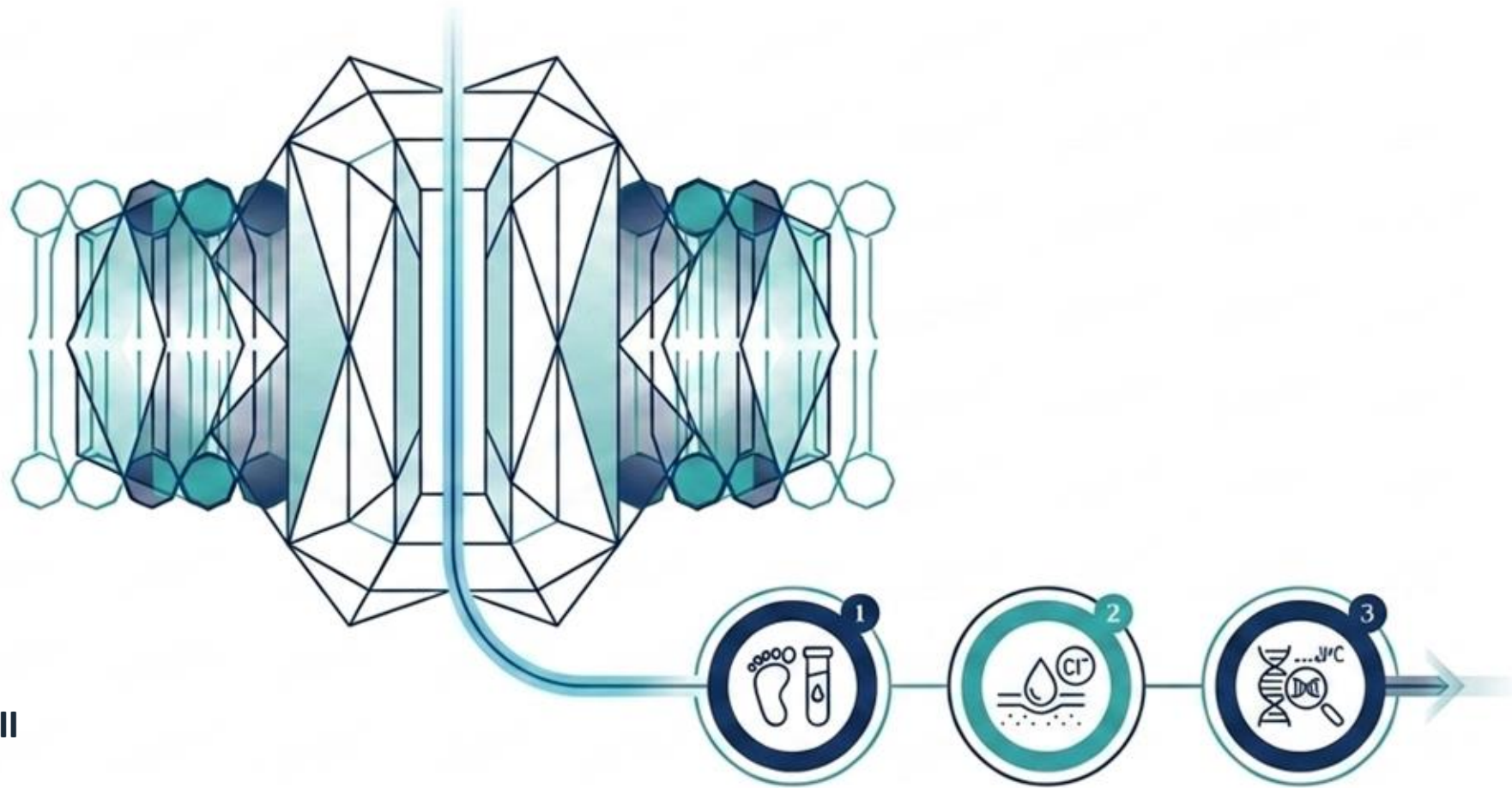


Fibrose Cística

Diagnóstico e Screening Neonatal



Alyce Garcia Meneses
R4 Pneumologia Pediátrica HJPII

01

Introdução e epidemiologia

O que é a Fibrose Cística

- Doença genética autossômica recessiva, multissistêmica, causada por variantes patogênicas no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).
- O CFTR codifica um canal de cloreto e bicarbonato na membrana apical das células epiteliais
- Existem mais de 2.000 variantes descritas, agrupadas em 6 classes funcionais.
- Decorrem 3 processos fisiopatológicos centrais:
 - Aumento da viscosidade das secreções exócrinas (obstrução ductal)
 - Maior suscetibilidade a infecções respiratórias crônicas
 - Concentrações anormais de eletrólitos no suor.

Fibrose Cística no Brasil — REBRAFC 2023

5.930

indivíduos cadastrados no
REBRAFC (dados até 31/12/2023)

258

novos registros incluídos na base
durante o ano de 2023

1:7.576

estimativa de incidência em
nascidos vivos

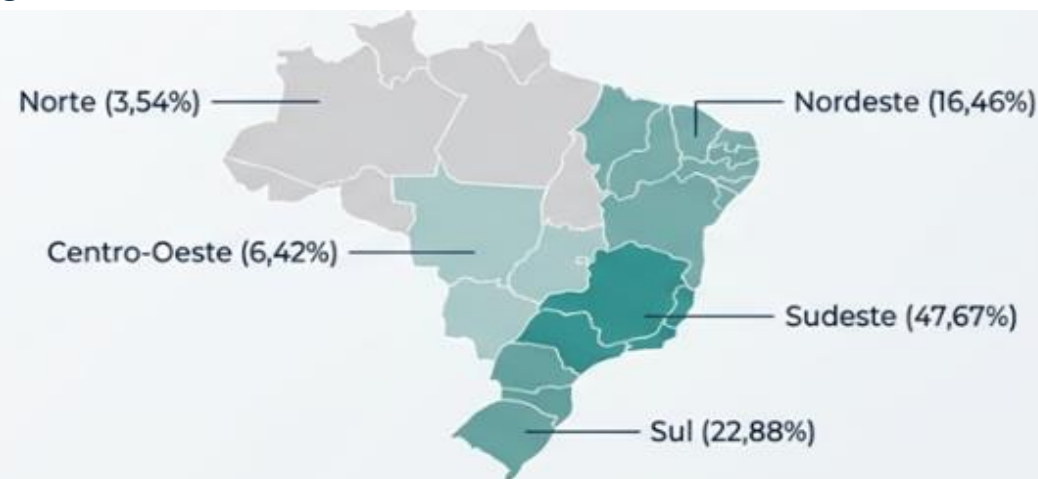
11,74 anos

idade mediana da população em
seguimento clínico (69,5% < 18
anos)

Perfil demográfico (REBRAFC 2023)

- Sexo biológico: 50,88% masculino / 49,12% feminino.
- Cor/raça: 69,85% branca, 23,90% parda, 6,00% preta.
- 94% dos cadastrados (5.698) têm ao menos um dado de seguimento; quase 60% têm 5 anos ou mais de acompanhamento.

Região de Nascimento:



Idade ao Diagnóstico — REBRAFC 2023

1,77 mês

mediana de idade ao diagnóstico quando identificado pela triagem neonatal (TNN)

55,4 meses

mediana de idade ao diagnóstico quando feito por via clínica, sem triagem

57,1%

dos novos diagnósticos de 2023 vieram da triagem neonatal (pico de 68,3% em 2020)

O impacto da triagem neonatal:

- Aceleração de 31x no tempo até o diagnóstico: de ~4 anos e 7 meses (via clínica) para 1,77 mês (via triagem).
- Diagnóstico precoce está associado a melhor função pulmonar e nutrição, com menor morbimortalidade.
- A suspeita clínica ativa deve ser investigada mesmo frente a um resultado negativo na triagem neonatal.

02

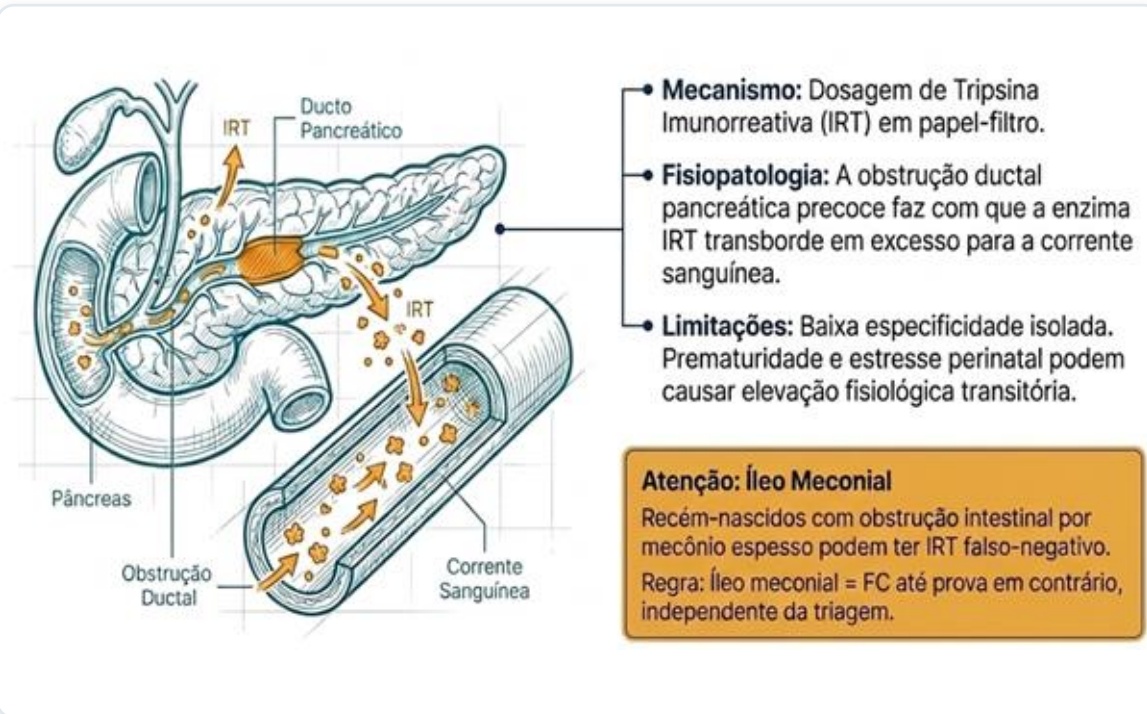
Teste do Pezinho

Triagem neonatal bioquímica: a primeira etapa da investigação

Teste do Pezinho

- Exame obrigatório e gratuito para todos os recém-nascidos brasileiros, parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do SUS.
- Coleta de sangue em papel filtro, feita entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido, em Unidades Básicas de Saúde e maternidades.
- Rastreia atualmente mais de 50 condições (Lei nº 14.154/2021), incluindo fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidase, toxoplasmose congênita e **fibrose cística**.
- Para fibrose cística, o exame quantifica os níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR/IRT) no sangue.

Teste do pezinho: Elevação do IRT



- Nos pacientes com fibrose cística, a liberação das enzimas pancreáticas é prejudicada: o tripsinogênio imunorreativo não é convertido à forma ativa, resultando em taxas elevadas no sangue.
- Sensibilidade da 1ª dosagem: em torno de 80–87%
- Especificidade menor → falsos-positivos.
- Fatores que elevam o TIR: baixo peso ao nascer (< 2.500 g), hipóxia neonatal, infecções, cirurgia cardíaca, circulação extracorpórea e anomalias cromossômicas.

Fluxo da Triagem Neonatal para FC



- A triagem neonatal identifica recém-nascidos com risco da doença, mas não confirma o diagnóstico.
- Duas dosagens de IRT elevadas indicam a necessidade de confirmação pelo teste do suor.

Cobertura da Triagem Neonatal por Estado

Tabela 1. Taxa de cobertura do teste do pezinho por região e unidade da federação, Brasil, 2014 e 2023.

Brasil/Região/ Estado	2014		2023		Δ (%)	APC (%)	IC 95%	β	p-valor	Tendência
	n ¹	(%)	n ¹	(%)						
Norte	157.518	48,97	193.075	68,00	+27,99	1,09	−3,92 – 6,36	0,005	0,636	→
Rondônia	25.750	93,43	21.554	90,14	−3,65	−0,55	−0,79 – (−0,30)	−0,002	0,001	↓
Acre	11.168	65,16	12.304	85,20	+23,52	1,75	−0,37 – 3,91	0,008	0,094	→
Amazonas ²	—	—	52.427	74,48	—	41,83	−1,57 – 104,34	0,152	0,058	→
Roraima	653	5,87	8.431	64,44	+90,89	10,76	−5,01 – 29,14	0,044	0,164	→
Pará	111.828	77,93	90.634	71,91	−8,37	−6,32	−16,32 – 4,89	−0,028	0,817	→
Amapá ³	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tocantins	8.119	32,55	7.725	33,38	+2,49	−0,96	−16,76 – 17,83	−0,004	0,208	→
Nordeste	497.242	59,69	579.435	82,46	+27,62	2,87	1,89 – 3,87	0,012	<0,001	↑
Maranhão	94.195	80,46	81.291	83,67	+3,84	2,64	−1,72 – 7,19	0,011	0,204	→
Piauí	9.338	19,48	36.863	87,54	+77,75	6,77	−5,19 – 20,24	0,028	0,239	→
Ceará	81.166	63,08	92.129	82,95	+23,96	1,68	0,48 – 2,89	0,007	0,012	↑
Rio Grande do Norte	5.826	12,11	23.125	58,69	+79,37	23,99	11,39 – 38,02	0,093	0,002	↑
Paraíba ²	—	—	38.048	73,83	—	37,16	6,79 – 76,17	0,137	0,020	↑
Pernambuco	99.149	69,10	87.083	75,17	+8,08	0,47	−0,02 – 0,96	0,002	0,059	→
Alagoas	32.436	62,55	44.149	94,88	+34,08	3,29	1,11 – 5,52	0,014	0,008	↑
Sergipe ²	—	—	25.248	87,04	—	43,52	14,06 – 80,59	0,157	0,007	↑
Bahia	175.132	85,83	151.499	89,08	+3,64	0,45	0,23 – 0,66	0,002	0,042	↑
Sudeste	992.049	83,86	817.146	84,59	+0,86	0,27	−0,21 – 0,76	0,001	0,234	→
Minas Gerais	239.320	89,59	203.129	86,88	−3,12	−0,48	−0,75 – (−0,19)	−0,002	0,005	↓
Espírito Santo	47.167	83,41	44.520	85,31	+2,23	1,19	−0,27 – 2,67	0,005	0,098	→
Rio de Janeiro	170.902	73,17	140.207	79,63	+8,12	1,70	−1,00 – 4,46	0,007	0,186	→
São Paulo	534.660	85,45	429.290	85,20	−0,30	0,07	−0,34 – 0,47	0,000	0,719	→
Sul	362.952	91,55	335.768	93,92	+2,53	0,41	0,06 – 0,75	0,002	0,026	↑
Paraná	172.461	107,85	244.523	174,94	+38,35	5,65	1,33 – 10,14	0,024	0,016	↑
Santa Catarina ⁴	83.737	89,82	—	—	—	−41,66	−62,81 – (−8,46)	−0,234	0,025	↓
Rio Grande do Sul	106.754	74,49	91.245	75,43	+1,25	0,41	0,06 – 0,75	0,002	0,026	↑
Centro-Oeste	187.382	76,46	186.832	82,62	+7,46	1,56	0,04 – 3,09	0,007	0,045	↑
Mato Grosso do Sul	36.356	82,52	35.056	87,15	+5,31	0,11	−0,42 – 0,65	0,000	0,634	→
Mato Grosso	35.256	62,40	46.419	79,27	+21,28	20,41	−5,59 – 53,58	0,081	0,116	→
Goiás	74.905	75,06	64.366	70,11	−7,06	−0,72	−1,77 – 0,34	−0,003	0,154	→
Distrito Federal	40.865	91,38	40.991	115,31	+20,75	2,33	0,03 – 4,69	0,010	0,048	↑
Brasil	2.197.143	73,75	2.112.256	83,28	+11,45	1,06	0,60 – 1,53	0,005	0,001	↑

Produção ambulatorial aprovada da dosagem de tripsina imunorreativa (IRT) em 1^a amostras de sangue seco informadas no SIA/SUS. ⁽²⁾ Não há registros nesse banco de dados referente ao ano de 2014. ⁽³⁾ Não há registros nesse banco de dados referentes aos anos pesquisados. ⁽⁴⁾ Não há registros nesse banco de dados a partir do ano 2016.
Legenda: (%) Taxa de cobertura; (n) Quantitativo de testes realizados; (Δ) Diferença; (VPA) Variação percentual anual; (IC95%) Intervalos de confiança de 95%; (β) Coeficiente de regressão; (↑) Crescente; (↓) Decrescente e; (→) Estável.

Investigação de fibrose cística pela sintomatologia

A triagem neonatal negativa NÃO exclui a hipótese de fibrose cística.

Sintomas respiratórios

- Sintomas respiratórios persistentes (tosse produtiva crônica, sibilos)
- Pneumonias frequentes
- Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*

Sinais digestivos

- Íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal
- Esteatorreia, insuficiência pancreática
- Déficit de crescimento pondero-estatural

Outros sinais

- Suor salgado
- Baqueteamento digital
- Pólipos nasais
- Azoospermia obstrutiva em homens

03

Teste do Suor

O exame padrão-ouro para a confirmação diagnóstica da fibrose cística

Teste do Suor

- Exame padrão-ouro para o diagnóstico de FC.
- Gratuito pelo SUS até o 2º ano de vida.
- Pode ser quantitativo (confirmatório) ou qualitativo (triagem).
- Mede a concentração de cloreto no suor, estimulado por iontoforese com pilocarpina.

Indicações

- Recém nascidos com triagem neonatal positiva (2 dosagens de IRT elevadas) - IGCo > 36 semanas, 10 - 14 dv e > 2 kg se assintomáticos
- Bebês com sintomas sugestivos de FC (ex: íleo meconial)
- Indivíduos em qualquer idade com sinais e sintomas sugestivos de FC
- Irmãos de pacientes com FC confirmada, quando o diagnóstico não puder ser estabelecido com base em testes genéticos

Como é Feito o Teste do Suor

1. Estimulação

Eletrodos com pilocarpina aplicam corrente elétrica suave (iontoforese) no antebraço ou coxa.



2. Coleta

Duração rigorosa de **30 minutos**.
Quantidade mínima exigida: **Macroduct** $\geq 15 \mu\text{L}$ ou **Gaze/Papel-filtro** $\geq 75 \text{ mg}$.



3. Quantificação

Dosagem de cloreto por titulação, condutividade ou coulometria.

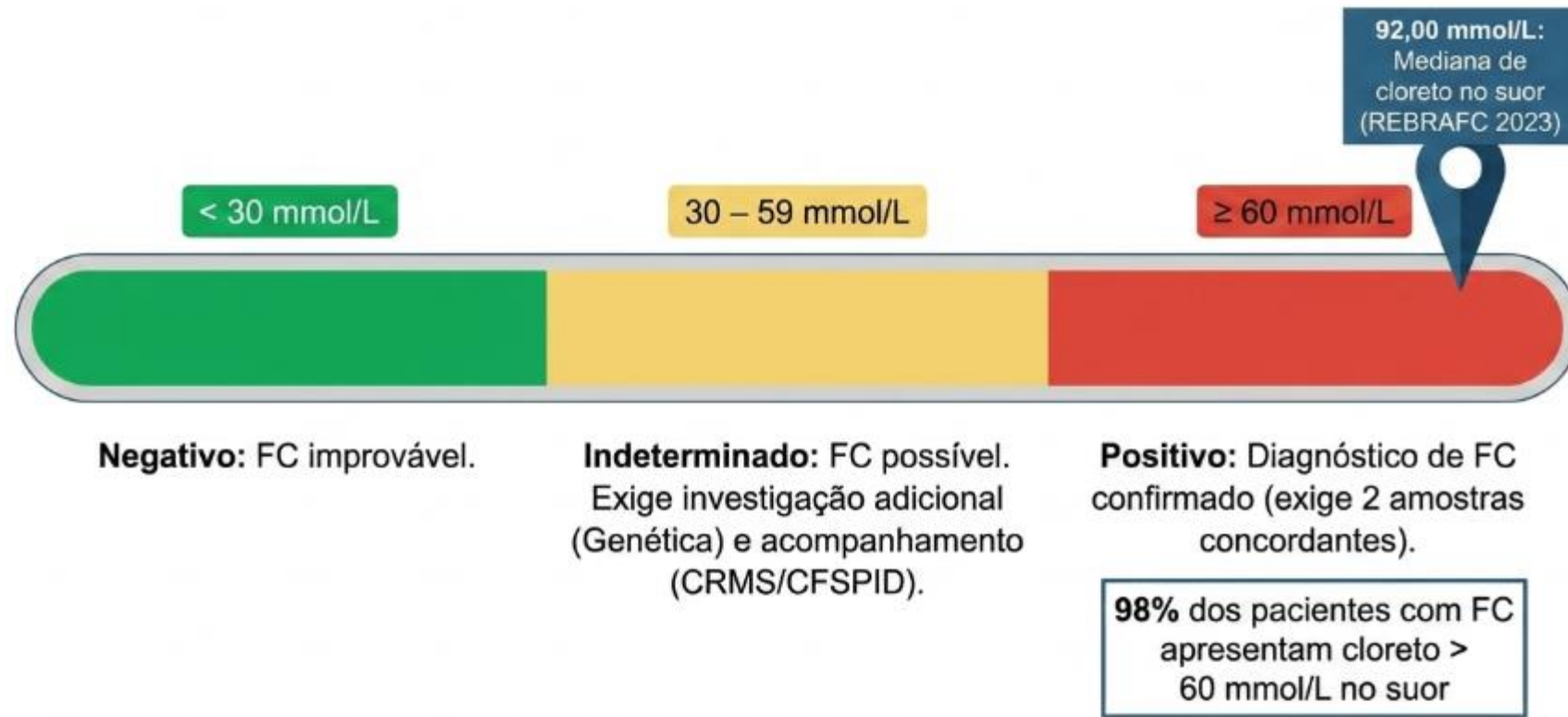


- ❑ Recomenda-se que laboratórios qualificados para a realização do teste do suor tenham controle de qualidade interno e externo e que realizem no mínimo 100 testes/ano. No máximo 5% das amostras com coleta insuficiente

Métodos para Dosagem de Cloreto

Método	Descrição	Observações
Titulometria / colorimetria	Método clássico de Schales & Schales com nitrato de mercúrio; mede a absorção de um comprimento de onda específico.	Depende da experiência do técnico; abandonada em vários países pelo risco de exposição ao mercúrio.
Coulometria (cloridrômetro)	Eletrólise para medir mudanças na resistência à corrente entre eletrodos; a concentração de cloreto equivale à corrente gerada.	Técnica de eleição pelo PCDT; necessita de equipamento cloridrômetro.
Eletrodo de íon seletivo	Converte a atividade de um íon dissolvido em um potencial elétrico, medido por voltímetro.	Analizador automático; baixa sensibilidade; deve ser validado contra métodos clássicos.

Valores de Referência e Interpretação



Fatores que Podem Afetar o Resultado

Falso-positivo

- Questões técnicas (amostra insuficiente, evaporação, contaminação, erro de diluição/calibragem)
- Síndrome de Down
- HIV
- Desnutrição grave e desidratação
- Lesões extensas de pele na área de coleta
- Raramente: hipotireoidismo, pseudo-hipoaldosteronismo, uso de topiramato

Falso-negativo

- Presença de edema
- Uso de mineralocorticoides
- Desnutrição energético-proteica grave
- Erros técnicos de coleta ou diluição

Síntese algoritmo diagnóstico

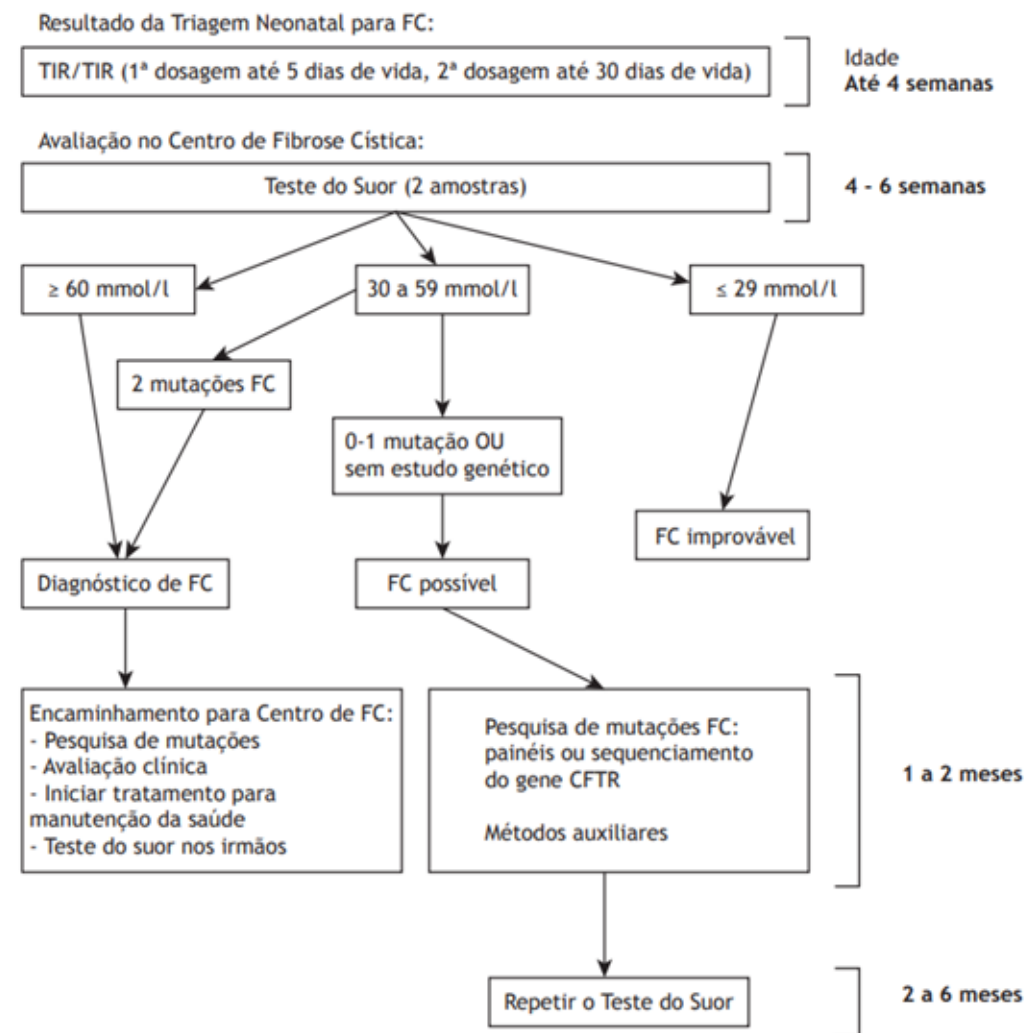


Figura 1. Condução dos casos com triagem neonatal positiva para fibrose cística. FC: fibrose cística; e TIR: tripsinogênio imunorreativo. Adaptado de Farrel et al.⁽²¹⁾

04

Teste Genético

Análise molecular do gene CFTR: confirmação, prognóstico e elegibilidade a moduladores

Análise Molecular do Gene CFTR

- Indicado para todos os indivíduos com teste do suor positivo ou inconclusivo, para confirmação diagnóstica.
- Das mais de 2.000 variantes descritas no CFTR, cerca de 300 são reconhecidamente associadas à FC (bases CFTR2 e Cystic Fibrosis Mutation Database).
- No Brasil, pela heterogeneidade genética da população, o exame de sequenciamento completo do gene CFTR é superior aos painéis de variantes.

Essencial para:

- Confirmar ou afastar o diagnóstico em casos com teste do suor inconclusivo
- Identificar pacientes elegíveis (≥ 6 anos) aos moduladores da proteína CFTR
- Orientar aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal ou pré-implantacional.

Análise Molecular do Gene CFTR

Quadro 2. Benefícios do estudo de mutações no gene *CFTR*.

Benefícios do estudo de mutações no gene <i>CFTR</i>
1. Pacientes com diagnóstico estabelecido de FC: - para indicação de terapia mutação-específica - para determinação de prognóstico (correlação genótipo-fenótipo) 2. Investigação de formas atípicas de FC^a 3. Aconselhamento genético: - Indivíduos assintomáticos e sem histórico familiar de FC, quando o cônjuge tem FC ou é portador assintomático de mutação no gene <i>CFTR</i> (heterozigoto) - Indivíduos assintomáticos quando são parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau de caso de FC na família 4. Diagnóstico pré-natal/pré-implantação de FC: - Em futura gestação ou na gestação atual, em casais que já tem um filho com FC - Em casais heterozigotos se o teste não pode ser feito em um filho com FC - Em embriões de casais heterozigotos - Quando o feto apresentar intestino hiperecogênico, dilatação de alças intestinais, retardo de crescimento ou supercrescimento sugestivo de dissomia uniparental

FC: fibrose cística. ^aFormas atípicas de FC: sintomas compatíveis e níveis intermediários de cloreto no suor.

Análise Molecular do Gene CFTR

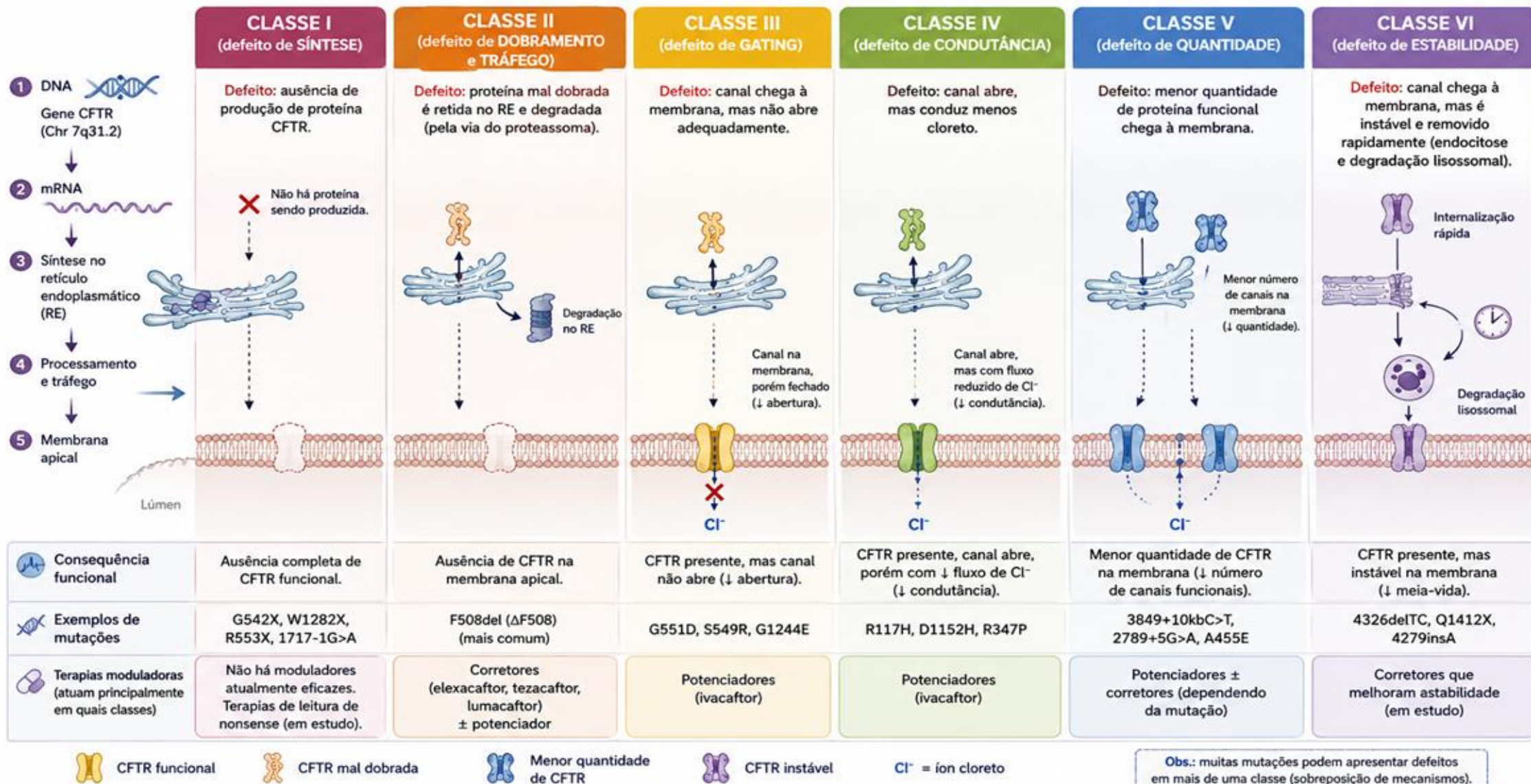
Quadro 3. Análise molecular escalonada para a identificação de mutações no gene *CFTR*.

Mutações	Técnica	Motivo
F508del	PCR convencional ou em tempo real	Maior prevalência
Pesquisa de duas mutações já identificadas na família	PCR sítio dirigida, RFLP, hibridização por <i>reverse dot-blot</i> , ARMS, mini sequenciamento ou técnica similar	Presença na família do caso-índice
Identificação individual de mutações de maior prevalência por painéis direcionados	Sondas de hibridização para PCR em tempo real, <i>arrays</i> e kits de mutações comerciais	Elevada prevalência, necessidade de infraestrutura pequena
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Sequenciamento bidirecional do gene <i>CFTR</i> pelo método analítico de Sanger ou sequenciamento de próxima geração, de todos os éxons e regiões flanqueadoras de éxons/introns do gene <i>CFTR</i> , incluindo as variantes poliT no íntron 8	Identificação de mutações no gene <i>CFTR</i> com menor prevalência
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Análise de grandes rearranjos no gene <i>CFTR</i> , incluindo deleções, inserções e duplicações, por técnicas semiquantitativas, como PCR em tempo real, MLPA ou técnicas fluorescentes quantitativas (PCR multiplex fluorescente)	Identificação de mutações no gene <i>CFTR</i> com menor prevalência

PCR: *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase); RFLP: *restriction fragment length polymorphism*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; e MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*.

As 6 Classes de Mutações do Gene CFTR na Fibrose Cística

Cada classe afeta o canal CFTR em um ponto diferente do seu processamento ou função, resultando em diferentes graus de disfunção.

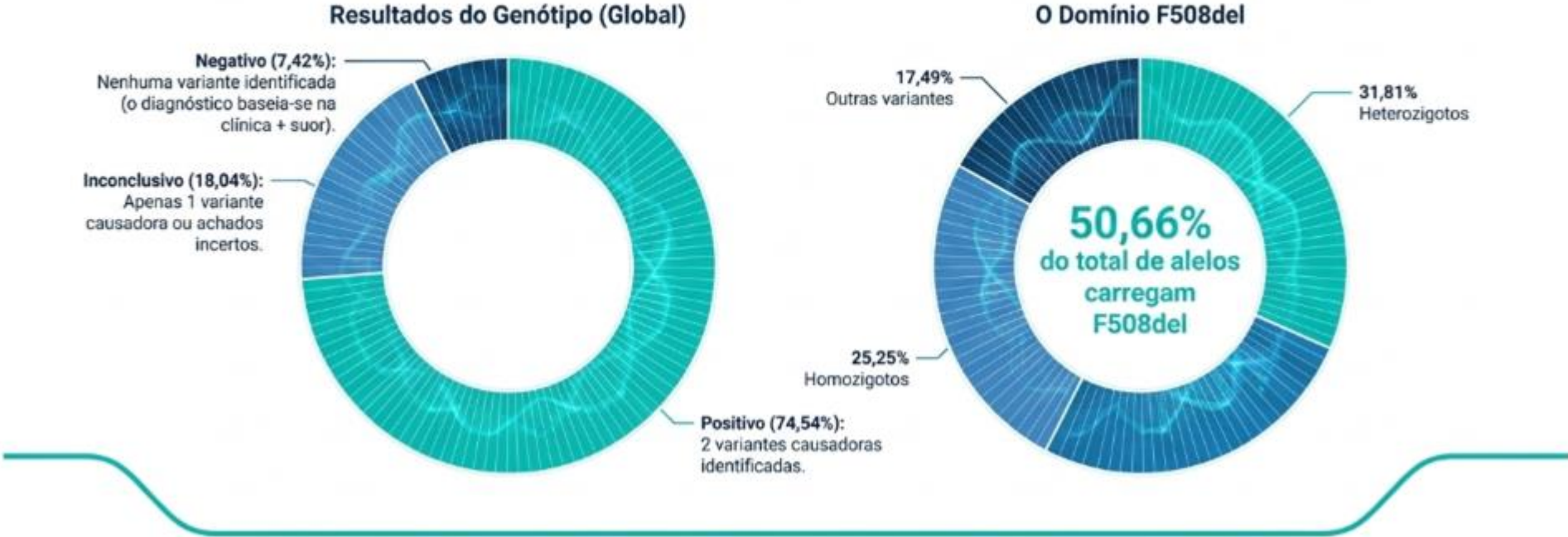


Referências:

1. Fanen P, Wohluter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CFT therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2014;1842(11):2150-2162.
2. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol.* 2020;10:1662.
3. Savant A, Lyman B, Bojanowski C, et al. Cystic Fibrosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 2024.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Types of CFTR Mutations. Disponível em: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cfr-mutations>. Acesso em: 03 mai 2024.
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-2531.

Perfil Genético no Brasil — REBRAFC 2023

88,71% dos pacientes registrados têm pesquisa de genótipo realizada (5.272 indivíduos).



Casos Inconclusivos: CRMS / CFSPID

- Crianças com triagem neonatal positiva e diagnóstico inconclusivo são classificadas como CRMS (síndrome metabólica relacionada ao CFTR) ou CFSPID (triagem positiva com diagnóstico inconclusivo).
- A maioria permanece assintomática, mas parte pode evoluir com manifestações relacionadas à FC → importância do acompanhamento em centro de referência.

Triagem neonatal	Teste do suor	Genotipagem
Positiva	< 30 mmol/L	Duas variantes do CFTR identificadas, sendo apenas uma ou nenhuma classificada como causadora de FC
Positiva	30–59 mmol/L	Identificação de uma ou nenhuma variante causadora de FC

☐ *Aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como CRMS/CFSPID.*

Outros testes para a avaliação da função da CFTR

- Testes da função da CFTR são indicados quando o teste do suor e a análise genética são inconclusivos.
- Esses testes avaliam a função da proteína CFTR através da medida do transporte do cloreto.
- Atualmente, os testes da diferença de potencial nasal e da medida da corrente intestinal são internacionalmente padronizados. Outros testes promissores, como a avaliação da CFTR por evaporimetria e pela diferença de potencial das glândulas sudoríparas, estão sendo estudados

Conclusões

- O diagnóstico de FC combina achados clínicos, triagem neonatal, teste do suor e, quando necessário, teste genético → nenhum pilar isolado é suficiente.
- A triagem neonatal reduz drasticamente o atraso diagnóstico: mediana de 1,77 mês via IRT contra 55,4 meses por via clínica, segundo o REBRAFC 2023.
- O teste do suor segue como padrão-ouro de confirmação (mediana de 92,00 mmol/L no Brasil)
- O teste genético orienta casos limítrofes e define elegibilidade a moduladores da CFTR.
- Íleo meconial e outras apresentações clínicas sugestivas devem motivar investigação mesmo diante de triagem neonatal negativa.
- Persistem desigualdades regionais de cobertura: em 2023, apenas 57,1% dos novos diagnósticos vieram da via neonatal (ante 68,3% em 2020) — reforçando a suspeita clínica ativa.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde/SAES/SECTICS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 5, de 30 de abril de 2024.
- CONITEC. Relatório de Recomendação nº 892 — PCDT de Fibrose Cística. Brasília, março de 2024.
- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) — Relatório Anual 2023. Disponível em: www.gbefc.org.br.
- ATHANAZIO, R.A. et al. Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.
- FARRELL, P.M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*, v. 181, suppl., p. S4-S15, 2017.
- LEONE, C. et al. Teste do suor para diagnóstico de fibrose cística. *Recomendações — Atualizações de Condutas em Pediatria*, v. 73, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL E ERROS INATOS DO METABOLISMO (SBTEIM). Dados de cobertura do PNTN, apresentados na Comissão de Saúde da Câmara dos Deputados, 2023.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Portal de Boas Práticas em Saúde da Criança — Principais Questões sobre Fibrose Cística: como diagnosticar?