%*	RJ, SC, SP, MG, PR*	Raskin et al, 1999 <sup>49</sup>
		8,8%	São Paulo	Bernardino et al, 2000 <sup>21</sup>
		0,0%	Maranhão	Viana e Mesquita, 2003 <sup>34</sup>
		4,1%	Rio Grande do Sul	Friedrich, 2007 <sup>56</sup>
		4,3%	São Paulo - Campinas	Coutinho et al, 2013 <sup>36</sup>
		6,3%	Paraná	Faucz et al, 2007 <sup>23</sup>
		0,0%	Pará	Araujo et al, 2005 <sup>39</sup>
		4,2%	São Paulo	Alvarez et al, 2004 <sup>47</sup>
		3,2%	Rio Grande do Sul	Streit et al, 2003 <sup>43</sup>
		7,4%	SC, PR, MG*	Raskin et al, 2003 <sup>25</sup>
2,1%	Rio de Janeiro	Cabello et al, 2005 <sup>22</sup>		
G551D	1,6%	1,1%	Rio Janeiro	Cabello et al, 1999 <sup>54</sup>
		3,0%	Pará	Araujo et al, 2005 <sup>39</sup>
		0,0%	São Paulo	Parizotto et al, 1997 <sup>35</sup>
		0,4%*	RJ, SC, SP, MG, PR*	Raskin et al, 1999 <sup>55</sup>
		0,0%	Maranhão	Viana e Mesquita, 2003 <sup>34</sup>
		0,0%	Rio Grande do Sul	Friedrich, 2007 <sup>56</sup>
		0,0%	São Paulo - Campinas	Coutinho et al, 2013 <sup>36</sup>
		1,0%	São Paulo	Alvarez et al, 2004 <sup>47</sup>
		0,0%	Rio Grande do Sul	Streit et al, 2003 <sup>43</sup>
		0,0%*	SC, PR, MG*	Raskin et al, 2003 <sup>25</sup>
0,5%	Rio Janeiro	Cabello et al, 2005 <sup>22</sup>		
N1303K	1,3%	2,5%	São Paulo	Parizotto et al, 1997 <sup>35</sup>
		4,4%*	RJ, SC, SP, MG, PR*	Raskin et al, 1999 <sup>55</sup>
		1,6%	São Paulo	Ferri, 1995 <sup>40</sup>
		0,0%	Maranhão	Viana e Mesquita, 2003 <sup>34</sup>
		2,5%	São Paulo	Bernardino et al, 2000 <sup>21</sup>
		0,9%	Minas Gerais	Perone et al, 2010 <sup>24</sup>
		3,1%	Rio Grande Sul	Friedrich, 2007 <sup>56</sup>
		2,1%	São Paulo	Alvarez et al, 2004 <sup>47</sup>
		1,4%	São Paulo - Campinas	Coutinho et al, 2013 <sup>36</sup>
		4,5%	Paraná	Faucz et al, 2007 <sup>23</sup>
		0,0%	Rio Grande do Sul	Streit et al, 2003 <sup>43</sup>
		3,2%*	SC, PR, MG*	Raskin et al, 2003 <sup>25</sup>
* Média dos Estados				

Outras mutações também foram estudadas no país. Em São Paulo, Bernardino et al. (2001)<sup>21</sup> detectaram as mutações (R1162X – 2,5%, R334W – 2,5%, N1303K – 2,5%, W1282X – 1,3%, G85E – 1,3%, L206W – 0,6%, R553X – 0,6%, R851L – 0,3%, 2789+5 G→A – 0,3%, 3617delGA – 0,3%, 3171delC – 0,3%, 2686insT – 0,3%, Y275X – 0,3%, 2347delG – 0,6%, V232D – 0,3%, W1089X – 0,3%, 621+1 G→A – 0,3%, 1717-1G→A – 0,3%, V201M – 0,3%). No Rio de Janeiro, Cabello et al. (2005)<sup>22</sup> detectaram as mutações (G85E – 4,7%, 3120+1G→A – 3,7%, R334W – 2,6%, P205S – 1,05%, R1162X – 0,52%, Y1092X – 0,52%, S549R – 0,52%, S4X – 0,52%). No Paraná, Fauz et al. (2007)<sup>23</sup> encontraram (G85E – 3,6%, R334W – 3,6%, R1162X – 3,6%, 2183AA→G – 2,7%, W1282X – 2,7%, R553X – 1,8%, S4X – 0,9%, 232del18 – 0,9%, 621+1G→A – 0,9%, 711+1G→T – 0,9%, 711+5G→A – 0,9%, R347P – 0,9%, 1717-1G→A – 0,9%, 1717-8G→A – 0,9%, 1812-1G→A – 0,9%, A561E – 0,9%, E585X – 0,9%, 1898+1G→A – 0,9%, G1069R – 0,9%, Y1092X – 0,9%, 3849+10 kb C→T – 0,9%, W1282G – 0,9%). Em Minas Gerais, Perone et al. (2010)<sup>24</sup> detectaram (3120+1G→A – 4,05%, R1162X – 5,4%, G85E – 3,6%, 711+1G→T – 0,9%, W1282X – 0,45%). Raskin et al. (2003)<sup>25</sup> identificaram as mutações (R1162X – 4,8%, R334W – 3,2%, G85E – 2,6%, 1717-1G→A – 1,9%, W1282X – 1,9%, 3849+10kb C→T – 1,6%, R553X – 0,7%, 1812-1G→A – 1,3%, 2183AA→G – 1,0%, 3120+1G→A – 0,7%, Y1092X – 0,7%, W1089X – 0,3%, 621+1G→T – 0,3%, Q1238X – 0,3%, 711-1G→A – 0,3%, R347P – 0,3%, 1898+1G→A – 0,3%, I507 – 0,3%) nos Estados de Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina.

## DISCUSSÃO

A partir das análises dos resultados, pode-se detectar que existe um grande desequilíbrio de distribuição dos estudos acerca da doença nas cinco regiões geográficas brasileiras, bem como em relação aos estudos genéticos da FC, variando entre regiões que não apresentam nenhum estudo (Centro-Oeste e Distrito Federal) até regiões que apresentam mais de um estudo por Estado (Sul e Sudeste).

Com relação às mutações estudadas nos trabalhos incluídos, a F508del foi a mais pesquisada em todas as regiões do país, seguida pelas mutações G542X, G551D e N1303K. As quatro mutações mais estudadas são pertencentes às classes funcionais I, II e III (onde não há formação da proteína CFTR) e acarretam em maior gravidade do que as de classe IV-VI (onde há produção de proteína CFTR defeituosa)<sup>26</sup>.

A F508del é a mutação mais frequente no gene *CFTR*, caracterizada por uma deleção de 3 pares de base no códon da fenilalanina na posição 508 do exón 10, é pertencente à mutação de classe funcional II<sup>27</sup>. Este mutante está presente em, aproximadamente, 70%-80% dos cromossomos de fibrocísticos brancos europeus<sup>11</sup>. Essa mutação foi a mais pesquisada no país, sendo a única pesquisada em alguns estudos, como na Bahia (8,7%), Rio de Janeiro (35%), São Paulo (39,8% e 44,4%), Rio

Grande do Sul (50,8%), Minas Gerais (21,7%)<sup>28,29,30,31,32,33</sup>. A frequência desta mutação é bastante variada quando comparada entre os Estados com menor frequência como Maranhão (7,1%) e maior, Rio Grande do Sul (50,8%)<sup>34,32</sup> e até mesmo em trabalhos do mesmo Estado, como observado nos estudos realizados em São Paulo (32% – 50%)<sup>35,60,57,58,59,36</sup> e Minas Gerais (21,7% – 48,2%)<sup>33,24</sup>. A frequência relativa desta mutação tem uma variabilidade muito grande entre diferentes regiões geográficas e nos distintos grupos étnicos, como observado no Brasil<sup>37</sup>, o que pode explicar a variação entre estudos no mesmo Estado é a metodologia empregada, bem como faixa etária avaliada.

A mutação G542X é a segunda, mundialmente, mais frequente (2,4%), pertence a mutações de classe funcional I, e é frequente na população espanhola<sup>27</sup>. Esta mutação está associada com insuficiência pancreática<sup>38</sup>. Também é a segunda mutação mais estudada e mais detectada no Brasil, tendo frequência bastante variada entre os Estados, desde 0% no Maranhão e Pará até 8,3% em São Paulo<sup>34, 39, 35, 40</sup>. No Estado da Bahia, em estudo ainda não publicado, foi encontrada a frequência alélica de 2,3% para esta mutação<sup>41</sup>.

A terceira mutação, mundialmente, mais frequente (1,6%), a G551D, faz parte da classe funcional de mutação III, sendo frequente na população inglesa<sup>42,27</sup> e apresenta uma frequência aumentada em populações envolvendo descendência Celta. Esta mutação está relacionada à insuficiência pancreática<sup>38</sup>. No Brasil, é uma das mutações mais pesquisadas, com frequência diversificada entre os Estados: Pará (3%), até regiões onde não foi detectada como São Paulo, Maranhão e Rio grande do Sul<sup>39, 35, 36, 34, 43,58,59</sup>.

A quarta mutação mundialmente mais frequente (1,3%), a N1303K, pertence à classe funcional III de mutações, sendo comum na Itália<sup>27</sup>. Sua maior frequência é encontrada na região mediterrânea e no norte da África e a menor está no sul da Espanha sugerindo que sua introdução na Europa ocorreu pela Península Ibérica<sup>44</sup>. No Brasil, esta mutação é comumente pesquisada, tendo uma frequência que varia desde 0% no Maranhão e Rio Grande do Sul até 4,5% no Paraná<sup>34, 43, 23</sup>.

As mutações G542X e N1303K possuem o mesmo haplótipo que a F508del, o que sugere que estas mutações tiveram uma mesma origem mutacional<sup>45</sup>.

Em 2001, Raskin<sup>15</sup> estimou que, no Brasil, apenas 10% do total anual de afetados pela FC fosse diagnosticado, o que confere uma falsa impressão de baixa incidência da doença na população brasileira. Porém, atualmente, com a implantação da triagem neonatal, pode-se obter dados mais fidedignos desta incidência nos Estados em que esta investigação já é rotineira. Além da não abrangência total da triagem neonatal, outro motivo que leva ao subdiagnóstico é o fato de o Brasil ser um país com dimensões continentais que apresenta grande diversidade étnico-racial entre as cinco regiões político-geográficas, contribuindo para frequência variável das

mutações nos diferentes Estados brasileiros, o que pode levar a manifestações clínicas diversas, contribuindo para o subdiagnóstico.

No Brasil, a média de idade ao diagnóstico varia de 1,6 a 9,6 anos<sup>13</sup>. No trabalho realizado por Reis et al. (2000)<sup>46</sup>, a média de idade ao diagnóstico foi de 4,7 anos. No estudo de Alvarez et al. (2004)<sup>47</sup>, 104 pacientes foram acompanhados durante 10 anos (1990-2000), onde a mediana de idade no diagnóstico foi de 2 anos e 4 meses. O Registro Brasileiro de Fibrose Cística divulgou em 2011<sup>48</sup>, que a idade média ao diagnóstico era 5,8 anos e mediana 1,6 anos. Raskin (2001)<sup>15</sup>, em seu estudo, no período de 1971 a 2000, analisando 300 pacientes afetados de cinco Estados brasileiros (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo e Minas Gerais), encontrou a média de 3,1 anos de idade ao diagnóstico. Estes resultados são superiores aos encontrados em países desenvolvidos, onde o diagnóstico precoce é realizado, como nos E.U.A, onde a média é de 2,9 anos, com mediana de apenas 5 meses<sup>8</sup>.

O diagnóstico precoce influencia diretamente no prognóstico, melhor qualidade de vida e na expectativa de vida dos pacientes. No Brasil, no Estado de Minas Gerais, Reis et al. (2000)<sup>46</sup>, estudaram pacientes em um período de 20 anos, e demonstraram que a probabilidade de sobrevivência de cinco anos após o diagnóstico foi estimada em 80%, e após os 10 anos, em 73%. No trabalho de Alvarez et al. (2004)<sup>47</sup> no Estado de São Paulo, entre 1990 e 2000, a sobrevivência mediana após o diagnóstico foi de 18,4 anos. Em 2012, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística<sup>48</sup> publicou que a média de idade no óbito foi de 20,58 anos. Apesar da melhora gradativa com o passar dos anos, a baixa sobrevivência ainda é um fator preocupante quando comparamos o Brasil a países desenvolvidos da Europa e aos Estados Unidos. Em 2014, a expectativa de vida de pacientes diagnosticados nesses países foi de 37 anos para mulheres e 40 anos para homens<sup>8</sup>, podendo-se inferir que melhorias significativas nas condições diagnósticas e terapêuticas influenciam no prognóstico dos pacientes<sup>47</sup>.

A presente revisão demonstrou que os estudos realizados para as pesquisas das mutações genéticas da FC no Brasil concentram-se nos Estados da região Sul, cuja população descende primordialmente de europeus, e no Sudeste brasileiro, com maior grau de miscigenação. A escassez de trabalhos sobre a FC nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste brasileiras não permite conhecer o perfil clínico-epidemiológico e genético da doença no país.

O perfil mutacional pesquisado também tem sido restrito, sendo as regiões Sul/Sudeste as que pesquisam um maior número de mutações, a maioria de origem caucasóide, como a G542X – Espanhola; G551D – Inglesa; N1303K e R1162X – Italiana; R553X – Alemã; W1282X – Judaica-Ashkenazi<sup>27</sup>. Diferentes pesquisadores sugerem que sejam acrescentadas mutações de outras origens étnicas, como a mutação de splicing 3120+1GàA, de origem africana. Essa mutação é a segunda mais prevalente em americanos afrodescendentes, perdendo em frequência apenas para a F508del<sup>49</sup>. DÖRK et al. (1998)<sup>50</sup>

encontraram haplótipos idênticos do *CFTR* para os alelos 3120+1GàA entre os africanos, árabes e afro-americanos, sugerindo que a mutação possuiu origem ancestral comum. A partir destes dados, os autores sugeriram que essa mutação é muito antiga e deve ser mais comum do que se imaginava em populações de áreas tropicais e sub-tropicais, onde a FC ainda é subdiagnosticada. No Brasil, Cabello et al. (2001)<sup>51</sup>, foram os primeiros a reportar essa mutação em 5 pacientes (6,7%) no Rio de Janeiro. No Estado da Bahia, onde a população é bastante miscigenada esta mutação foi encontrada em 4 pacientes (9%)<sup>41</sup>. Estes resultados demonstram a importância da inserção de mutações de origens étnicas diferentes da caucasóide nos estudos brasileiros, pois a composição étnica deste país sofreu influência não apenas europeia, mais também pela miscigenação entre africanos e ameríndios<sup>20</sup>. Estudos como estes poderão contribuir para o planejamento de programas de saúde pública direcionados, tendo em vista que cada região do Brasil apresenta um perfil genético diferenciado, devido ao alto nível de miscigenação do país. O desejável é que o número de mutações estudadas seja cada vez maior para que um perfil mutacional seja conhecido para cada Estado.

O diagnóstico molecular é muito importante em algumas situações, tais como: o diagnóstico duvidoso e formas atípicas da doença. Os estudos do gene *CFTR* contribuem para a determinação do painel de mutações em diferentes populações bem como a elucidação de mutações raras, ambos com um grande valor no prognóstico e epidemiológico, pois permitem a identificação dos afetados e portadores de alelos da doença. Essas pesquisas podem ser úteis para o desenvolvimento de novos tratamentos e drogas que tem como alvo a correção ou o restabelecimento da função da proteína CFTR, que embora não promovam a cura da doença, melhoram a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes<sup>52,53</sup>.

## CONCLUSÃO

O crescente desenvolvimento da genética molecular tem contribuído para o diagnóstico das mutações relacionadas à FC. No Brasil, os estudos genéticos desta doença foram concentrados nas regiões Sul e Sudeste, com escassez nos demais Estados. Os resultados desta revisão demonstraram que os trabalhos publicados nos Estados das regiões Sul/Sudeste pesquisaram uma gama maior de mutações. A F508del foi a mais citada, e o número de mutações estudadas no Brasil ainda é limitado. Com o alto grau de miscigenação da população brasileira e a grande variabilidade de mutações já descritas, faz-se necessário o conhecimento do perfil mutacional de cada região do país, tendo em vista a heterogeneidade clínica apresentada pelos pacientes.

## Agradecimento

Financiamento parcial FAPESB.

## REFERÊNCIAS

1. COLLEN, H.R. Cystic fibrosis. In: WILSON, J.D et al. (Ed.) **Harrison's Principles Internal Medicine**. Estados Unidos: Mc Graw-Hill, 1991. p. 1072-1074.
2. KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science.**, Washington, v. 245, n. 4922, p. 1073-1080, sep. 1989.
3. RIORDAN, J.R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. **Science.**, Washington, v. 245, n.4922, p. 1066-1073, sep. 1989.
4. ROMMENS, J.M. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. **Science.**, Washington, v. 245, n.4922, p. 1059-1065, sep. 1989.
5. CYSTIC fibrosis mutation database. Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>>. Acesso em: 20 jan. 2015.
6. WELSH, M. et al. Cystic fibrosis. In: SCRIVER, C. R. et al. **The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease**, 7.ed. New York: McGraw Hill, 1995. p. 3799-3876, v. 3.
7. FARREL, P.M. et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 153, n. 4, p.14, 2008.
8. CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. Disponível em: <<http://www.cff.org/>>. Acesso em: 21 jan. 2015.
9. ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 132, p. 589-595, apr. 1998.
10. DE BOECK, K. et al. On behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnosis algorithms. **Thorax**, London, v. 61, n.7, p. 627-635, jul. 2006.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis**. 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/genomics/publications/en>>. Acesso em: 17 jan. 2015.
12. O'SULLIVAN, B.P.; FREEDMAN, S.D. Cystic fibrosis. **Lancet**, London, v. 373, p. 1891-1904, may. 2009.
13. ANTUNES, E.T. Epidemiologia. In: Ludwig Neto, N. **Fibrose cística: enfoque multidisciplinar**. Florianópolis: Secretaria de Estado de Saúde, 2008. p. 25-33.
14. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA À MUCOVISCIDOSE. <Disponível em: <http://www.abram.org.br>>. Acesso em: 21 jun 2014.
15. RASKIN, S. **Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras**. 2011. Tese (Doutorado em Genética) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2001.
16. SANTOS, G.P. et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 240-244, 2005.
17. HONÓRIO, L.F.O. et al. Avaliação da triagem neonatal para fibrose cística no Estado de Santa Catarina. **J. bras. pneumol.**, Brasília, v. 32, Supl.1, p. 1-16, 2006.
18. REIS, F.; MELO, S.O.; VERGARA, A. A. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FIBROSE CÍSTICA): aspectos clínicos e laboratoriais. **J. bras. pneumol.**, Brasília, v. 32, Supl.1, p. 1-16, 2006.
19. RODRIGUES, R. **Estudo piloto para a implantação da triagem da fibrose cística no Estado de São Paulo**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), 2008.
20. FAUCZ, F.R. et al. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. **J. hum. genet.**, Tokyo, v. 55, p.71-76, 2010.
21. BERNARDINO, A.L.F. et al. Molecular Analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. **Genet Test.**, v. 4, n. 1, 2000.
22. CABELLO, G.M.K. et al. Molecular analysis of 23 exons of the CFTR gene in Brazilian patients leads to the finding of rare cystic fibrosis mutations. **Hum. biol.**, Detroit, v. 77, n. 1, p.125-135, 2005.
23. FAUCZ, F.R. et al. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. **Clin. genet.**, Copenhagen, v. 72, n. 3, p.218-223, 2007.
24. PERONE, C. et al. Frequency of 8 CFTR gene mutations in cystic fibrosis patients in Minas Gerais, Brazil, diagnosed by neonatal screening. **Braz. j. med. biol. res.**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p.134-138, 2010.
25. RASKIN, S. et al. High allelic heterogeneity between African-Brazilians and Euro-Brazilians impacts cystic fibrosis genetic testing. **Genet Test.**, v. 7, n. 3, p.213-218, 2003.
26. WELSH, M.J. et al **The metabolic and molecular bases of inherited diseases**. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 5121-5180.
27. ZIELENSKI, J.; TSUI, L.P. Cystic fibrosis: genotype and phenotype variations. **Annu rev. genet.**, n.29, p. 777-807, 1995.
28. COSTA, F. M. M. et al. Low frequency of the  $\Delta F508$  mutation of the CFTR gene in a highly admixed population in Bahia, Brazil. **Hum. biol.**, Detroit, v. 79, n.3, p.293-298, 2007.
29. MIRANDA, A. B. de et al. Use of PCR the determination of frequency of the deltaF508 mutation in Brazilian Cystic Fibrosis patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, Rio de Janeiro, v.88, n.2, p.309-312, 1993.
30. BIEGER, A.M.; MARSON, F.A.L.; BERTUZZO, C.S. Prevalência da mutação  $\Delta F508$  no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em pacientes com fibrose cística em um centro de referência no Brasil. **J. pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 88, n.6, p. 531-534, nov./dec.2012.
31. OKAY, T. S. et al. Frequency of the  $\Delta F508$  mutation in 108 cystic fibrosis patients in São Paulo: comparison with reported Brazilian data. **Clinics**, v. 60, n.2, p.131-134, 2005.
32. MARÓSTICA, P.J.C.; RASKIN, S.; ABREU-E-SILVA, F.A. Analysis of the  $\Delta F508$  mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. **Braz. j. med. biol. res.**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 4, p.529-532, apr.1998.
33. VIDIGAL, P.V.T. et al.  $\Delta F508$ del in a heterogeneous cystic fibrosis population from Minas Gerais, Brazil. **Braz. j. med. Biol. res.**, Ribeirão Preto, n. 41, p. 643-647, 2008.
34. VIANA, A. M. H.; MESQUITA, E. R. L. Análise de mutações do gene CFTR em indivíduos com sinais clínicos sugestivos de Fibrose Cística. **Rev. Hosp. Univ./UFMA**, São Luís, v.1, n.1/2, p. 13-20, 2003.
35. PARIZOTTO, E.; BERTUZZO, C.S.; RIBEIRO AF. Molecular characterization of cystic fibrosis patients in the State of São Paulo (Brazil). **J. hum. genet.**, Tokyo, v. 34, n.10, p.877, 1997.
36. COUTINHO, C. A.A.C. et al. Mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em um centro de referência para a fibrose cística. **J. bras. pneumol.**, Brasília, v. 39, n.5, p. 555-661, 2013.
37. BOBADILLA, J. L. et al. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. **Hum. Mutat.**, v.19, n.6, p. 575-606, jun. 2002.
38. DE LUCA, G. R. de; MENEZES, M. A.; CAMPOS, M. O. Genética e Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, v. 14, n. 2, p. 238-245, mai./ago. 2015

- diagnostico molecular. In: LUDWIG NETO, N. **Fibrose Cística: enfoque multidisciplinar**. Florianópolis: Secretaria de Estado de Saúde, 2008. p.77-92.
39. ARAÚJO, F.G. et al. Prevalence of  $\Delta F508$ , G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. **Braz. j. med. biol. res.**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 1, p.11-15, 2005.
40. FERRI, A. da S. **Estudo de mutações do gene da Fibrose Cística em indivíduos normais e afetados da população brasileira**. 1995. Dissertação (Mestrado em Genética) – Departamento de Biologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.
41. MOTA, L. R. **Estudo de Mutações no Gene CFTR em Pacientes com Fibrose Cística de um Centro Universitário de Referência em Salvador-BA**. 2015. Dissertação (Mestrado em Genética e Biodiversidade) – Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.
42. HAMOSH, A. et al. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation gly-to-asp at codon 551 and the  $\Delta F508$  mutation are clinically indistinguishable from  $\Delta F508$  homozygotes, except for decreased risk of meconium ileus. **Am. j. hum. genet.**, Chicago, v. 51, n.2, p. 245-250, 1992.
43. STREIT, C. **Estudos moleculares em pacientes com Fibrose Cística do sul do Brasil**. 2003. 155f. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2003.
44. DAWSON, K.P.; FROSSARD, P.M. The geographic distribution of cystic fibrosis mutations gives clues about population origins. **Eur. j. pediatr.**, Heidelberg, v. 159, n.7, p. 496-499, jul.2000.
45. LUCOTTE, G.; HAZAUT, S.; BRAEKELLER, M. de. Complete map of cystic fibrosis mutation  $\Delta F508$  frequencies in western europe and correlation between mutation frequencies and incidence of the disease. **Hum. biol.**, Detroit, n. 67, p. 797-803, 1995.
46. REIS, F.J. et al. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. **AMB rev. Assoc. Méd. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 4, out./dez.2000.
47. ALVAREZ, A. E. et al. Fibrose cística em um centro de referencia no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **J. pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 80, n.5, p. 371-379, 2004.
48. REGISTRO Brasileiro de Fibrose Cística ano 2011. **Relatório anual de 2011**. Disponível em: <[http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011\\_Portugues\\_site.pdf](http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011_Portugues_site.pdf)>. Acesso em: 22 mar. 2014.
49. MACEK JUNIOR, M. et al. Identification of common cystic fibrosis mutations in African-Americans with cystic fibrosis increases the detection rate to 75%. **Am. j. hum. genet.**, Chicago, v. 60, n. 5, p. 1122-1127, may.1997.
50. DÖRK, T. et al. Evidence for a common ethnic origin of cystic fibrosis mutation 3120+1G-to-A in diverse populations. **Am. j. hum. genet.**, Chicago, v. 63, n. 2, p. 656-662, 1998.
51. CABELLO, G. M. K. et al. The 3120 +1G→A Splicing Mutation in CFTR Is common in Brazilian cystic fibrosis patients. **Hum. biol.**, Detroit, v.73, n. 3, p. 403-409, 2001.
52. PARAD, R.B. et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. **J. pediatr.**, St. Louis, v. 147, n. 3, p. 69-72, 2005.
53. CABELLO, G. M. K. Avanços da Genética na Fibrose Cística. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 36-45, out./nov. 2011.
54. CABELLO, G.M.K.; MOREIRA, A.F.; HOROVITZ, D. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. **Hum. biol.**, Detroit, v. 71, p. 189-196, 1999.
55. RASKIN, S. et al. Geographic heterogeneity of 4 common worldwide cystic fibrosis non-DF508 mutations in Brazil. **Hum. biol.**, v. 71, n.1, p. 111-121, 1999.
56. FRIEDRICH, D.C. **Análise molecular de mutações frequentes em pacientes com suspeita clínica de Fibrose Cística**. 2007. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.
57. MARSON, F.A.L. et al. Screening for F508del as a first step in the molecular diagnosis of cystic fibrosis. **J. bras. pneumol.**, Brasília, v. 39, n.3, p. 306-316, 2013.
58. ARRUDA, L.V. **Incidência da Fibrose Cística Calculada Através de Portadores do alelo  $\Delta F508$  no Nordeste e Sudeste do Brasil**. 2007. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2007.
59. CORREIA, C. A. de A. **Prevalência de Seis Mutações no Gene CFTR em Portadores de Fibrose Cística da Região de Campinas**. 2005. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2005.
60. BONADIA, L. C. **Correlação entre Aspectos Clínicos, Moleculares e Fisiológicos de Pacientes Adultos com Hipótese Diagnóstica de Fibrose Cística de um Centro de Referência no Brasil**. 2011. 126f. Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2011.

Submetido em: 02/07/2015

Aceito em: 10/08/2015