

Fibrose Cística

Fisiopatologia e Genética do defeito da CFTR

Giovana Germano Tose – R5 pneumologia pediátrica HJPII

O gene CFTR e a herança autossômica recessiva

1 Localização

- Gene CFTR no cromossomo 7 no locus q31.2;
- Codifica a proteína CFTR, um canal iônico de cloreto e bicarbonato na membrana apical de células epiteliais.

2 Herança autossômica recessiva

- A doença exige variante patogênica em AMBOS os alelos (genótipo bialélico).
- Doença monogênica mais comum e limitante da vida em populações caucasianas

3 Pais portadores (heterozigotos)

- Geralmente assintomáticos;
- Casal de portadores tem 25% de risco de recorrência a cada gestação.

4 Diagnóstico não depende de história familiar

- A maioria dos casos surge em famílias sem histórico prévio conhecido de FC.

CASAL PORTADOR × PORTADOR ($Aa \times Aa$)

AA não afetado	Aa portador
Aa portador	aa afetado (FC)

25% não afetado · 50% portador · 25% afetado (FC)

A cada gestação, o risco é sempre 25% — independente dos filhos anteriores.

O gene CFTR e a herança autossômica recessiva

5 Mais de 2.000 variantes descritas

- Catalogadas na Cystic Fibrosis Mutation Database
- Nem todas com significado funcional totalmente elucidado.

6 F508del é a mais prevalente globalmente

- Deleção de fenilalanina na posição 508: desestabiliza o domínio NBD1 e impede o enovelamento correto da proteína.

A DOENÇA EM NÚMEROS

7q31.2

locus do gene CFTR

1.480

aminoácidos na proteína CFTR

>105.000

pessoas com FC no mundo

~50–60%

dos alelos com F508del (global)

6 classes

de defeito funcional (I–VI)

Diversidade de variantes do gene CFTR

Mais de 2.000 variantes já foram descritas no CFTR, mas poucas concentram a maioria dos casos, e essa concentração muda muito por população.

Missense

Troca de um aminoácido por outro; pode alterar dobramento, estabilidade ou função do canal.

Ex.: G551D, R117H

Nonsense (stop prematuro)

Códon de parada precoce; interrompe a tradução e gera proteína truncada.

Ex.: G542X, R553X, W1282X

Frameshift (inserção/deleção)

Pequenas inserções ou deleções que alteram a fase de leitura do gene.

Ex.: variantes classe Ib

Splice-site

Afetam o processamento do RNA mensageiro, gerando transcritos aberrantes.

Ex.: 3849+10kbC→T, 621+1G→T

Deleção in-frame

Perda de aminoácido(s) sem deslocar a fase de leitura — a mais comum é a F508del.

Ex.: F508del (deleção de Phe508)

Grandes deleções/duplicações

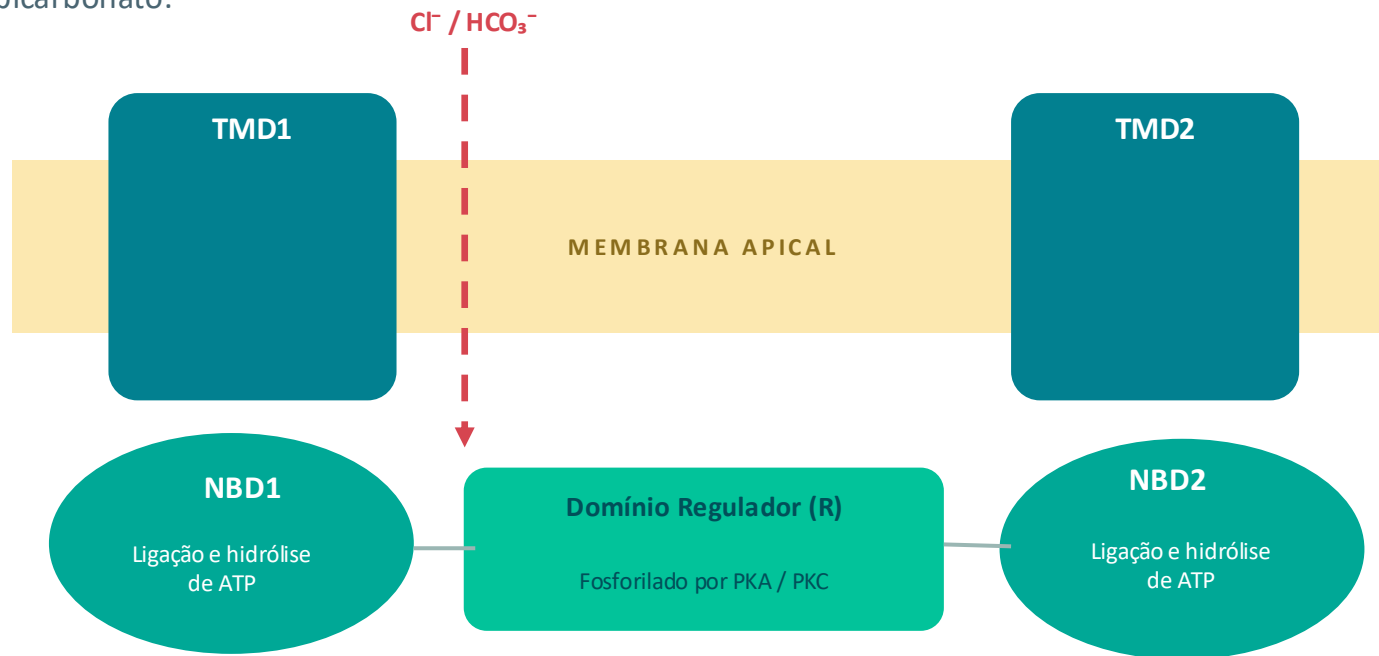
Rearranjos maiores, não detectáveis por sequenciamento convencional.

Ex.: requerem MLPA / array-CGH

Bases de dados de referência: CFTR1 (catálogo de variantes) e CFTR2 (classificação funcional/clínica das variantes conhecidas — cftr2.org).

Estrutura e função da CFTR

A CFTR é uma proteína da família ABC, com 5 domínios que cooperam para abrir o canal de cloreto e bicarbonato.



COMO O CANAL ABRE

- 1 PKA e PKC fosforilam resíduos do domínio R, desestabilizando sua ligação inibitória.
- 2 ATP se liga aos dois domínios NBD, promovendo sua dimerização.
- 3 A dimerização dos NBDs traciona os TMDs, abrindo o poro do canal.
- 4 Cloreto e bicarbonato fluem através do poro formado pelos TMDs.
- 5 A hidrólise do ATP nos NBDs fecha novamente o canal.

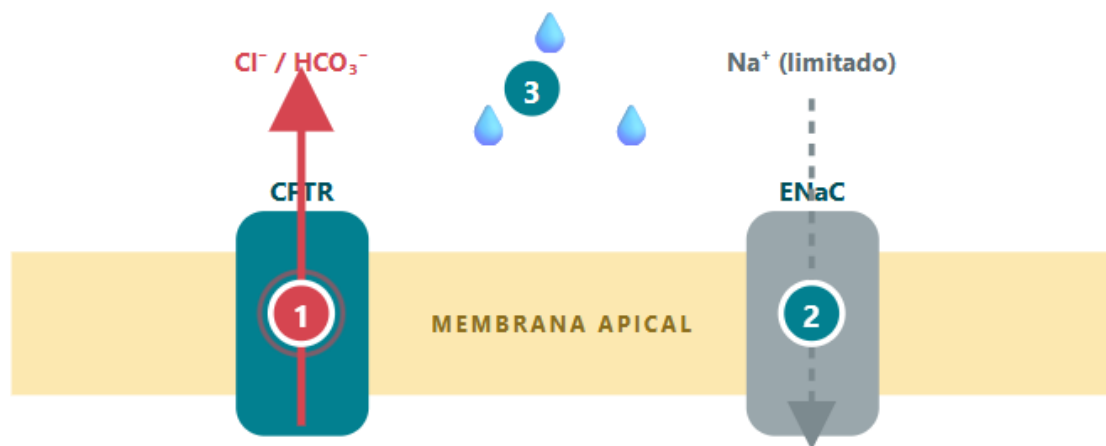
Função de transporte de Íons da CFTR

CONTEXTO DO TECIDO

Vias aéreas / Pâncreas

Glândula sudorípara

LUZ DAS VIAS AÉREAS (mucosa)



CITOPLASMA DA CÉLULA EPITELIAL

💡 O diagrama muda de sentido conforme o contexto: secreção nas vias aéreas × reabsorção no suor

1 Transporte de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$

2 Regulação do ENaC

3 Gradiente osmótico

4 Glândulas sudoríparas

01 • TRANSPORTE IÔNICO

Transporte de Cl^- e secreção de HCO_3^-

A principal função da CFTR é controlar o fluxo de cloreto (Cl^-) para fora da célula, em direção à luz das vias aéreas ou ductos. Além do cloreto, ela também secreta bicarbonato (HCO_3^-), fundamental para regular o pH das superfícies mucosas e garantir proteção contra patógenos.

pH mais baixo (sem HCO_3^- suficiente) reduz a eficácia de peptídeos antimicrobianos nativos da mucosa.

Função de transporte de Íons da CFTR

CONTEXTO DO TECIDO

Vias aéreas / Pâncreas

Glândula sudorípara

1

Transporte de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$

2

Regulação do ENaC

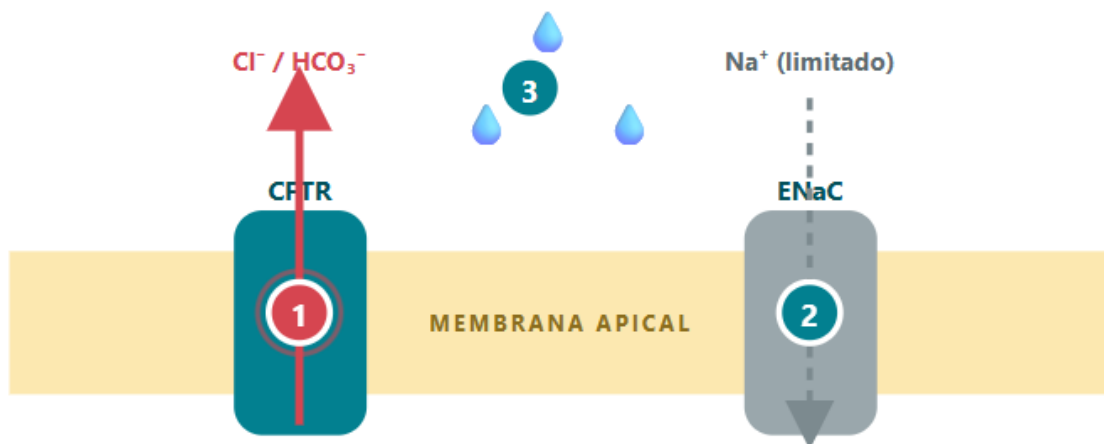
3

Gradiente osmótico

4

Glândulas sudoríparas

LUZ DAS VIAS AÉREAS (mucosa)



CITOPLASMA DA CÉLULA EPITELIAL

💡 O diagrama muda de sentido conforme o contexto: secreção nas vias aéreas × reabsorção no suor

02 • CONTROLE NEGATIVO

Regulação do ENaC (canal de sódio epitelial)

A CFTR não atua apenas como canal, mas também como reguladora. Ela exerce controle negativo sobre o canal de sódio epitelial (ENaC). Em células normais, a CFTR funcional impede a reabsorção excessiva de sódio — o que garante que a água permaneça no meio extracelular, mantendo as secreções (como o muco) hidratadas e com baixa viscosidade.

Sem CFTR funcional, o ENaC fica 'desinibido' e reabsorve sódio (e água) em excesso — o muco fica desidratado.

Função de transporte de Íons da CFTR

CONTEXTO DO TECIDO

Vias aéreas / Pâncreas

Glândula sudorípara

1

Transporte de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$

2

Regulação do ENaC

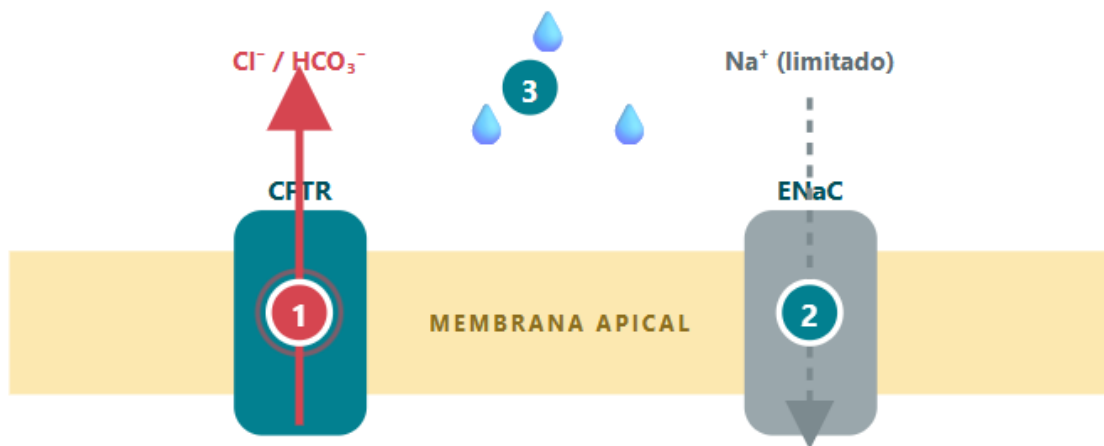
3

Gradiente osmótico

4

Glândulas sudoríparas

LUZ DAS VIAS AÉREAS (mucosa)



CITOPLASMA DA CÉLULA EPITELIAL

💡 O diagrama muda de sentido conforme o contexto: secreção nas vias aéreas × reabsorção no suor

03 • CONSEQUÊNCIA FÍSICA

Gradiente osmótico e hidratação do muco

O funcionamento correto da CFTR cria um gradiente osmótico: ao secretar cloro e regular o sódio, a água 'segue' esses íons por osmose até a superfície do epitélio. Esse processo garante que o muco nos pulmões e nos ductos pancreáticos seja fluido o suficiente para ser transportado e eliminado naturalmente pelo batimento ciliar.

É esse mesmo princípio físico — água seguindo íons — que explica por que a perda de função da CFTR resulta em secreções espessas em múltiplos órgãos.

Função de transporte de Íons da CFTR

CONTEXTO DO TECIDO

Vias aéreas / Pâncreas

Glândula sudorípara

1

Transporte de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$

2

Regulação do ENaC

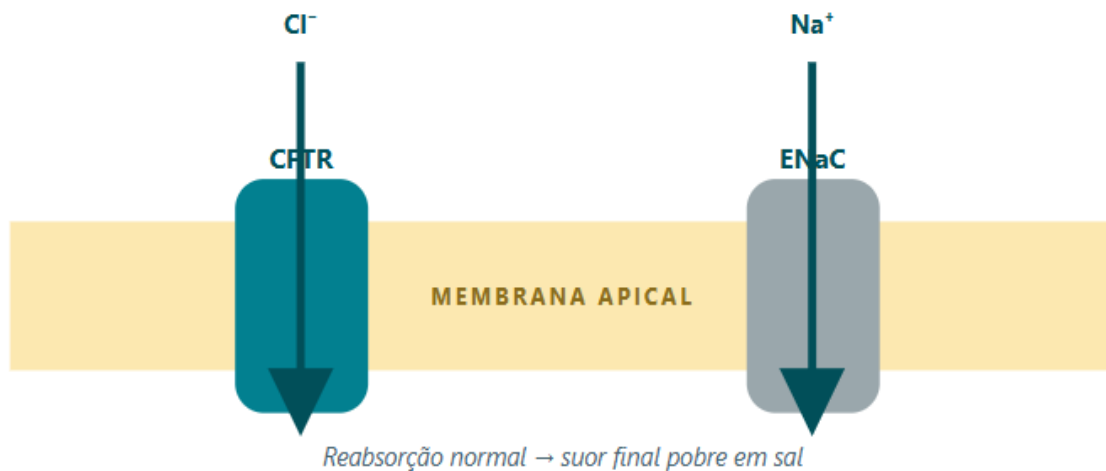
3

Gradiente osmótico

4

Glândulas sudoríparas

LUZ DO DUCTO SUDORÍPARO (suor primário)



4

INTERSTÍCIO / CORRENTE SANGUÍNEA

💡 O diagrama muda de sentido conforme o contexto: secreção nas vias aéreas × reabsorção no suor

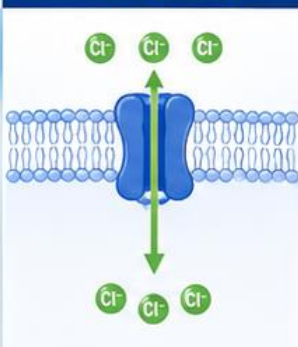
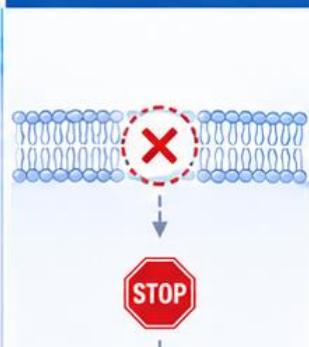
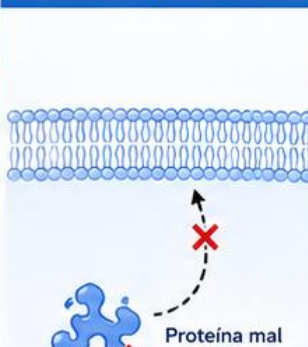
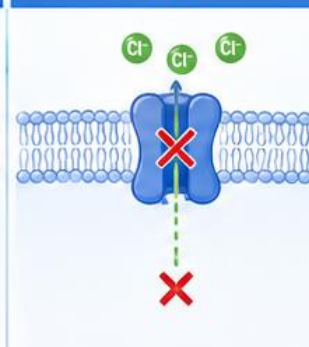
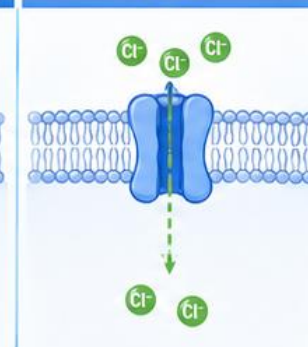
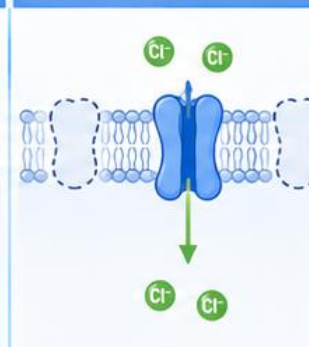
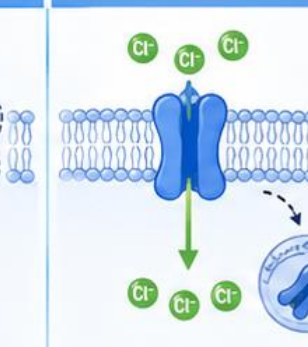
04 • FUNÇÃO INVERSA

Glândulas sudoríparas: reabsorção, não secreção

Nas glândulas sudoríparas, a CFTR atua de forma inversa à dos pulmões: sua função é reabsorver o cloro e o sódio do suor primário enquanto ele passa pelos ductos em direção à pele, devolvendo esses íons ao interstício.

É por isso que, quando a CFTR não funciona, o sal permanece no suor — resultando no sintoma característico do 'suor salgado', base do teste diagnóstico do suor.

Seis classes funcionais de mutação da CFTR

wt-CFTR	I	II	III	IV	V	VI
 Canal funcional Fluxo normal de Cl⁻	 Códon de parada premature / frameshift	 Proteína mal dobrada Retículo endoplasmático Golgi Retida no retículo e não chega à membrana	 Canal presente, mas fechado (defeito de abertura)	 Canal abre, mas fluxo de Cl⁻ reduzido	 Menor quantidade de canais devido à síntese reduzida	 Canal chega, mas é removido/degradado rapidamente
 Tipo de defeito	Sem produção	Sem tráfego	Sem abertura do canal	Condutância reduzida	Síntese reduzida	Instabilidade na membrana
 Exemplos de mutações	G542X, R553X, W1282X	Phe508del (ΔF508)	G551D, S549R, V520F	R117H, R334W	A455E, 3849+10kbC→T	rΔF508 resgatada, Q1412X
 Abordagem terapêutica	Readthrough / terapia gênica (invest.)	Corretores	Potencializadores	Potencializadores / moduladores específicos	Correção do <i>splicing</i> / aumento de expressão	Estabilizadores

Os limites da classificação por classes

● Mutações pleiotrópicas

- A F508del, por exemplo, combina defeitos das classes II (tráfego), III (gating) e VI (instabilidade) simultaneamente, por isso responde melhor a terapias combinadas.

● Variantes ainda não classificadas

- Muitas das >2.000 variantes descritas não têm classe funcional bem definida
- A classificação evolui com novos estudos in vitro.

● Mesma classe, resposta diferente

- Mutações do mesmo grupo podem responder de forma distinta ao mesmo modulador
- A classificação orienta, mas não substitui a resposta clínica observada.

GENES MODIFICADORES

A gravidade pulmonar não depende só do CFTR. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram 5 loci associados à variação na gravidade da doença pulmonar:

chr3q29

chr5p15.3

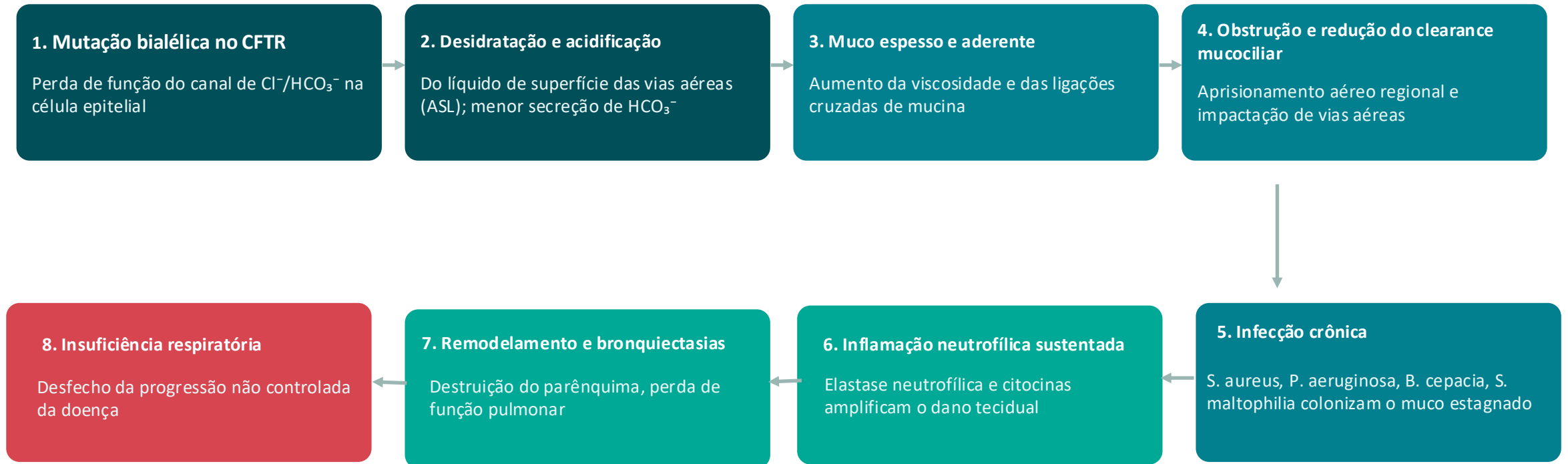
chr6p21.3

chr11p12–p13

chrXq22–q23

O genótipo do CFTR define a doença; os genes modificadores e fatores ambientais moldam sua expressão clínica.

Cascata fisiopatológica pulmonar



Infecção crônica: os patógenos-chave

Staphylococcus aureus

Frequentemente o primeiro colonizador; pode causar infecção aguda ou crônica. Emergência de MRSA associada a pior declínio de função pulmonar.

Pseudomonas aeruginosa

Marco microbiológico da FC; adapta-se ao ambiente pulmonar (biofilme, hipóxia local) e sua cronicidade acelera o declínio da função pulmonar.

Complexo Burkholderia cepacia

Associado a maior risco de deterioração clínica rápida e pior prognóstico em alguns pacientes.

Stenotrophomonas maltophilia

Patógeno emergente, frequentemente multirresistente, relevante em infecções respiratórias crônicas.

Por que a infecção se torna crônica? A hipóxia relativa sob o muco estagnado favorece formação de biofilme, e a *P. aeruginosa* pode diversificar-se geneticamente dentro do próprio pulmão, dificultando a erradicação.

Inflamação neutrofílica sustentada

1

Recrutamento maciço de neutrófilos

A infecção crônica mantém um influxo constante de neutrófilos para a via aérea, muito além do necessário para o clearance bacteriano.

2

Elastase neutrofílica em excesso

Degrada elastina e outras proteínas estruturais da matriz extracelular pulmonar, lesando diretamente o parênquima.

3

Círculo vicioso com o muco

O DNA liberado por neutrófilos que morrem (NETs) aumenta ainda mais a viscosidade do muco, piorando a obstrução.

4

Resposta desproporcional ao estímulo

Mesmo com carga bacteriana semelhante, a resposta inflamatória na FC tende a ser mais intensa e menos eficaz em resolver a infecção.

EFEITO CUMULATIVO

Muco espesso

→ obstrução

→ infecção

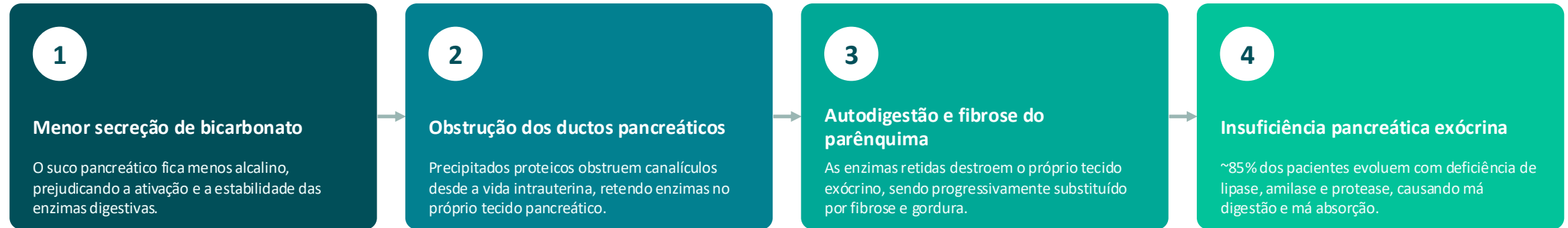
→ inflamação

→ mais muco/dano

Este ciclo, se não interrompido, culmina em remodelamento irreversível: bronquiectasias e perda progressiva e permanente de função pulmonar.

Fisiopatologia pancreática e gastrointestinal

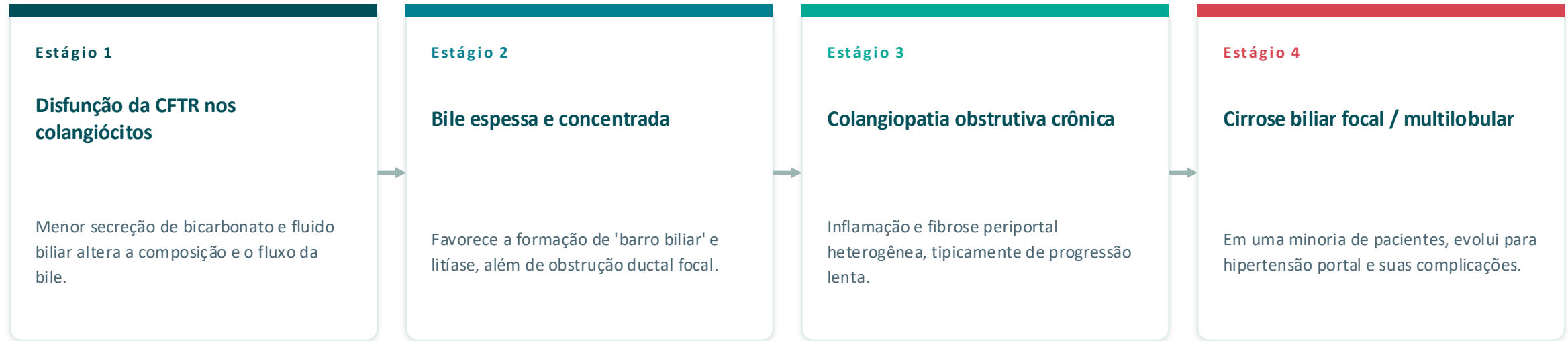
O mesmo defeito no canal CFTR afeta a secreção exócrina em outros órgãos — o pâncreas é um dos mais precocemente acometidos.



Consequências clínicas diretas:

- Esteatorreia — fezes volumosas, gordurosas e de odor característico
- Má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e desnutrição energético-proteica
- Risco de diabetes relacionado à FC com a destruição progressiva também da função endócrina (~20% adolescentes, ~40% adultos)
- Íleo meconial (15–20% dos casos) como manifestação intestinal precoce do muco espesso

Fisiopatologia hepatobiliar



Na maioria dos pacientes, o quadro é assintomático ou oligossintomático — mas mesmo silenciosa, a doença hepática impacta negativamente a nutrição, a função respiratória e a sobrevida geral. Diagnóstico precoce e vigilância nutricional são as principais condutas.

Outros sistemas acometidos

Glândulas sudoríparas

O canal CFTR normalmente reabsorve Cl^- (e secundariamente Na^+) no ducto sudoríparo. Na FC, essa reabsorção falha e o suor sai anormalmente salgado — base fisiológica do teste do suor diagnóstico.

Cloro no suor > 60 mmol/L

Sistema reprodutivo

Nos homens, obstrução/ausência dos ductos deferentes por processo análogo ao pancreático (obstrução por secreções espessas) causa azoospermia obstrutiva. Nas mulheres, o muco cervical mais espesso reduz a fertilidade.

~98% dos homens inférteis

Sistema ósseo

Múltiplos fatores contribuem: má absorção de vitamina D e cálcio, inflamação sistêmica crônica, menor atividade física e uso de corticoides — resultando em menor densidade mineral óssea.

Rastreio a partir de 8–10 anos

Heterogeneidade genética no Brasil

No Brasil, o perfil de variantes do CFTR difere do observado em populações europeias e norte-americanas — reflexo da miscigenação populacional.

- As 5 variantes mais comuns no mundo (F508del, G542X, N1303K, G551D, R553X) explicam apenas ~56% dos casos brasileiros.
- A frequência de F508del varia de ~50% em São Paulo a ~8% na Bahia — grande variabilidade regional.
- Painéis de mutações (conjuntos fixos de variantes) não são recomendados no Brasil: a análise molecular completa do gene CFTR é o exame de escolha.
- Triagem neonatal (tripsinogênio imunorreativo) seguida de teste do suor e análise genética confirma o diagnóstico e orienta a elegibilidade para moduladores.

REBRAFC — REGISTRO BRASILEIRO

~6.100

pacientes cadastrados

~300/ano

novos diagnósticos

68%

concentrados nas regiões Sul/Sudeste

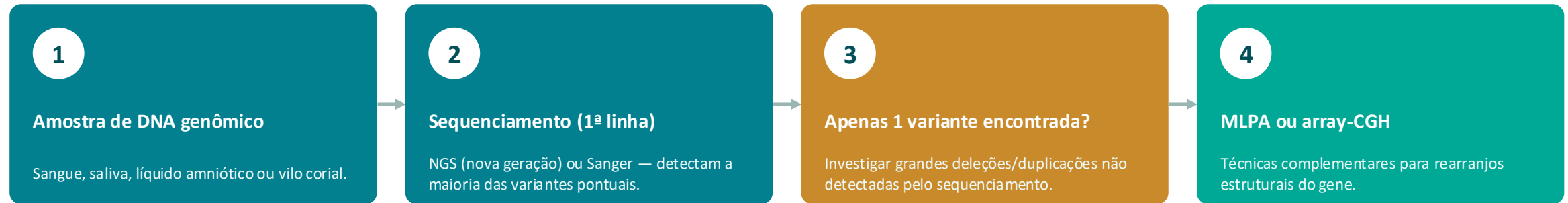
10 anos

idade mediana no diagnóstico

50%

F508del/F508del + F508del/outra

Métodos de teste genético do CFTR



⚠ Painéis de mutações fixas (conjuntos pré-definidos de variantes comuns) NÃO são recomendados no Brasil.

Dada a heterogeneidade alélica brasileira, esses painéis deixam de detectar variantes relevantes fora das 'top 5' mundiais — a análise molecular completa do gene CFTR é o exame de escolha.

Importância clínica do teste genético:

- Confirma ou descarta o diagnóstico em teste do suor inconclusivo
- Identifica pacientes elegíveis (≥ 6 anos) para moduladores da CFTR
- Fundamenta aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal/pré-implantação

Site Para Avaliar Mutações



O CFTR2 foi atualizado pela última vez em 30 de janeiro de 2026.
Clique [aqui](#) para obter informações sobre a atualização.

Em colaboração com:



Perguntas e Respostas sobre Genética da Fibrose Cística

Histórico da lista de variantes

Recursos

Dicas de uso do site

Digite a primeira variante



Segunda variante (opcional)



Enviar

Dicas de uso do site

Bem-vindo

Os tutoriais em vídeo abaixo fornecem informações sobre: 1) os tipos de materiais que podem ser encontrados neste site; e 2) como pesquisar no site informações sobre variantes específicas do gene CFTR, o gene que causa a fibrose cística, e/ou combinações específicas de variantes do gene CFTR.

Para cada variante ou combinação de variantes (genótipo) incluída no banco de dados, o site fornecerá informações sobre:

- Se a variante causa fibrose cística quando combinada com outra variante causadora de FC ou se o genótipo causa fibrose cística, e
- Informações sobre o cloreto no suor, função pulmonar, estado do pâncreas e taxas de infecção por *Pseudomonas* em pacientes no banco de dados CFTR2 com essa variante ou genótipo.

As informações no site do CFTR2 estão sendo atualizadas à medida que novas análises são concluídas. As informações clínicas mais recentes e os resultados dos testes funcionais estão disponíveis nas páginas individuais de cada variante ou genótipo. Para obter uma lista completa das variantes do CFTR2 e suas caracterizações, visite [o Histórico da Lista de Variantes do CFTR2](#).

Moduladores da CFTR por classe de mutação

PERFIL GENÉTICO

OBJETIVO TERAPÊUTICO

MODULADOR INDICADO



Classes I / Ib

Restaurar a síntese da proteína

Agentes read-through (investigacional)



Classe II (ex.: F508del)

Corrigir o enovelamento e tráfego

Corretores — elexacaftor, tezacaftor



Classes III / IV / V

Aumentar a abertura do canal (gating)

Potencializador — ivacaftor



F508del (≥ 1 alelo, ≥ 6 anos)

Corrigir + potencializar simultaneamente

Terapia tripla — elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

No SUS, a terapia tripla (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) e o ivacaftor isolado são incorporados conforme mutação e idade — ver critérios de inclusão do PCDT vigente.

Aconselhamento genético

Processo de comunicação que ajuda o paciente e a família a compreender o diagnóstico, a hereditariedade e as opções disponíveis — idealmente conduzido por equipe multidisciplinar com geneticista clínico.

Ao diagnóstico

Explicar herança autossômica recessiva, risco de recorrência (25% por gestação) e o significado do genótipo identificado.

Para os pais / familiares

Oferecer teste de portador a irmãos e outros familiares em idade reprodutiva, quando desejado.

Planejamento reprodutivo

Discutir diagnóstico pré-natal (vilo corial, líquido amniótico) e diagnóstico genético pré-implantação para casais com histórico de FC.

Casos leves ou atípicos

Fundamental na investigação de quadros de menor gravidade e nos casos CRMS/CFSPID, onde a incerteza é maior.

Referências

- **BRASIL. Ministério da Saúde.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas:** fibrose cística: relatório de recomendação. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.
- **GUIMARÃES, Elizabet Vilar (org.). Fibrose cística:** protocolo clínico dos centros de referência do Estado de Minas Gerais. Belo Horizonte: Secretaria de Saúde de Minas Gerais, 2008. 116 p.
- **LOPES-PACHECO, Miquéias.** CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 7, art. 275, 5 set. 2016. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275

CUIDADOS QUE
TRANSFORMAM
VIDAS



FISIOTERAPIA
RESPIRATÓRIA



INALOTERAPIA



ALIMENTAÇÃO
ADEQUADA



MEDICAÇÃO



ACOMPANHAMENTO
MULTIDISCIPLINAR

Hospital Infantil João Paulo II

RESPIRE
FUNDO,
VOCÊ É
FORTE!

FIBROSE CÍSTICA

CUIDAR HOJE PARA
VIVER MELHOR AMANHÃ



Pequenos cuidados
todos os dias
grandes conquistas
sempre! ❤️

FIBROSE
CÍSTICA

GUIA DA
FAMÍLIA