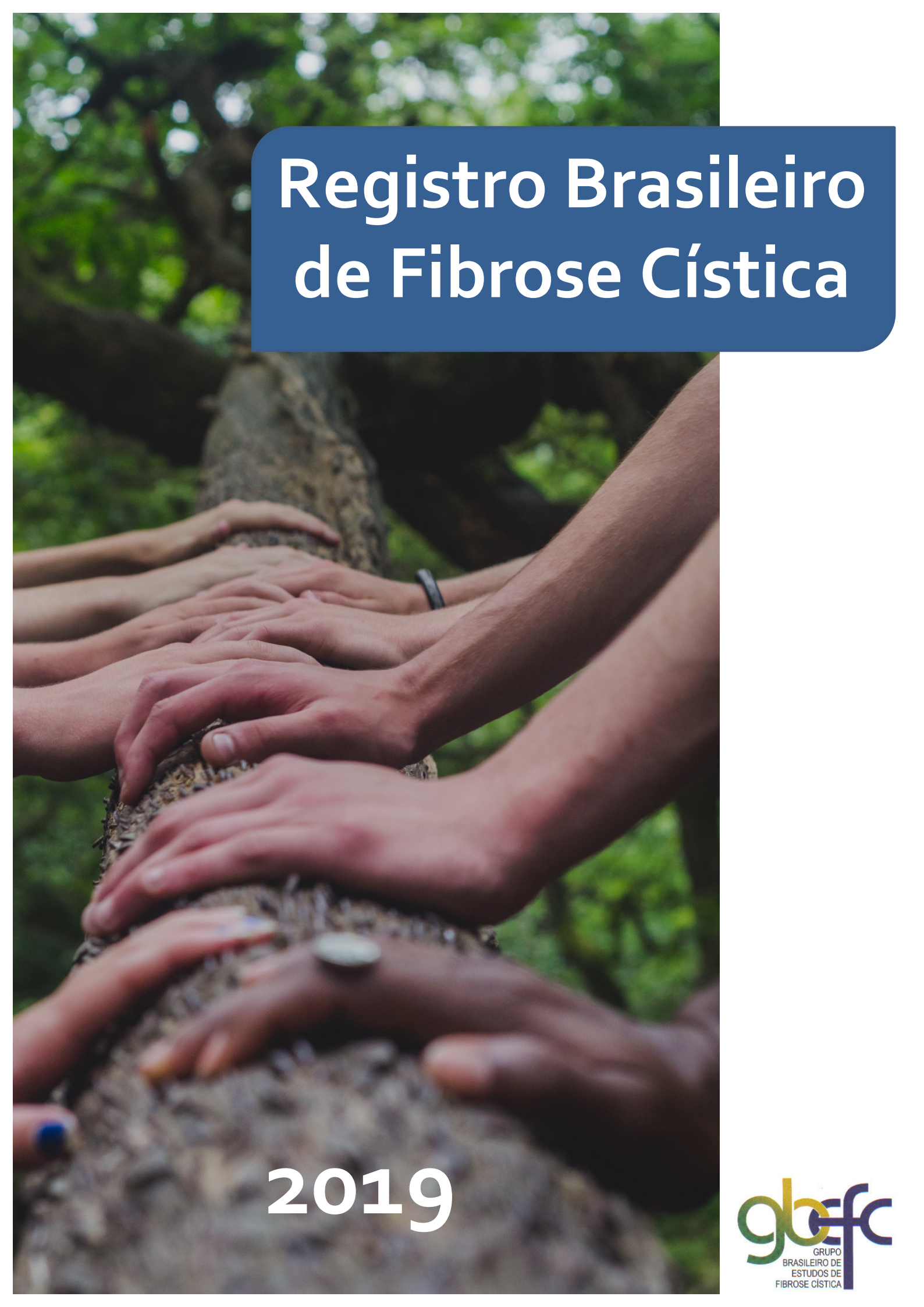




Registro Brasileiro de Fibrose Cística

2019

REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA – REBRAFC

RELATÓRIO ANUAL DE 2019

A todas as pessoas interessadas na fibrose cística,

O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) contém dados demográficos, de diagnóstico e do tratamento de indivíduos com fibrose cística (FC) do Brasil, com o objetivo de melhorar a atenção à doença em nosso país. Esta iniciativa segue com a participação crescente de colegas e cada vez mais Centros atuando no país.

Vivemos momentos difíceis da pandemia do Covid-19 nos anos de 2020-2021, e isso comprometeu não apenas a realização do presente relatório, como a inserção dos casos de seguimento do ano 2019. No próximo relatório já haverá coleta dados sobre a ocorrência de Covid-19 entre os indivíduos brasileiros com FC, durante a inserção dos dados do ano de 2020. Procuramos, durante o ano de 2020, capturar informações em tempo real sobre esses casos pelo país, mas de forma análoga à observada em outros países, poucos casos foram reportados.

Ainda há muito a se fazer pelos indivíduos brasileiros, que sofrem com a falta de acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos em várias regiões do país. A continuidade e solidez do REBRAFC é de grande importância neste cenário, pois representa o principal recurso documentado da real situação dos indivíduos brasileiros, e sua evolução ao longo dos anos demonstra, portanto, como a FC está sendo diagnosticada e tratada no país. Uma atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fibrose Cística do Ministério da Saúde foi desenvolvida e está em vias finais de publicação – outra iniciativa que sofreu atraso decorrente da pandemia do Covid-19. Um protocolo muito mais abrangente e detalhado foi redigido, contendo um número muito mais amplo de aspectos do diagnóstico e tratamento da doença, e incluindo um medicamento que atua na causa e não apenas nas consequências da FC – o primeiro modulador da proteína CFTR aprovado no país, o medicamento Ivacaftor.

Seguimos acreditando que o REBRAFC pode contribuir para mudanças na agenda do poder público, resultando numa melhor assistência à saúde dos indivíduos com FC no país.

Sobre a Fibrose Cística e o GBEFC:

A fibrose cística (FC) é uma doença de herança autossômica recessiva com acometimento multissistêmico (sistemas respiratório, digestório, hepático e genitourinário). Trata-se de uma doença complexa, de caráter progressivo e potencialmente letal. A FC ainda pouco conhecida em nosso país, apesar da existência de alguns Centros e profissionais dedicados a estudá-la e a cuidar dos indivíduos há muitos anos. O tratamento é também complexo e envolve medicamentos de alto custo, alguns deles custeados pelo Ministério da Saúde e outros pelas Secretarias Estaduais de Saúde, de tal modo que o acesso aos medicamentos não é uniforme no país.

O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) é uma organização sem fins lucrativos composta por profissionais de saúde atuantes na área, criada em 05 de novembro de 2003. Entre as atividades do GBEFC, podemos citar a divulgação de pesquisas, treinamento de pessoal e auxílio na implantação de Centros de tratamento da FC no país, realização de Congressos nacionais sobre a doença e atuação junto ao Ministério da Saúde para a definição de um protocolo nacional de atenção à FC.

O GBEFC mantém um site de internet (www.gbefc.org.br) que disponibiliza diversas informações sobre a fibrose cística. O presente Relatório e os Relatórios anteriores estão disponíveis para download gratuito neste site nas versões das línguas portuguesa e inglesa.

COMITÊ EXECUTIVO DO REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA:

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

- Coordenador executivo do REBRAFC
- Médico Assistente da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança - HCFMUSP
- Pesquisador do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP

Francisco José Caldeira Reis

- Ex-presidente do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
- Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG
- Pneumologista Pediátrico pelo Serviço do Prof. Victor Chernick - University of Manitoba - Children's Hospital of Winnipeg – Manitoba – Canadá.
- Assessor do Hospital Infantil João Paulo II - Rede FHEMIG - Belo Horizonte, MG

Paulo José Cauduro Maróstica

- Professor Titular, Departamento de Pediatria - UFRGS
- Professor do PPG em Saúde da Criança e do Adolescente - UFRGS
- Chefe da Unidade de Pneumologia Infantil e Coordenador da Área Infantil - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

Rodrigo Abensur Athanazio

- Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP
- Professor do Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Pneumologia da FMUSP
- Diretor do GBEFC – Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística
- Diretor da SPPT – Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Neiva Damaceno

- Professora Assistente do Grupo de Pneumologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
- Ex-Presidente do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC)

Edna Lucia Souza

- Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia
- Coordenadora do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Adilson Yuuji Hira

- Engenheiro
- Laboratório de Sistemas Integráveis da Escola Politécnica da USP

Angela Tavares Paes

- Estatística - Universidade Federal do Estado de São Paulo – UNIFESP
- Doutorado pelo Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP)
- Professora Assistente do curso de Medicina da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein (FICSAE)

1. INTRODUÇÃO

Este relatório descreve dados do REBRAFC, que contém aspectos demográficos, de diagnóstico e de tratamento de indivíduos com fibrose cística do Brasil. São apresentados as informações incluídas na plataforma até o dia 31/12/2019. Na ocasião da extração dos dados para análise, havia **5.773** indivíduos registrados, dos quais, **5.405** (93,6%) tinham algum dado de seguimento.

O número de registros e de seguimentos vem crescendo anualmente conforme mostra a Figura 1. Em 2019, foram observados 356 registros novos, mas o número anual de seguimentos não subiu na mesma proporção que os registros.

Mais de 80% dos indivíduos têm pelo menos 2 anos de seguimento, 66,9% deles têm pelo menos três anos de seguimento, e 46,0% têm 5 anos ou mais de seguimento (Tabela 1). Esses dados deixam clara a contínua atualização do banco de dados da REBRAFC quanto ao acompanhamento dos casos registrados.

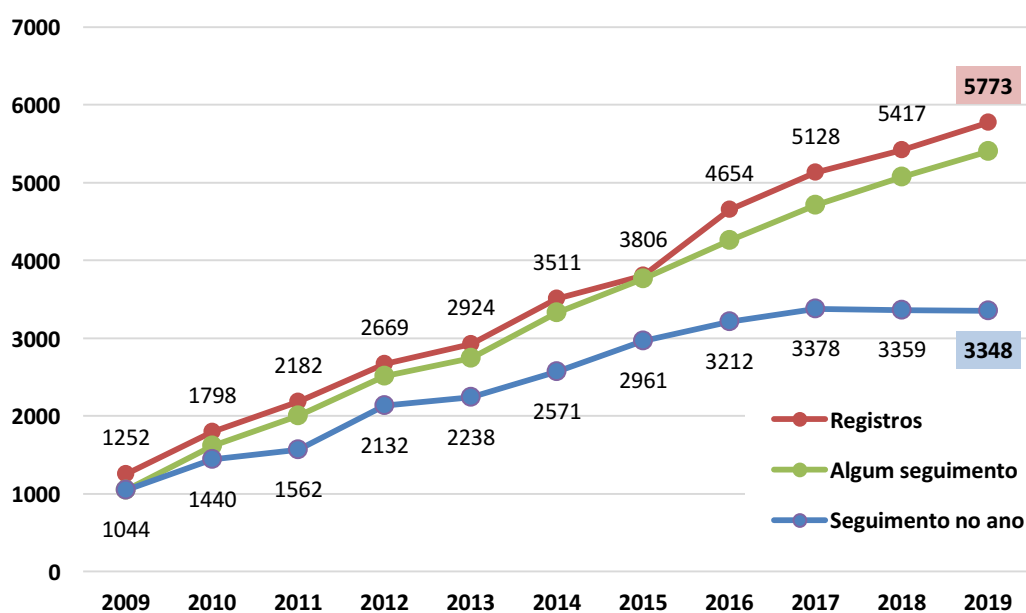


Figura 1. Evolução do número de registros e seguimentos entre 2009 e 2019.

Tabela 1: Distribuição dos indivíduos quanto ao tempo de seguimento.

Tempo de seguimento	N	Frequência (%)
1 ano	739	12,8
2 anos	801	13,9
3 anos	656	11,4
4 anos	554	9,6
5 anos	555	9,6
6 anos	523	9,1
7 anos	366	6,3
8 anos	392	6,8
9 anos	279	4,8
10 anos	291	5,0
11 anos	249	4,3
Sem Seguimento	368	6,4
Total	5.773	100,0

Para a descrição dos dados pessoais e de diagnóstico foram considerados todos os indivíduos registrados (n= 5.773). Para a análise dos dados de seguimento, foram considerados apenas os **dados do ano de seguimento de 2019**, totalizando **3.348** indivíduos.

2. DADOS DEMOGRÁFICOS

Do total 5.773 indivíduos, 14 eram estrangeiros (Conforme Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos indivíduos segundo País de nascimento.

País	N
BRASIL	5.759
ESTADOS UNIDOS	3
AUSTRIA	2
PORTUGAL	2
CHILE	1
ESPANHA	1
LIBANO	1
PARAGUAI	1
SUIÇA	1
URUGUAI	1
VENEZUELA	1

n=número de indivíduos.

Tabela 3: Distribuição dos indivíduos segundo Estado de nascimento.

Estado	N	%
SÃO PAULO	1.444	25,1
MINAS GERAIS	674	11,7
RIO GRANDE DO SUL	594	10,3
BAHIA	461	8,0
RIO DE JANEIRO	430	7,5
PARANÁ	373	6,5
SANTA CATARINA	308	5,3
CEARÁ	166	2,9
ESPÍRITO SANTO	144	2,5
PARÁ	144	2,5
GOIÁS	143	2,5
PERNAMBUCO	131	2,3
DISTRITO FEDERAL	92	1,6
MATO GROSSO DO SUL	70	1,2
MATO GROSSO	54	0,9
SERGIPE	47	0,8
PIAUÍ	44	0,8
ALAGOAS	42	0,7
RIO GRANDE DO NORTE	42	0,7
MARANHÃO	38	0,7
PARAÍBA	33	0,6
AMAZONAS	18	0,3
TOCANTINS	18	0,3
AMAPÁ	10	0,2
RONDÔNIA	10	0,2
ACRE	9	0,2
RORAIMA	3	0,1
SEM INFORMAÇÃO	217	3,8
ESTRANGEIROS	14	0,002

n=número de indivíduos.

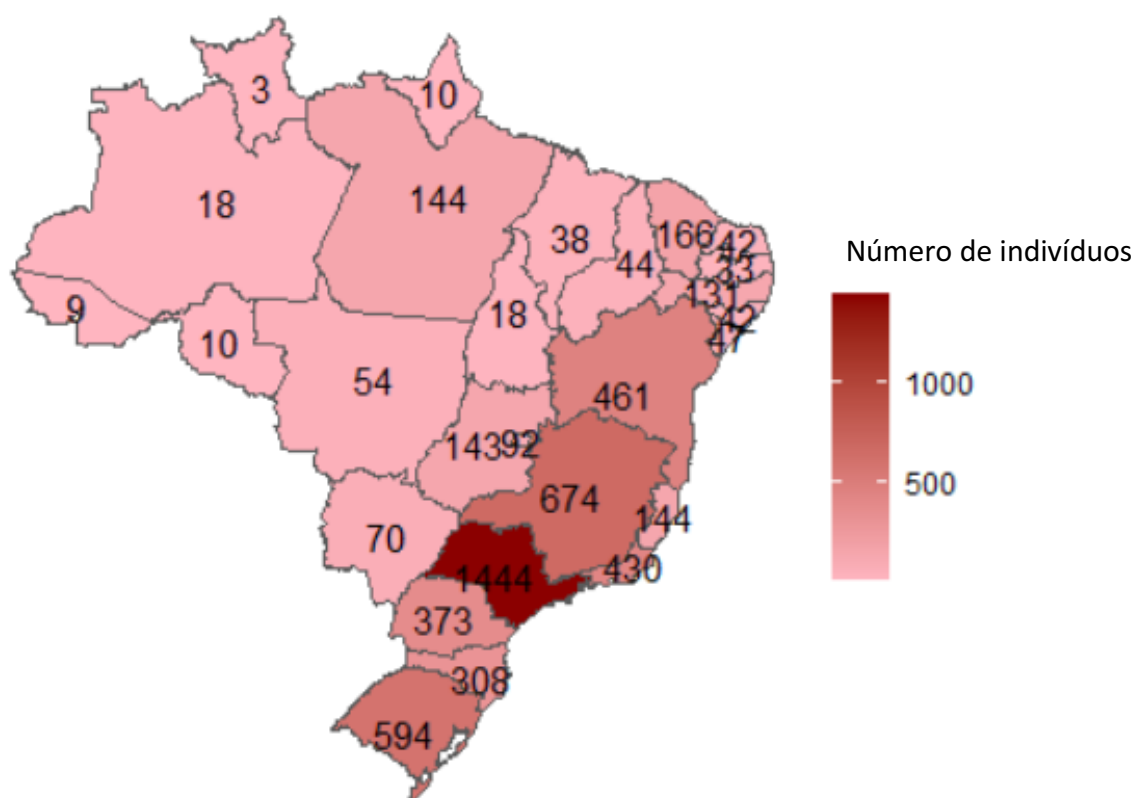


Figura 2: Distribuição dos indivíduos, segundo Estado de nascimento.

Tabela 4. Distribuição dos indivíduos segundo Região de nascimento.

Região	N	%
SUDESTE	2.692	46,6
SUL	1.275	22,09
NORDESTE	1.004	17,39
CENTRO-OESTE	359	6,22
NORTE	212	3,67
SEM INFORMAÇÃO	217	3,76
ESTRANGEIROS	14	0,002

n=número de indivíduos.

Tabela 5:Distribuição dos indivíduos, segundo Estado onde se situa seu Centro de Atendimento.

Estado do centro de atendimento	N	%
SÃO PAULO	1.561	27,0
MINAS GERAIS	710	12,3
RIO GRANDE DO SUL	661	11,4
PARANÁ	458	7,9
BAHIA	452	7,8
RIO DE JANEIRO	420	7,3
SANTA CATARINA	280	4,9
CEARÁ	168	2,9
ESPÍRITO SANTO	157	2,7
PARÁ	153	2,7
DISTRITO FEDERAL	147	2,5
GOIÁS	147	2,5
PERNAMBUCO	134	2,3
MATO GROSSO DO SUL	68	1,2
SERGIPE	43	0,7
ALAGOAS	42	0,7
RIO GRANDE DO NORTE	41	0,7
MATO GROSSO	39	0,7
PIAUÍ	37	0,6
MARANHÃO	26	0,5
PARAÍBA	23	0,4
AMAZONAS	6	0,1

n=número de indivíduos.

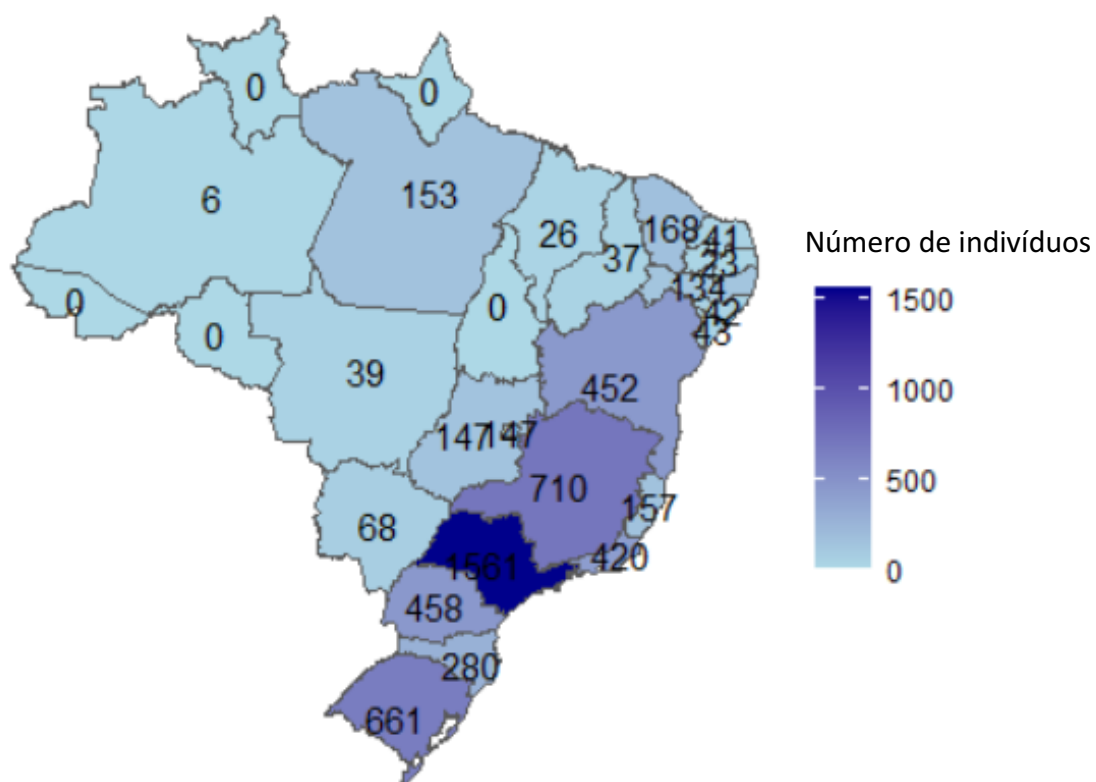


Figura 3: Distribuição dos indivíduos segundo Estado onde se situa seu Centro de Atendimento.

Tabela 6: Distribuição dos indivíduos quanto ao sexo biológico.

Sexo	N	%
MASCULINO	2.981	51,64
FEMININO	2.792	48,36

n=número de indivíduos.

Tabela 7: Distribuição dos indivíduos quanto a cor/raça.

Cor ou Raça	N	%
BRANCO	3.991	69.13
PARDA	1.399	24.23
PRETA	359	6.22
AMARELA	18	0.31
INDIGENA	6	0.10

n=número de indivíduos.

OBS: esse dado é determinado pelo médico responsável pelo preenchimento da informação.

Cálculos de idade atual:

Neste relatório, a idade atual foi calculada com base na última antropometria ou espirometria realizada no ano de referência (2019). Portanto, para as análises que incluem a idade atual, foram considerados apenas indivíduos com seguimento no ano de 2019 e com uma data válida de antropometria ou espirometria.

Tabela 8: Medidas descritivas da idade dos indivíduos (idade na data de realização da espirometria ou antropometria de 2019).

Idade (em anos)	
Média (desvio padrão)	13,59 (11,49)
Mediana (p25-p75)	10,67 (5,28 – 18,58)
Indivíduos que foram à óbito	60
Indivíduos sem espirometria nem antropometria	57
Indivíduos sem seguimento	2.425
Total de indivíduos com informação de idade	3.231

p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

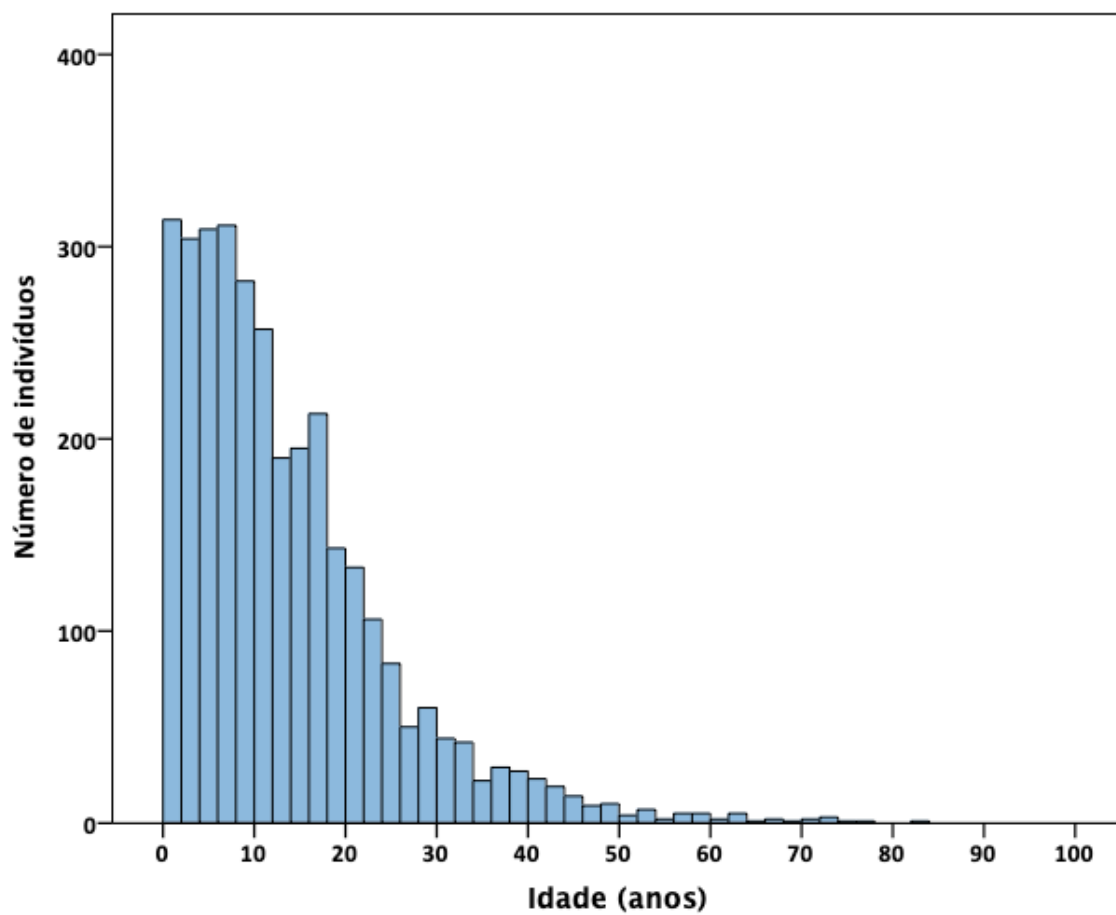


Figura 4: Distribuição da idade dos indivíduos (idade na data de realização da espirometria ou antropometria de 2019), $n = 3.231$.

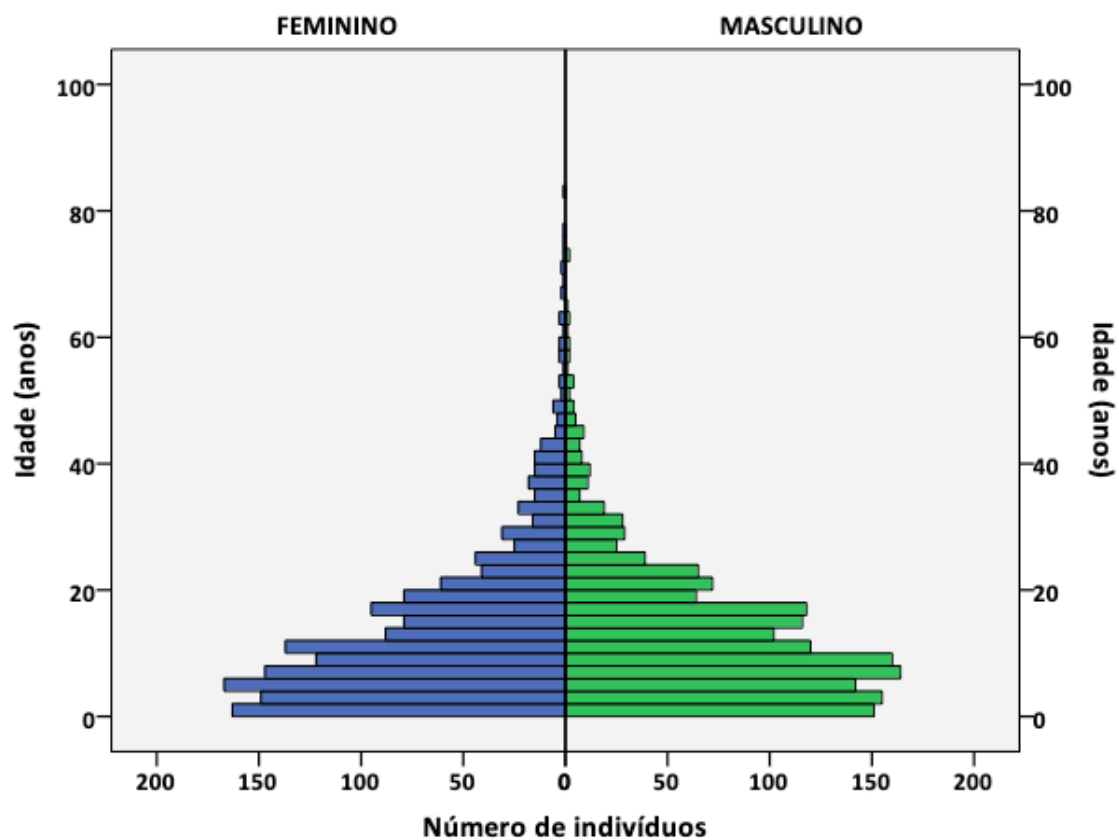


Figura 5: Pirâmide de distribuição etária dos indivíduos por sexo, em relação à idade atual (idade na data de realização da espirometria/antropometria de 2019), n= 3.231.

Tabela 9: Distribuição da faixa etária dos indivíduos (idade na data de realização da espirometria ou antropometria de 2019), n= 3.231.

Faixa etária	N	%
≤ 05 anos	927	28,69
> 05 e ≤ 10 anos	737	22,81
> 10 e ≤ 15 anos	498	15,41
> 15 e ≤ 20 anos	426	13,18
> 20 e ≤ 25 anos	252	7,80
> 25 e ≤ 30 anos	130	4,02
> 30 e ≤ 35 anos	88	2,72
> 35 e ≤ 40 anos	69	2,14
> 40 e ≤ 45 anos	43	1,33
> 45 e ≤ 50 anos	20	0,62
> 50 anos	41	1,27

n=número de indivíduos.

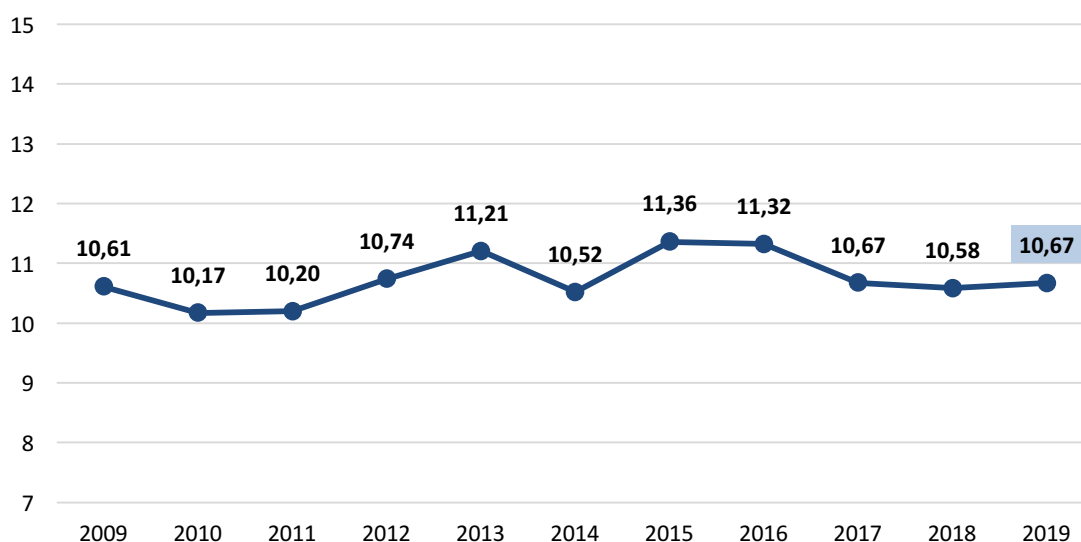


Figura 6: Evolução da idade atual no período de 2009 a 2019. Valores em medianas.

Tabela 10: Distribuição da faixa etária pediátrica-adulta dos indivíduos (idade na data de realização da espirometria ou antropometria de 2019).

Faixa etária pediátrica / adulta	N	%
Menor de 18 anos	2.375	73,51
18 anos ou mais	856	26,49

n=número de indivíduos.

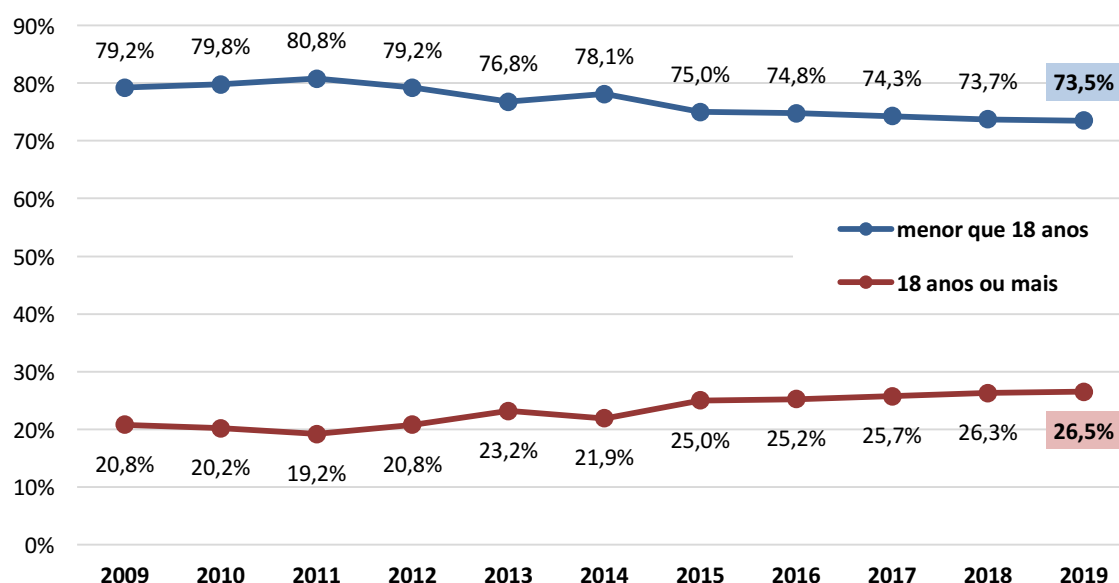


Figura 7: Distribuição do percentual de indivíduos na faixa etária pediátrica e adulta no período de 2009 a 2019.

3. DADOS DO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da fibrose cística nem sempre é fácil. Usualmente decorre da associação de uma suspeita clínica (teste de triagem neonatal, antecedentes familiares ou sintomas clínicos característicos), associada ao teste de suor alterado e/ou identificação de duas variantes patogênicas no gene *CFTR*.

A contribuição da triagem neonatal foi bastante significativa nos últimos anos, a despeito das dificuldades em sua realização em algumas regiões do país.

Tabela 11: Descrição da idade dos indivíduos (média e mediana) no momento do diagnóstico da FC (n= 5.762)

Idade (em anos)	
Média (desvio padrão)	5,71 (10,43)
Mediana (p25-p75)	0,76 (0,17 – 7,09)
Total de pacientes	5.762

*datas de nascimento/diagnóstico com preenchimento incorreto.

p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

Observação: 10 casos excluídos por preenchimento incorreto das datas de nascimento e/ou diagnóstico.

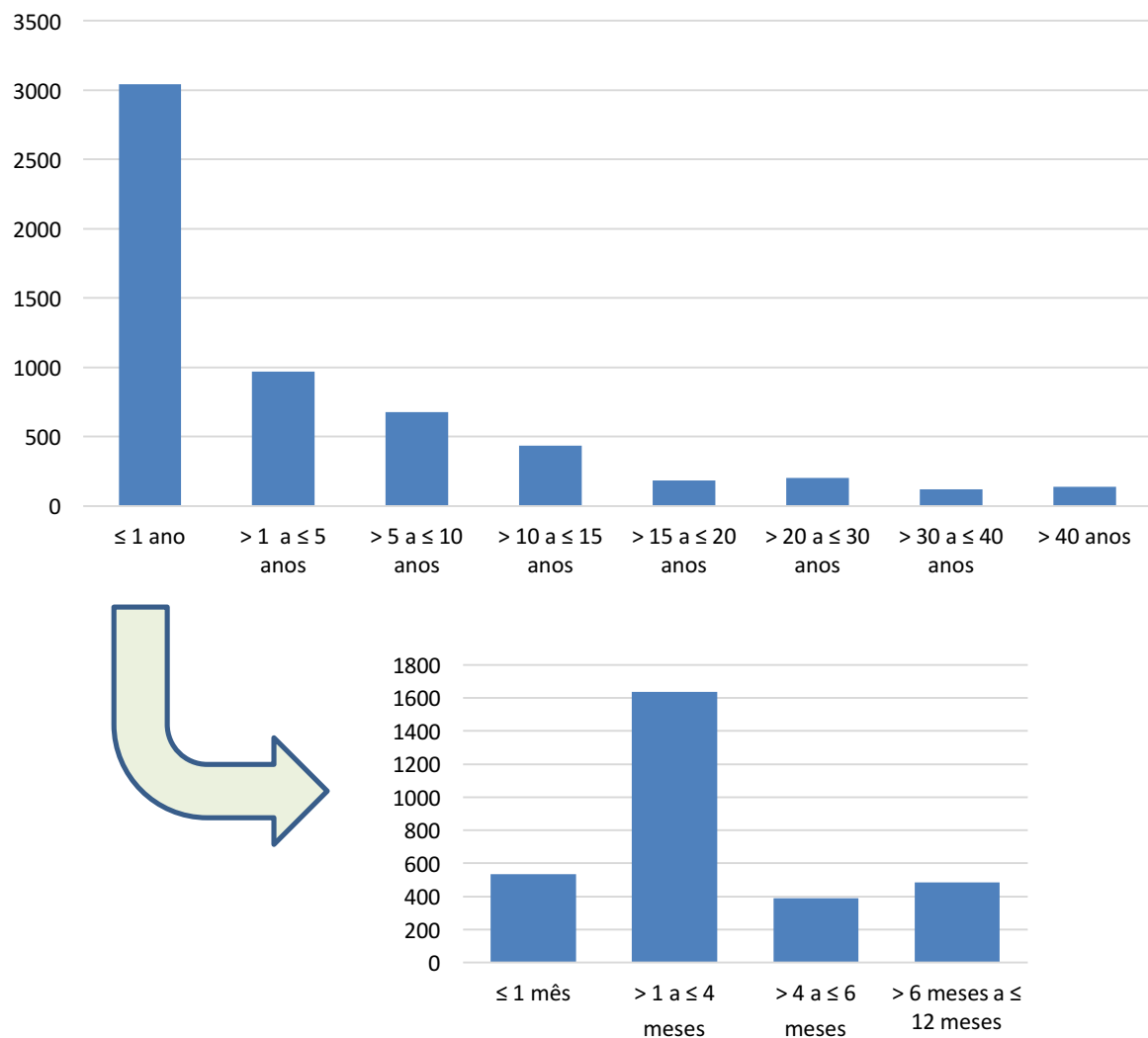


Figura 8: Distribuição dos indivíduos por faixa etária no momento do diagnóstico.

A Figura 9 apresenta a mediana da idade ao diagnóstico de acordo com o ano em que os casos foram diagnosticados, considerando o período entre 2009 e 2019. No gráfico pode-se observar que nos últimos 7 anos, a mediana manteve-se abaixo de 6 meses de idade.

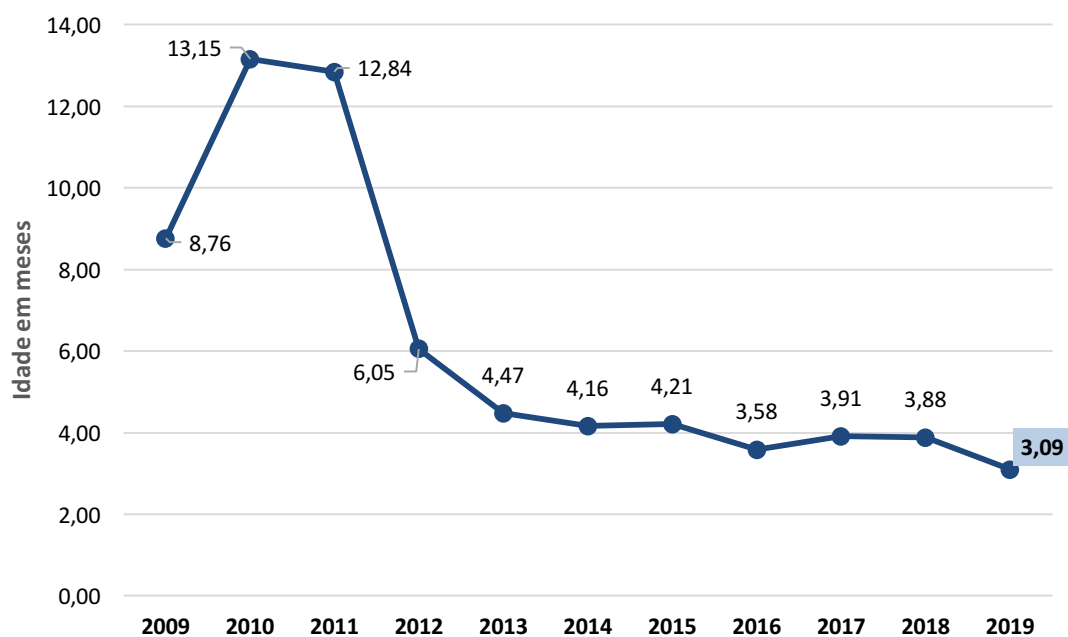


Figura 9: Variações da idade do diagnóstico (em meses) ao longo dos anos. Valores em medianas.

Tabela 12: Distribuição dos indivíduos quanto às condições para o diagnóstico.

Condições para o diagnóstico	N	%
Sintomas Respiratórios Persistentes	3167	54,86
Triagem Neonatal	2125	36,81
Déficit no crescimento ou desnutrição	2040	35,34
Esteatorreia ou evidência fecal de má-absorção	1880	32,57
História familiar	466	8,07
Doença sinusal e/ou polipose nasal	344	5,96
Distúrbio metabólico	335	5,80
Íleo meconial cirúrgico	317	5,49
Edema e/ou Anemia	223	3,86
Íleo meconial clínico	106	1,84
Icterícia prolongada	59	1,02
Prolapso retal	47	0,81
Infertilidade	39	0,68
Outras	287	4,97
Desconhecidas	143	2,48

n=número de indivíduos.

Tabela 13: Descrição dos valores do teste do suor.

	Cloreto (mEq/l)	Condutividade (mmol/l)
Média (desvio padrão)	90,48 (25,37)	100,81 (19,73)
Mediana (p25-p75)	91,45 (73,00-105,50)	103,0 (91,5-113,0)
Total de pacientes	4.843	931

p25=percentil 25, p75=percentil 75. Para cloreto foram consideradas as médias das 2 medidas realizadas.

Tabela 14: Níveis relatados de tripsinogênio Imunorreativo (TIR) na primeira e segunda amostra, durante o processo da triagem Neonatal.

Dosagem do tripsinogênio Imunorreativo (TIR) (ng/ml)	1ª dosagem	2ª dosagem
Média (desvio padrão)	191,6 (113,8)	195,0 (123,2)
Mediana (p25-p75)	164,0 (117-235)	168,0 (112-239)
Total de pacientes	1.865	1.445

Tabela 15: Outros exames diagnósticos realizados.

Método	N	%
Medida da diferença de potencial nasal	124	2,15
Biópsia retal	79	1,37

n=número de indivíduos.

Assim como nos anos anteriores, verificou-se que a idade ao diagnóstico é significativamente menor entre os indivíduos que realizam triagem neonatal ($p < 0,001$, Tabela 16 e Figura 10).

Tabela 16: Idade dos indivíduos ao diagnóstico segundo a realização ou não da triagem neonatal como elemento diagnóstico.

Idade ao diagnóstico (em anos)	Triagem neonatal		Total
	Não	Sim	
Média (desvio padrão)	8,78 (12,07)	0,44 (1,27)	5,71 (10,43)
Mediana (p25-p75)	4,32 (0,72-11,7)	0,14 (0,09-0,29)	0,76 (0,17 – 7,09)
Total de pacientes	3.639	2.123	5.762

p25 = percentil 25, p75=percentil 75. Onze casos excluídos por preenchimento incorreto das datas de nascimento e/ou diagnóstico.

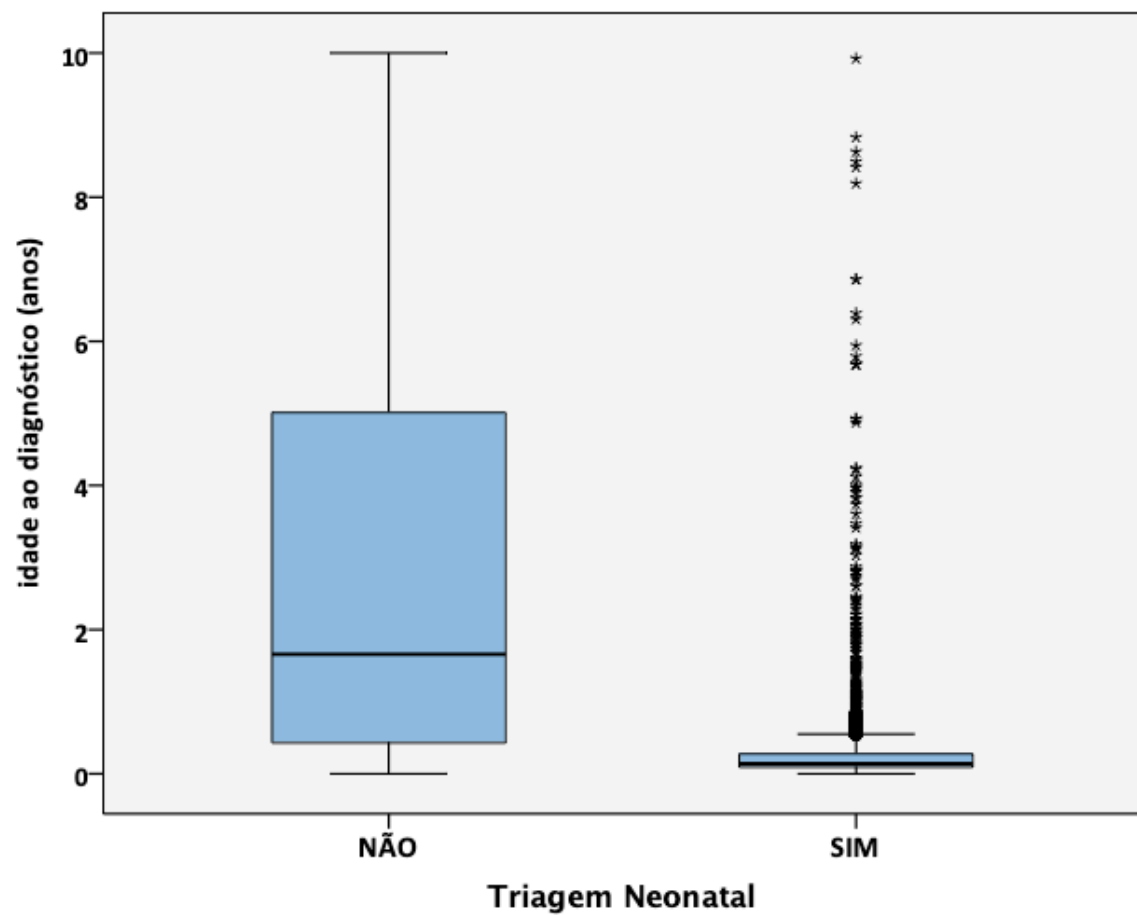


Figura 10. Descrição da idade dos indivíduos ao diagnóstico, segundo a realização ou não da triagem neonatal, considerando-se apenas os diagnosticados até os 10 anos de idade

No período de 2009 a 2019 foram diagnosticados 3.106 casos de fibrose cística, dos quais 1.611 (51,9%) por meio da triagem neonatal. Nos últimos cinco anos a triagem neonatal já é responsável por mais da metade dos novos diagnósticos.

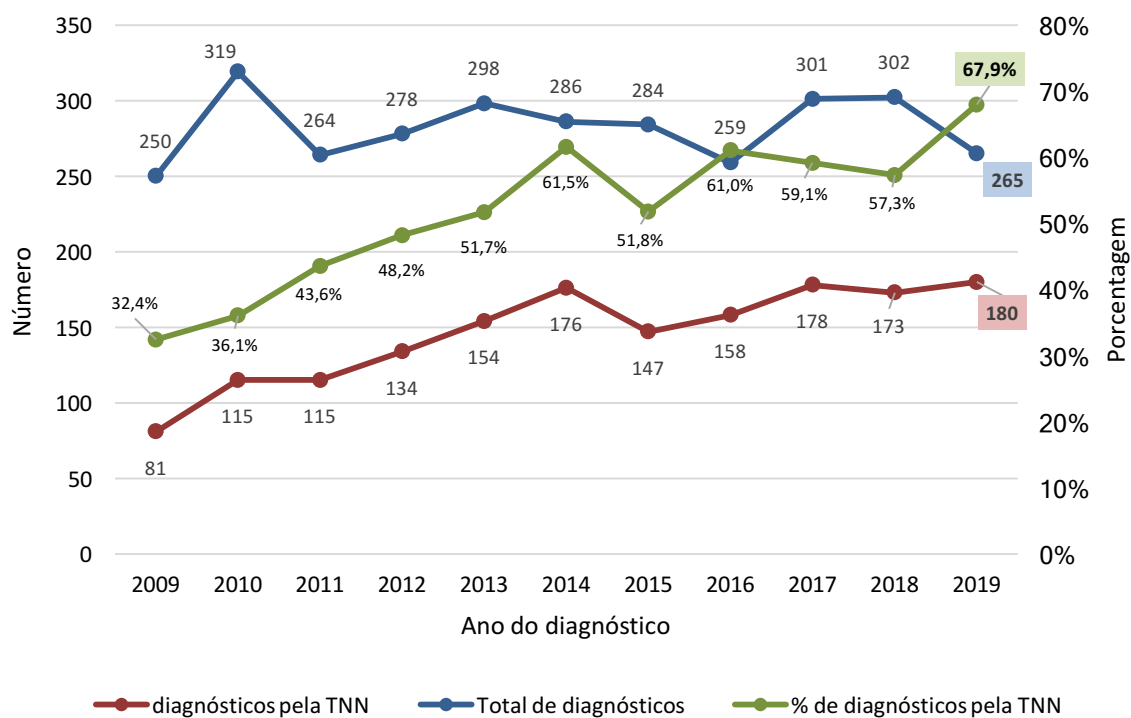


Figura 11: Diagnóstico por meio da triagem neonatal no período entre 2009 e 2019.

obs: no gráfico acima as porcentagens foram calculadas com base nos casos diagnosticados em cada ano

4. DADOS DE GENÉTICA

Dos 5.773 casos registrados, 4.756 (82.4%) têm relato de ter realizado pesquisa de genótipo. É importante frisar que o registro não captura informações sobre qual foi o tipo de teste genético realizado. Isso significa que, entre os indivíduos com resposta afirmativa à pesquisa de genótipo, pode haver casos em que apenas a variante F508del foi pesquisada, enquanto em outros o teste pode ter sido muito mais abrangente – como o sequenciamento de nova geração de regiões codificantes e áreas intrônicas vizinhas, no gene *CFTR*.

Ainda que, a partir de 2017, a maior parte dos indivíduos tenha sido submetida ao sequenciamento de nova geração do gene *CFTR*, indivíduos testados anteriormente podem ter sido submetidos a várias outras estratégias de genotipagem, que não estão explicitadas na plataforma do Registro.

Tabela 17: Descrição dos indivíduos quanto à realização de estudo genético para fibrose cística (n=5.773).

Genótipo realizado	N	%
SIM	4.756	82,38%
NÃO	1.017	17,62%

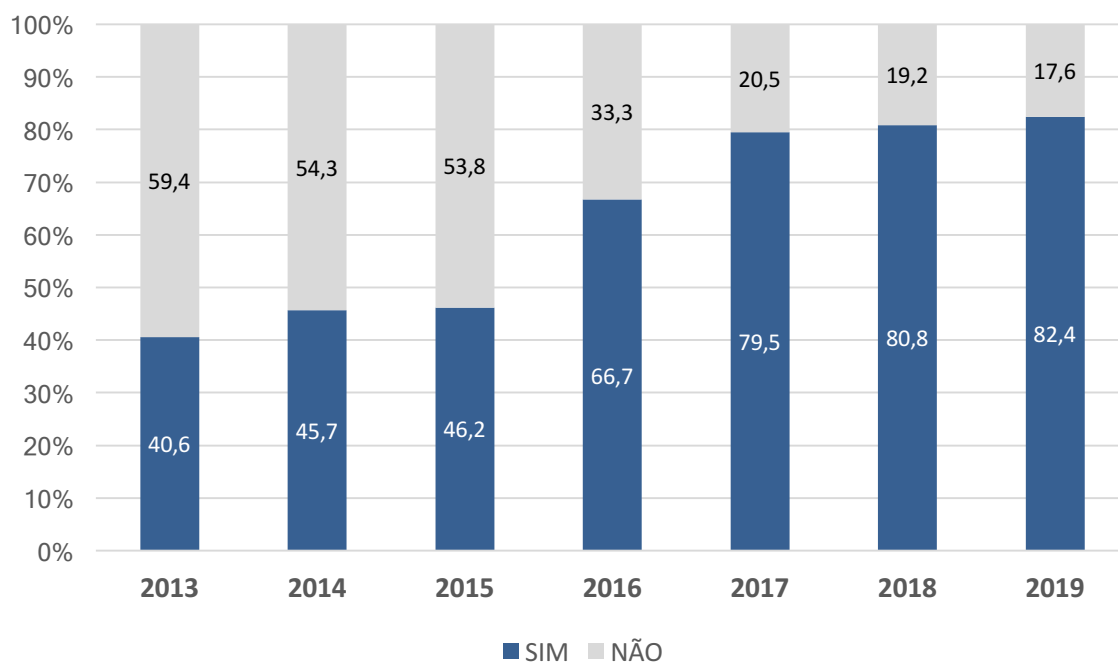


Figura 12: Evolução da proporção de indivíduos com genotipagem na base do REBRAFC ao longo do tempo.

Os genótipos foram classificados de acordo com a determinação de causalidade das variantes identificadas, utilizando a lista da base de dados CFTR2 (www.CFTR2.org) (divulgada em 31 de julho de 2020).

Quadro 1: Classificação das variantes do gene CFTR conforme base do CFTR2.

Descrição da variante na base CFTR2
Causadora de FC
Consequência clínica variável
Significado desconhecido
Não causadora de FC

Casos com pelo menos 2 cópias de variantes classificadas como ‘causadoras de FC’ foram considerados POSITIVOS; isso pode acontecer em situações em que uma variante “causadora de FC” está em homozigose (portanto, 2 cópias) ou duas ou mais variantes “causadoras de FC” estão em heterozigose (apenas 1 cópia).

Casos em que não se identificou nenhuma variante ou apenas variantes classificadas como “não causadoras de FC” foram considerados NEGATIVOS.

Todas as outras situações, incluindo o achado de apenas uma cópia de variante

‘causadora de FC’, com ou sem a presença concomitante de variantes classificadas como ‘consequência clínica variável’, ‘significado desconhecido’ ou aquelas ‘ausentes no CFTR2’ foram consideradas INCONCLUSIVAS.

Do total de 4.796 indivíduos submetidos à genotipagem, 3.184 (66,95%) foram positivos (encontro de duas variantes causadoras de FC), 535 (11,25%) negativos (nenhuma variante identificada ou apenas variantes não causadoras de FC) e 1.037 (21,8%) inconclusivos (com uma variante positiva e outras com significado incerto/não causadoras de FC ou pelo menos uma variante com significado incerto e nenhuma positiva).

Tabela 18: Classificação dos genótipos dos indivíduos.

Classificação dos genótipos	N	%
POSITIVO	3.184	66,95%
INCONCLUSIVO	1.037	21,80%
NEGATIVO	535	11,25%
Total	4.756	100%

Tabela 19: Descrição dos achados de genotipagem.

Resultado do teste genético	N	%
Positivo	3.184	66,95%
1 variante causadora de FC em homozigose	1.310	27,54%
2 variantes causadoras de FC em homozigose	3	0,06%
2 variantes causadoras de FC	1.834	38,56%
3 variantes causadoras de FC	34	0,71%
4 variantes causadoras de FC	3	0,06%
Inconclusivo*	1.037	21,80%
1 variante	651	13,69%
2 ou mais variantes [#]	386	8,11%
Negativo	535	11,25%
Total	4.756	100%

* Não foram consideradas as variantes classificadas como não causadoras de FC.

[#] Somente uma variante classificada como causadora de FC – as outras necessariamente classificadas como consequência clínica variável, significado desconhecido ou ausente no CFTR2.

A atribuição de papel patogênico para as variantes **ausentes da base de dados CFTR2** é possível em alguns casos, mas não em todos os casos – por esse motivo, decidiu-se por

categorizar os resultados de genotipagem em POSITIVO apenas quando há pelo menos duas cópias de variantes classificadas como ‘Causadoras de FC’ na base de dados CFTR2. Isso coloca diversos resultados de casos com variantes não listadas na base de dados CFTR2 como INCONCLUSIVOS. Entretanto, se considerarmos que os indivíduos INCONCLUSIVOS com 2 ou mais variantes identificadas podem ser considerados positivos, os percentuais seriam: 75,1% POSITIVOS e 13,7% INCONCLUSIVOS, mantendo-se os 11,2% de NEGATIVOS.

Tabela 20: Descrição da frequência de estudo genético por região do centro de atendimento (n=5.773).

Genotipagem	SUL	SUDESTE	CENTRO-OESTE	NORDESTE	NORTE
Sim	1.211	2.417	331	666	131
Não	188	431	70	300	28
Total	1.399	2.848	401	966	159

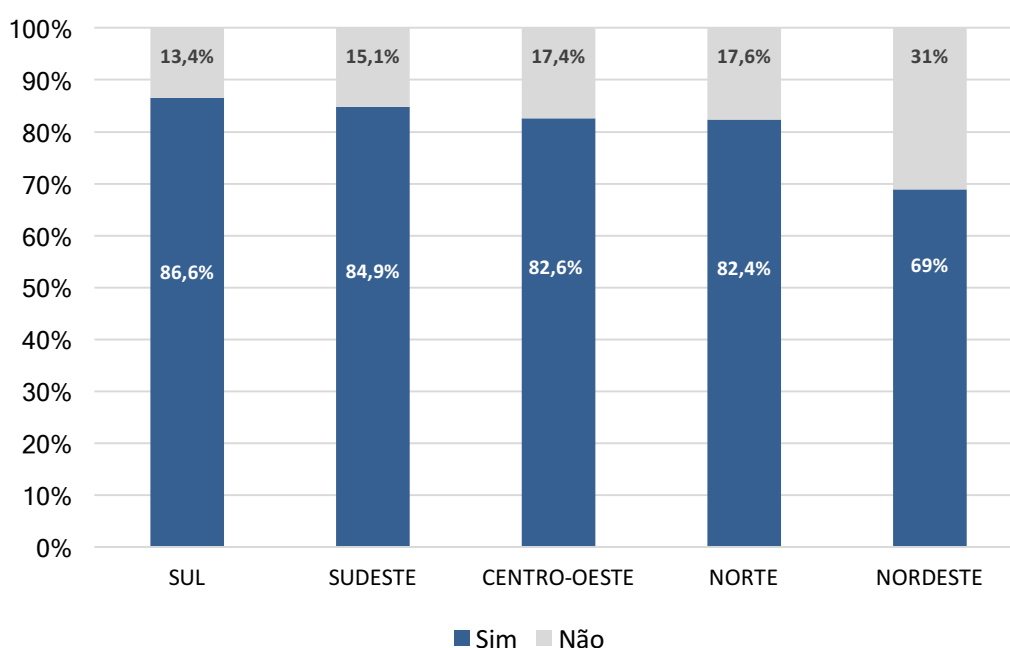


Figura 13: Percentual de indivíduos com genotipagem na base do REBRAFC de acordo com a região do centro de atendimento (n=5.773)

Entre os indivíduos com pesquisa de genótipo, cerca de metade tem pelo menos uma cópia da variante F508del (2.469, 51,9% dos indivíduos), sendo 1.153 (24,2%) homozigotos

e 1.316 (27,7%) heterozigotos (tabela 22). A variante F508del é a mais frequente entre indivíduos brasileiros com FC, identificada em 44,1% dos alelos (tabela 24).

Tabela 21: Descrição dos resultados de genotipagem com base na frequência da variante F508del.

Resultado de genotipagem	N	%
Positivo	3.184	66,9%
Homozigoto F508del	1.153	24,2%
Heterozigoto F508del	1.316	27,7%
Outras variantes (sem F508del)	715	15,0%
Inconclusivo*	1.037	21,8%
1 variante	651	13,7%
2 ou mais variantes [#]	386	8,1%
Negativo	535	11,2%
Total	4.756	100%

* Não foram consideradas as variantes classificadas como não causadoras de FC.

[#] Somente uma variante classificada como causadora de FC – as outras necessariamente classificadas como consequência clínica variável, significado desconhecido ou ausente no CFTR2.

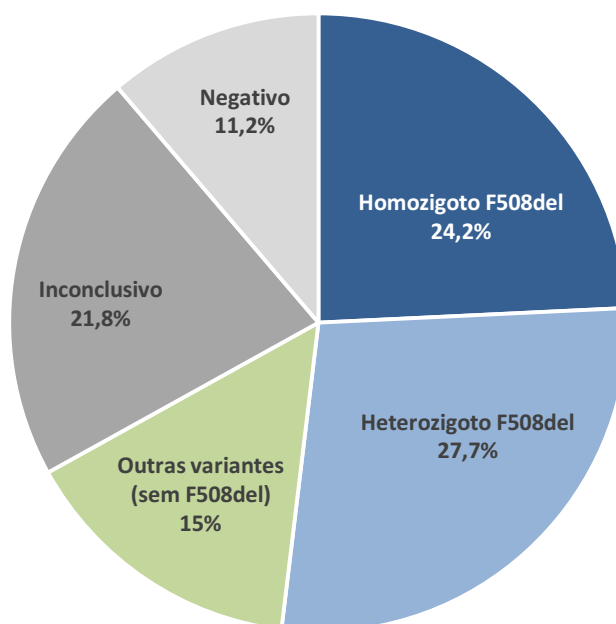


Figura 14: Descrição dos resultados de genotipagem com base na frequência da variante F508del (n= 4.756).

Tabela 22: Resultado de genotipagem, por região do centro de atendimento (n= 4.756)

Resultado de genotipagem	SUDESTE	SUL	CENTRO-OESTE	NORDESTE	NORTE
Positivo	1.737 71,9%	827 68,3%	215 65,0%	370 55,6%	35 26,7%
Homozigoto F508del	564	285	74	208	22
Heterozigoto F508del	761	344	88	114	9
Outras variantes (sem F508del)	412	198	53	48	4
Inconclusivo	513 21,2%	261 21,6%	77 23,3%	151 22,7%	35 26,7%
Negativo	167 6,9%	123 10,2%	39 11,8%	145 21,8%	61 46,6%
Total	2.417	1.211	331	666	131

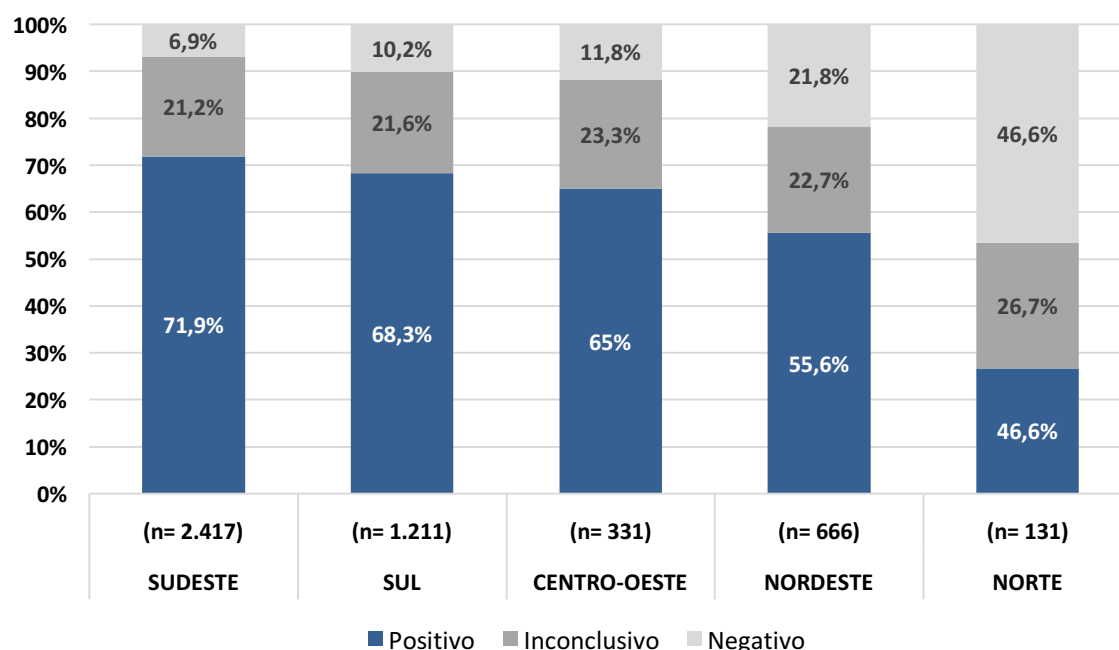


Figura 15: Resultado de genotipagem, por região do centro de atendimento (n= 4.756)

DESCRIÇÃO DAS VARIANTES:

Usando como base a categorização da CFTR2 (www.CFTR2.org), as variantes foram categorizadas em causadoras de FC, consequência clínica variável, de significado desconhecido ou não causadoras de FC. Foram identificadas 317 variantes distintas entre os pacientes brasileiros. No total, 135 (42,6%) são causadoras de FC, 21 (6,6%) são de consequência clínica variável, 11 (3,5%) são não causadoras de FC, 2 (0,63%) são de significado desconhecido e 148 (46,7%) não estavam na base da CFTR2 (atualizada em 31 de julho de 2020), Tabela 23.

Tabela 23: Categorização das variantes identificadas nos indivíduos, de acordo com a base de dados CFTR2

Descrição da variante na base CFTR2	N	%
Causadora de FC	135	42,6%
Consequência clínica variável	21	6,6%
Significado desconhecido	2	0,6%
Não causadora de FC	11	3,5%
Ausente no CFTR2	148	46,7%
Total	317	100,0%

Tabela 24: Descrição das variantes identificadas (4.756 indivíduos – 9.512 alelos).

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
1	c.1521_1523delCTT	F508del	4.196	44,11	Causadora de FC
2	c.1624G>T	G542X	641	6,74	Causadora de FC
3	c.2988+1G>A	3120+1G->A	277	2,91	Causadora de FC
4	c.1000C>T	R334W	216	2,27	Causadora de FC
5	c.3484C>T	R1162X	187	1,97	Causadora de FC
6	c.254G>A	G85E	144	1,51	Causadora de FC
7	c.3196C>T	R1066C	122	1,28	Causadora de FC
8	c.11C>A	S4X	109	1,15	Causadora de FC
8	c.3909C>G	N1303K	109	1,15	Causadora de FC
9	c.3140-26A>G	3272-26A->G	87	0,91	Causadora de FC
10	c.1408A>G	M470V	83	0,87	Não causadora de FC
11	c.2052delA	2184delA	73	0,77	Causadora de FC
12	c.1647T>G	S549R	65	0,50	Causadora de FC
13	c.613C>T	P205S	63	0,66	Causadora de FC
14	c.1682C>A	A561E	61	0,64	Causadora de FC
15	c.3846G>A	W1282X	56	0,59	Causadora de FC
15	c.3276C>A	Y1092X	56	0,49	Causadora de FC
16	c.1680-1G>A	1812-1G->A	38	0,40	Causadora de FC
17	c.2657+5G>A	2789+5G->A	38	0,40	Causadora de FC
18	c.[1210-12[5];1210-34TG[11]]	5T; TG11	37	0,39	Consequência variável
19	c.1210-12[5]	5T	36	0,38	Consequência variável
20	c.1585-1G>A	1717-1G->A	34	0,36	Causadora de FC
20	c.617T>G	L206W	34	0,36	Causadora de FC
21	c.1657C>T	R553X	31	0,33	Causadora de FC
21	c.579+1G>T	711+1G->T	31	0,33	Causadora de FC
22	c.1519_1521delATC	I507del	30	0,32	Causadora de FC
22	c.1675G>A	A559T	30	0,32	Causadora de FC
23	c.695T>A	V232D	29	0,30	Causadora de FC
24	c.1397C>G	S466X	26	0,27	Causadora de FC
24	c.2052_2053insA	2184insA	26	0,27	Causadora de FC
24	c.579+5G>A	711+5G->A	26	0,27	Causadora de FC
25	c.3454G>C	D1152H	25	0,26	Consequência variável
26	c.3717+12191C>T	3849+10kbC->T	24	0,25	Causadora de FC
27	c.3299A>C	Q1100P	22	0,23	Ausente no CFTR2
28	c.2051_2052delAAinsG	2183AA->G ou 2183delAA->G	20	0,21	Causadora de FC
28	c.3874-1G>A		20	0,21	Ausente no CFTR2
29	c.1052C>G		19	0,20	Ausente no CFTR2
29	c.743+1G>A		19	0,20	Ausente no CFTR2
30	c.54-5940_273+10250del21kb	CFTRdele2,3	18	0,19	Causadora de FC
31	c.1766G>A		17	0,18	Ausente no CFTR2

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
32	c.2552G>T		16	0,17	Ausente no CFTR2
33	c.1652G>A	G551D	15	0,16	Causadora de FC
33	c.3197G>A	R1066H	15	0,16	Causadora de FC
34	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]	5T; TG12	14	0,15	Consequência variável
35	c.(3468+1_3469-1)(3963+1_3964-1)del	CFTRdele19-21	13	0,14	Causadora de FC
35	c.1040G>A	R347H	13	0,14	Causadora de FC
36	c.3002_3003delTG	3132delTG	12	0,13	Causadora de FC
37	c.1040G>C	R347P	11	0,12	Causadora de FC
37	c.489+1G>T	621+1G->T	11	0,12	Causadora de FC
38	c.(53+1_54-1)(164+1_165-1)del	CFTRdele2	10	0,11	Causadora de FC
38	c.1045G>C		10	0,11	Ausente no CFTR2
39	c.-9_14del23	124del23bp	9	0,09	Causadora de FC
39	c.1399C>T		9	0,09	Ausente no CFTR2
39	c.1727G>C	G576A	9	0,09	Não causadora de FC
39	c.1841A>G	D614G	9	0,09	Consequência variável
39	c.2988G>A	3120G->A	9	0,09	Causadora de FC
39	c.3230T>C	L1077P	9	0,09	Causadora de FC
39	c.487delA		9	0,09	Ausente no CFTR2
40	c.2002C>T	R668C	8	0,08	Não causadora de FC
40	c.3266G>A	W1089X	8	0,08	Causadora de FC
40	c.3764C>A	S1255X	8	0,08	Causadora de FC
41	c.1397C>A	S466X	7	0,07	Causadora de FC
41	c.1936G>T		7	0,07	Ausente no CFTR2
41	c.2012delT	2143delT	7	0,07	Causadora de FC
41	c.2175_2176insA	2307insA	7	0,07	Causadora de FC
41	c.2290C>T	R764X	7	0,07	Causadora de FC
41	c.2555_2556insT		7	0,07	Ausente no CFTR2
41	c.274G>T	E92X	7	0,07	Causadora de FC
41	c.3302T>A	M1101K	7	0,07	Causadora de FC
41	c.349C>T	R117C	7	0,07	Causadora de FC
41	c.350G>A	R117H	7	0,07	Consequência variável
41	c.443T>A		7	0,07	Ausente no CFTR2
41	c.484A>G		7	0,07	Ausente no CFTR2
41	c.601G>A	V201M	7	0,07	Significado desconhecido
41	c.948delT	1078delT	7	0,07	Causadora de FC
42	c.1083_1084insTATGA		6	0,06	Ausente no CFTR2
42	c.1766+3A>G	1898+3A->G	6	0,06	Causadora de FC
42	c.2551C>T	R851X	6	0,06	Causadora de FC
42	c.2739T>A	Y913X	6	0,06	Causadora de FC
42	c.3659delC	3791delC	6	0,06	Causadora de FC
42	c.580-2A>C		6	0,06	Ausente no CFTR2
43	c.100_117del		5	0,05	Ausente no CFTR2
43	c.2053_2054insAA		5	0,05	Ausente no CFTR2

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
43	c.2215delG	2347delG	5	0,05	Causadora de FC
43	c.2900T>C	L967S	5	0,05	Consequência variável
43	c.2997_3000delAATT		5	0,05	Ausente no CFTR2
43	c.3067_3072delATAGTG		5	0,05	Ausente no CFTR2
43	c.3160C>G	H1054D	5	0,05	Causadora de FC
43	c.3607A>G		5	0,05	Ausente no CFTR2
43	c.3873+1G>A	4005+1G->A	5	0,05	Causadora de FC
43	c.4124A>C	H1375P	5	0,05	Causadora de FC
43	c.473G>A		5	0,05	Ausente no CFTR2
43	c.825C>G	Y275X	5	0,05	Causadora de FC
43	c.952T>A		5	0,05	Ausente no CFTR2
44	c.(1341+1_1342-1)_(1524+1_1525-1)del	CFTRdele10	4	0,04	Ausente no CFTR2
44	c.14C>T	P5L	4	0,04	Consequência variável
44	c.2491G>T	E831X	4	0,04	Causadora de FC
44	c.2657+2_2657+3insA	2789+2insA	4	0,04	Significado desconhecido
44	c.326A>G		4	0,04	Ausente no CFTR2
44	c.3468+2_3468+3insT	3600+2insT	4	0,04	Causadora de FC
44	c.3472C>T	R1158X	4	0,04	Causadora de FC
44	c.3528delC	3659delC	4	0,04	Causadora de FC
44	c.3700A>G	I1234V	4	0,04	Causadora de FC
44	c.3884_3885insT	4016insT	4	0,04	Causadora de FC
44	c.4232A>C		4	0,04	Ausente no CFTR2
44	c.658C>T	Q220X	4	0,04	Causadora de FC
45	c.(2622+1_2623-1)_(2751+1_2752-1)del	CFTRdele15	3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.(405+1_406-1)_(621+1_622-1)del	CFTRdele4	3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.(4095+1_4096-1)_(6132)del	CFTRdele25-27	3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.[1210-12[5];1210-34TG[13]]	5T; TG13	3	0,03	Consequência variável
45	c.1766+1G>A	1898+1G->A	3	0,03	Causadora de FC
45	c.2089delA		3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.2249C>T	P750L	3	0,03	Consequência variável
45	c.224G>A	R75Q	3	0,03	Não causadora de FC
45	c.254G>T		3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.2879_2882delCTAT		3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.2991G>C	L997F	3	0,03	Não causadora de FC
45	c.3039delC	3171delC	3	0,03	Causadora de FC
45	c.3205G>A	G1069R	3	0,03	Consequência variável
45	c.325T>C		3	0,03	Ausente no CFTR2
45	c.3705T>G	S1235R	3	0,03	Não causadora de FC
45	c.3717G>A	3849G->A	3	0,03	Causadora de FC
45	c.3718-2477C>T	3849+10kbC->T	3	0,03	Causadora de FC
45	c.409delC	541delC	3	0,03	Causadora de FC
45	c.571T>G	F191V	3	0,03	Causadora de FC

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
45	c.772A>G		3	0,03	Consequência variável
45	c.859_863delAACTT	991del5	3	0,03	Causadora de FC
46	c.(2988+1_2989-1)_(3468+1_3469-1)del	CFTRdele17a-18	2	0,02	Causadora de FC
46	c.(3040+1_3041-1)_(3499+1_3500-1)del	CFTRdele18-20	2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.(3120+1_3121-1)_(3499+1_3500-1)del	CFTRdele19-20	2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.1007T>A	I336K	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1210-12[7]	7T	2	0,02	Não causadora de FC
46	c.1301C>A	S434X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1333_1334insTAAT	1465_1466insTAAT	2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.1364C>A	A455E	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1365_1366delGG	1497delGG	2	0,02	Causadora de FC
46	c.137C>T		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.1513G>T		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.1584+1G>A	1716+1G->A	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1645A>C	S549R	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1654C>T	Q552X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1656delA		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.167_168+3insT		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.1680+1G>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.169T>G	W57G	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1706A>G		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.1736A>G	D579G	2	0,02	Consequência variável
46	c.1753G>T	E585X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.1853T>C		2	0,02	Consequência variável
46	c.2057C>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.2143C>T	Q715X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.2260G>A	V754M	2	0,02	Não causadora de FC
46	c.2476G>T		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.2668C>T	Q890X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.274-2A>G		2	0,02	Causadora de FC
46	c.274-6T>C		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.2834C>T	S945L	2	0,02	Causadora de FC
46	c.2859_2890delACATTCTGT TCTTCAAGCACCTATGTCAAC CC	2991del32	2	0,02	Causadora de FC
46	c.292C>T	Q98X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.2989-1G>A	3121-1G->A	2	0,02	Causadora de FC
46	c.3011delC		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3231_3232delGT		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3276C>A or c.3276C>G	Y1092X	2	0,02	Causadora de FC
46	c.3294G>T	W1098C	2	0,02	Causadora de FC
46	c.3367+2T>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3410T>G		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3425_3426insAGTA		2	0,02	Ausente no CFTR2

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
46	c.3468G>A	3600G->A	2	0,02	Causadora de FC
46	c.3731G>A	G1244E	2	0,02	Causadora de FC
46	c.3746G>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3794G>T		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3896C>T		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3925C>T		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.3G>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.4061T>G		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.409_412delCTCC		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.4096-1G>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.4225G>A	E1409K	2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.4296_4297insGA	4428insGA	2	0,02	Causadora de FC
46	c.432delC		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.4333G>A		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.4399_4477del		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.443T>C	I148T	2	0,02	Não causadora de FC
46	c.4delC		2	0,02	Ausente no CFTR2
46	c.579+3A>G	711+3A->G	2	0,02	Causadora de FC
46	c.863T>G		2	0,02	Ausente no CFTR2
47	c.(1341+1_1342-1)_(1716+1_1717-1)del	CFTRdele10-11	1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.(1341+1_1342-1)_(4095+1_4096-1)dup	CFTRdele10-24	1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.(1716+1_1717-1)_(1811+1_1812-1)del	CFTRdele12	1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.(3271+1_3272-1)_(3600+1_3601-1)del	CFTRdele20-21	1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.(3468+1_3469-1)_(3717+1_3718-1)del	CFTRdele19	1	0,01	Causadora de FC
47	c.(3499+1_3500-1)_(6132)del	CFTRdele21-27	1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.(4095+1_4096-1)_(4374+1_4375-1)del	CFTRdele25-26	1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.[1521_1523delCTT;3080T->C]	F508del; I1027T	1	0,01	Causadora de FC
47	c.[350G>A;1210-12[7]]	R117H; 7T	1	0,01	Consequência variável
47	c.1029delC	1161delC	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1043T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1055G>A	R352Q	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1057C>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1084_1088dup		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1115delA		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1116+1G>A	1248+1G->A	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1116+1G>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1117G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1126C>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1135G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1209+1G>A	1341+1G->A	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1210-1Gdel		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1227_1228delTG		1	0,01	Ausente no CFTR2

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
47	c.1317T>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1327G>T	D443Y	1	0,01	Consequência variável
47	c.1409_1418del		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.147_150delATCT		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1477_1478delCA	1609delCA	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1477C>T	Q493X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1486delT		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1499G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1505T>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1525G>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1530_1531delTT		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1547_1548delGA		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1548A>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1550A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1559T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1585-8G>A	1717-8G->A	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1614T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1646G>A	S549N	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1650delA	1782delA	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1654C>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.166G>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1684G>A	V562I	1	0,01	Não causadora de FC
47	c.1687T>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1760T>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.1766+3A>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.178G>T	E60X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.1A>G	M1V	1	0,01	Causadora de FC
47	c.200C>T	P67L	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2125C>T	R709X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2195T>G	L732X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.220C>T	R74W	1	0,01	Consequência variável
47	c.2240_2247delCGATACTG	2372del8	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2374C>T	R792X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2375G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.241delT		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.2583delT	2711delT	1	0,01	Causadora de FC
47	c.262_263delTT	394delTT	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2658-2A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.2706C>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.2735C>A	S912X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2737_2738insG	2869insG	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2810_2811insT	2942insT	1	0,01	Causadora de FC
47	c.2908G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.2989-3C>G		1	0,01	Ausente no CFTR2

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
47	c.2T>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3001G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3032T>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3110C>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3115_3116insCAG		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3139G>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3169A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3188G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.319G>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3209G>A	R1070Q	1	0,01	Consequência variável
47	c.3257C>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3293G>A or c.3294G>A	W1098X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.3331_3333delTTC		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3344_3345insA		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3367+1G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3409A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3468G>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3469-2A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3486_3487delAG		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3569_3570delTT		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3728T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3739G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3745G>A	G1249R	1	0,01	Causadora de FC
47	c.3747delG	3878delG	1	0,01	Causadora de FC
47	c.3752G>A	S1251N	1	0,01	Causadora de FC
47	c.3773_3774insT	3905insT	1	0,01	Causadora de FC
47	c.3808G>A	D1270N	1	0,01	Consequência variável
47	c.3841C>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3874-4522A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3874-8T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.38C>T		1	0,01	Causadora de FC
47	c.3983T>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.3999delG		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.4028delG		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.410T>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.4242+1G>T	4374+1G->T	1	0,01	Causadora de FC
47	c.4242+5G>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.4251delA	4382delA	1	0,01	Causadora de FC
47	c.432_446del		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.449T>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.488A>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.489+3A>G	621+3A->G	1	0,01	Consequência variável
47	c.489C>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.490-1G>T		1	0,01	Ausente no CFTR2

Ranking	Variante (cDNA)	Nome tradicional	Número de alelos	% alelos	Anotação na base CFTR2
47	c.4C>T	Q2X	1	0,01	Causadora de FC
47	c.509G>A	R170H	1	0,01	Não causadora de FC
47	c.51delC		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.53+1G>T	185+1G->T	1	0,01	Causadora de FC
47	c.560delA		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.577G>A		1	0,01	Causadora de FC
47	c.580-1G>T	712-1G->T	1	0,01	Causadora de FC
47	c.619C>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.627A>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.635T>G		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.675T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.676G>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.701C>A		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.864_868delAAGAC		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.869+2T>C		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.870+1G>T		1	0,01	Ausente no CFTR2
47	c.941G>A	G314E	1	0,01	Consequência variável
47	c.992T>A		1	0,01	Ausente no CFTR2

DADOS DE SEGUIMENTO

Para a descrição dos **dados de seguimento** foi considerado apenas o ano de competência 2019 (n=3.348 indivíduos).

5. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Os dados antropométricos foram obtidos no dia do exame de função pulmonar ou na última consulta do ano, nas situações em que o exame de função pulmonar não foi realizado.

O cálculo de percentis e escore Z dos dados antropométricos utilizaram como referência os dados do CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*, EUA (disponíveis em <http://www.cdc.gov/growthcharts/>).

Tabela 25: Dados antropométricos dos indivíduos s, 2019.

PESO	Percentil NCHS	Escore Z
Média (desvio padrão)	33,55 (29,13)	-0,67 (1,22)
Mediana (p25;p75)	26,00 (7; 54)	-0,63 (-1,46; 0,10)
Total de pacientes	2.422	2.422

ESTATURA	Percentil NCHS	Escore Z
Média (desvio padrão)	34,62 (28,62)	-0,60 (1,13)
Mediana (p25;p75)	28,00 (9; 57)	-0,59 (-1,33; 0,17)
Total de pacientes	2.447	2.447

IMC (kg/m ²)	Percentil NCHS (pacientes<18 anos)	Valor absoluto (pacientes≥18 anos)
Média (desvio padrão)	41,79 (31,18)	21,44 (3,86)
Mediana (p25; p75)	37 (13; 70)	20,96 (18,91; 23,31)
Total de pacientes	2.350	833

p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

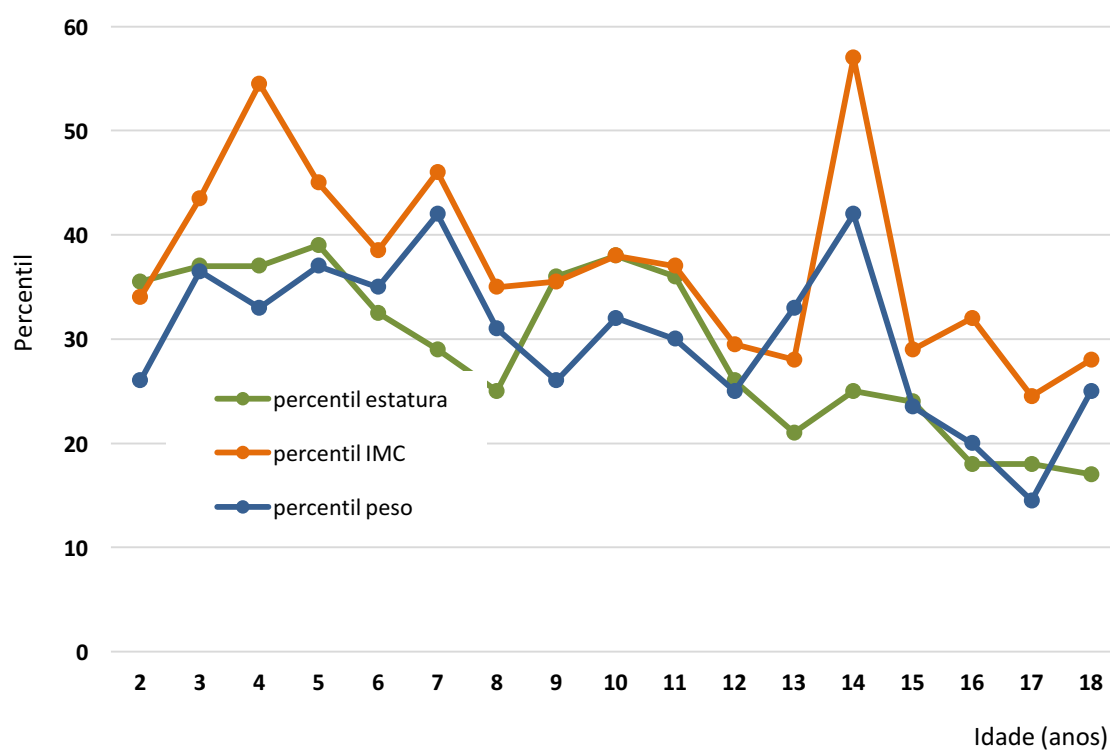


Figura 16: Evolução dos percentis medianos de peso, estatura e IMC de acordo com a idade, indivíduos de 2 a 18 anos.

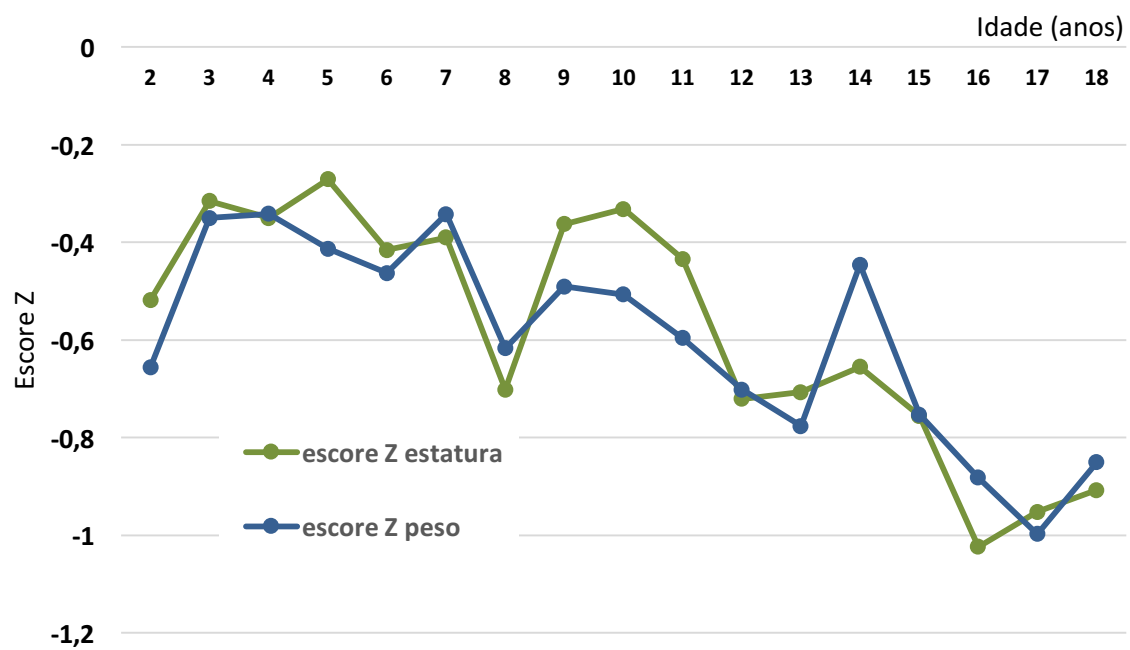


Figura 17: Evolução dos escores Z de peso e estatura de acordo com a idade - indivíduos de 2 a 18 anos.

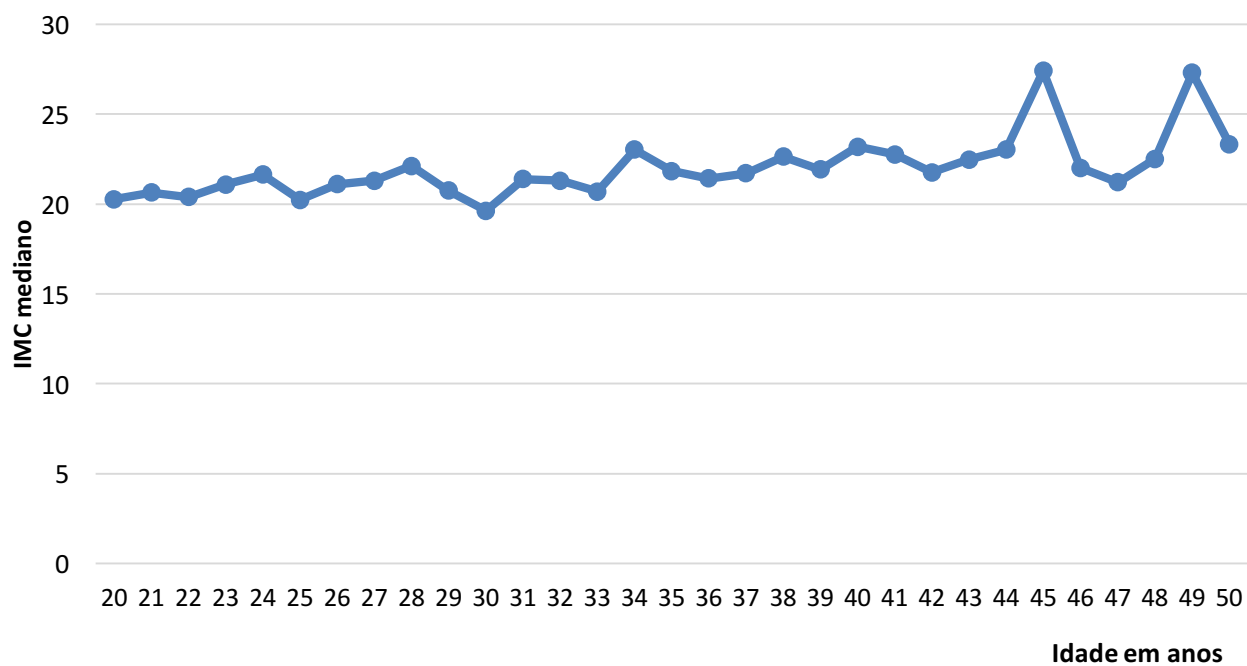


Figura 18: Evolução dos índices de massa corpórea de acordo com a idade - indivíduos entre 20 e 50 anos.

6. DADOS DE FUNÇÃO PULMONAR

Os dados de espirometria estavam disponíveis para 1.644 indivíduos (49,1% daqueles com seguimento em 2019). No caso de indivíduos com mais de um teste funcional no ano, foram inseridos os dados do teste com os melhores valores de função pulmonar. Os valores previstos de função pulmonar utilizaram como referência os parâmetros estabelecidos pela Global Lung Function Initiative (<https://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative.aspx>) (Quanjer PH et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324–1343)

Tabela 26: Dados de função pulmonar dos indivíduos, 2019.

Escore Z - CVF	
Média (desvio padrão)	-1,50 (2,04)
Mediana (p25;p75)	-1,32 (-2,77; -0,14)
Total de pacientes	1.644
Percentual do previsto - CVF	
Média (desvio padrão)	82,62 (23,89)
Mediana (p25;p75)	84,44 (67,81; 98,47)
Total de pacientes	1.644
Escore Z - VEF1	
Média (desvio padrão)	-2,13 (2,16)
Mediana (p25;p75)	-2,00(-3,79; -0,53)
Total de pacientes	1.644
Percentual do previsto - VEF1	
Média (desvio padrão)	73,34 (27,12)
Mediana (p25;p75)	75,78 (52,97; 93,64)
Total de pacientes	1.644
VEF1/CVF	
Média (desvio padrão)	0,76 (0,03)
Mediana (p25-p75)	0,77 (0,75-0,78)
Total de pacientes	1.644

Escore Z - VEF1/CVF	
Média (desvio padrão)	-1,46 (1,53)
Mediana (p25;p75)	-1,48 (-2,63; -0,36)
Total de pacientes	1.644

p25=percentil 25, p75=percentil 75.

CVF: capacidade vital forçada, VEF1: volume expiratório forçado.

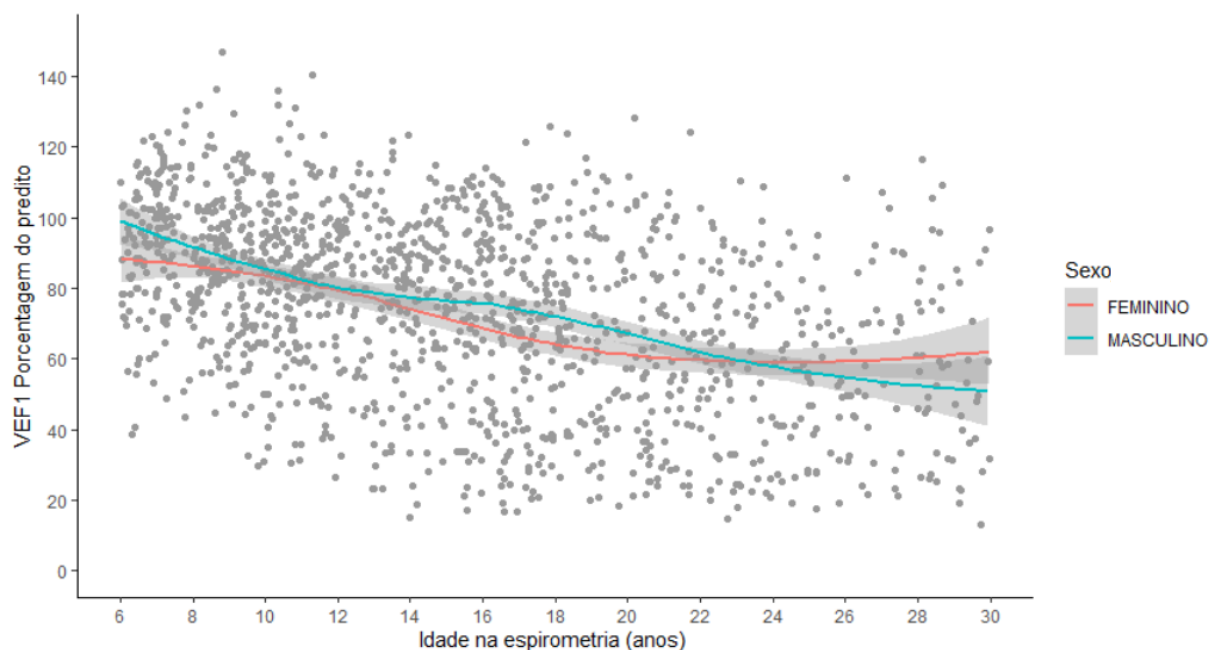


Figura 19: Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com a idade em indivíduos entre 6 e 30 anos. Curvas suavizadas pelo método Lowess.

Mais de 40% dos indivíduos avaliados em 2019 tinham obstrução moderada ou grave (Tabela 36). Este percentual é menor na faixa etária entre 6 e 17 anos e maior nos indivíduos com 18 anos ou mais, logo, é na fase adulta que ocorre maior perda funcional.

Tabela 27: Descrição dos achados de função pulmonar segundo faixa etária, 2019.

Grau de obstrução	Faixa etária			Total
	6 a 17 anos	18 a 30 anos	Mais de 30 anos	
Normal (%VEF1 predito $\geq 90\%$)	41,3%	15,4%	15,3%	30,1%
Leve (%VEF1 predito $\geq 70\%$ e $< 90\%$)	31,8%	21,6%	22,4%	27,5%
Moderado (%VEF1 predito $\geq 40\%$ e $< 70\%$)	21,1%	39,0%	36,4%	28,4%
Grave (%VEF1 predito $< 40\%$)	5,8%	24,0%	25,9%	14,0%
Total de pacientes	932(100%)	421(100%)	294(100%)	1.647 (100%)

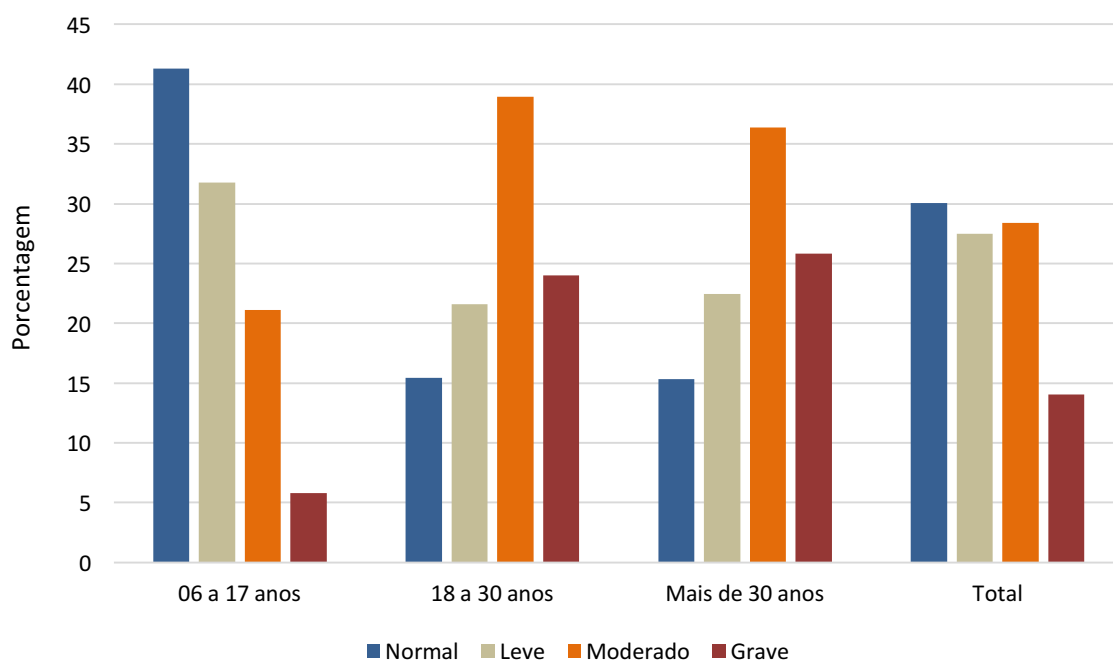


Figura 20: Distribuição dos indivíduos quanto à função pulmonar segundo faixa etária, 2019. **Normal:** %VEF1 predito $\geq 90\%$; **Leve:** %VEF1 predito $\geq 70\%$ e $< 90\%$; **Moderado:** %VEF1 predito $\geq 40\%$ e $< 70\%$; **Grave:** %VEF1 predito $< 40\%$.

Analisando a evolução da função pulmonar ao longo dos anos (2009 a 2019), observamos que os valores de VEF1 e CVF sofrem poucas variações com ligeira queda ao longo dos anos (Figura 18).

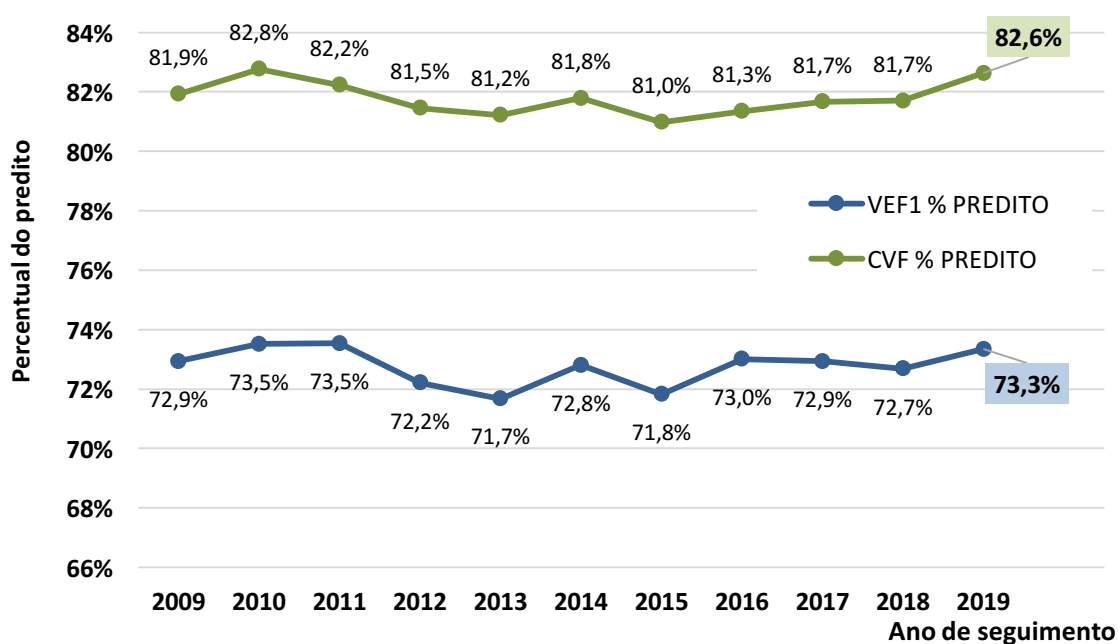


Figura 21: Variações nas percentagens médias dos valores preditos de CVF e VEF1 no período de 2009 a 2019.

Os gráficos a seguir mostram a relação entre índices nutricionais e função pulmonar, tanto na faixa etária pediátrica (percentil de IMC x valores de VEF1), quanto em adultos (valor de IMC x VEF1), Figuras 20 e 21.

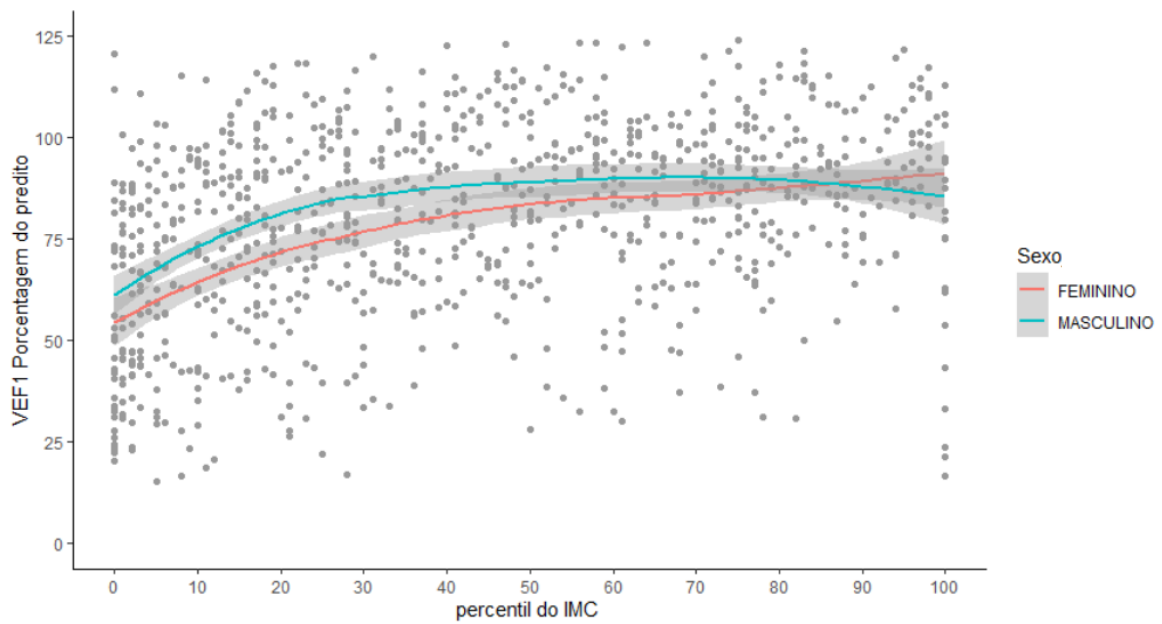


Figura 22: Percentual do predito de VEF1 de acordo com o percentil de IMC em indivíduos entre 6 e 18 anos, 2019. Curvas suavizadas pelo método Lowess.

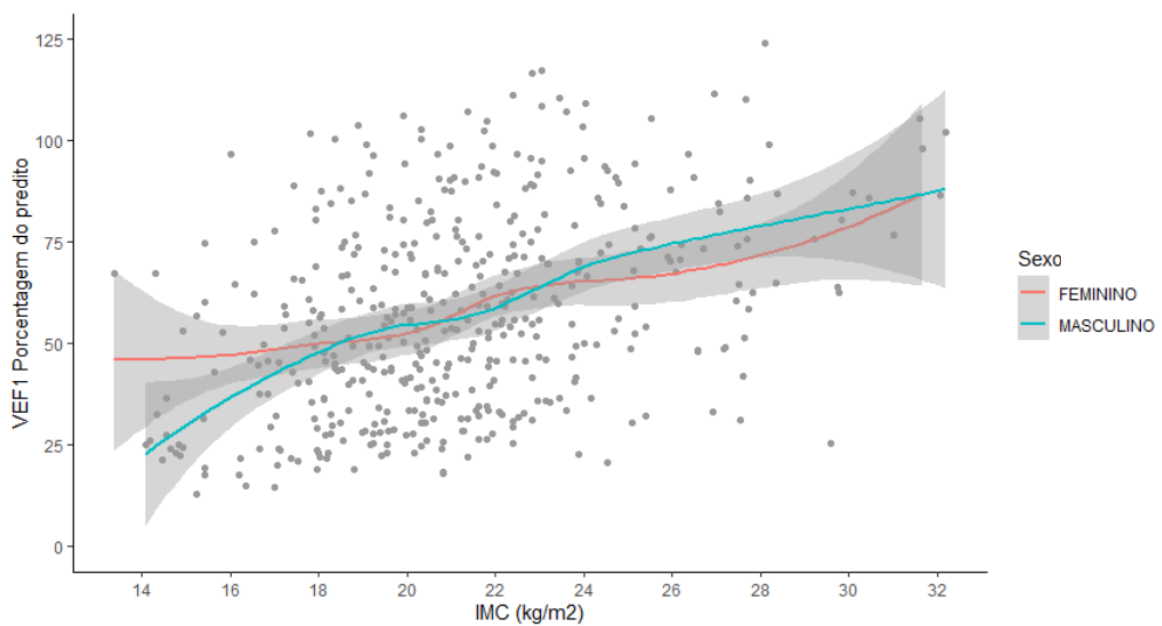


Figura 23: Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com o IMC em indivíduos entre 20 e 40 anos. Curvas suavizadas pelo método Lowess.

7. DADOS MICROBIOLÓGICOS

Os dados microbiológicos referem-se à identificação do patógeno em questão, pelo menos uma vez no ano. As amostras de trato respiratório podem corresponder a escarro, esfregaço (*swab*) de orofaringe, lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal. Como não há padronização referente às técnicas de processamento e cultura de amostras de trato respiratório de indivíduos com fibrose cística em nosso meio, os dados devem ser interpretados com cautela.

Tabela 28: Descrição dos microrganismos identificados, 2019 (n=3.348 indivíduos)

Patógeno	N	%
<i>S. aureus</i> oxacilina-sensível	2.165	64,67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.438	42,95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> não-mucoide	1.091	32,59
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide	639	19,09
<i>S. aureus</i> oxacilina-resistente (MRSA)	354	10,57
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	280	8,36
<i>Haemophilus influenzae</i>	268	8,00
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	247	7,38
<i>Candida</i> sp.	175	5,23
<i>Aspergillus</i> sp.	171	5,11
<i>Klebsiella</i> sp.	157	4,69
<i>Achromobacter</i> sp.	101	3,02
<i>Serratia</i> sp.	89	2,66
<i>Escherichia coli</i>	72	2,15
Outras <i>Pseudomonas</i>	70	2,09
<i>Mycobacterium</i> não <i>tuberculosis</i>	23	0,69
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	0,15

Tabela 29: Percentual de indivíduos com identificação de microrganismos segundo a faixa etária, 2019.

Faixa etária (anos)	<i>S. aureus</i> oxacilina-sensível	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i> -mucoide	<i>P. aeruginosa</i> não mucoide	<i>H. influenzae</i>	Complexo <i>B. cepacia</i>	<i>S. aureus</i> oxacilina-resistente (MRSA)	<i>S. maltophilia</i>
≤ 5	65,95	35,65	5,35	33,19	13,6	4,6	9,21	7,6
> 05 e ≤ 10	78,09	37,63	11,56	31,72	10,22	9,14	11,29	9,95
> 10 e ≤ 15	75,64	42,57	17,82	33,27	6,34	11,49	11,29	9,7
> 15 e ≤ 20	59,23	50,34	28,7	37,13	4,33	11,39	12,98	5,92
> 20 e ≤ 25	51,34	57,09	39,85	34,48	1,15	8,05	10,34	3,83
> 25 e ≤ 30	36,26	57,14	43,96	28,57	0	10,99	10,99	5,49
> 30 e ≤ 35	40,91	52,84	42,05	27,84	3,98	5,68	7,39	3,41
> 35	65,95	35,65	5,35	33,19	13,6	4,6	9,21	7,6

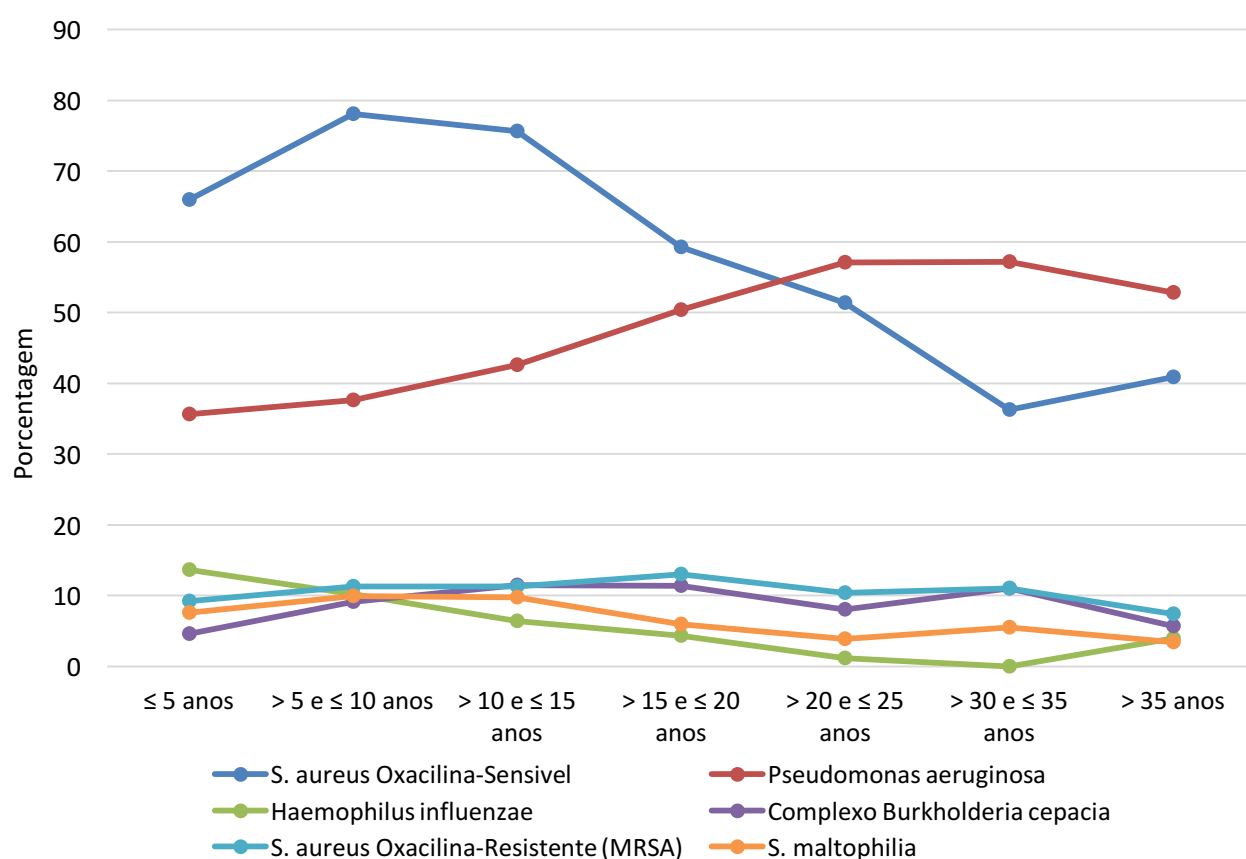


Figura 24. Prevalência de patógenos identificados por faixa etária, 2019 (n= 3.348 indivíduos).

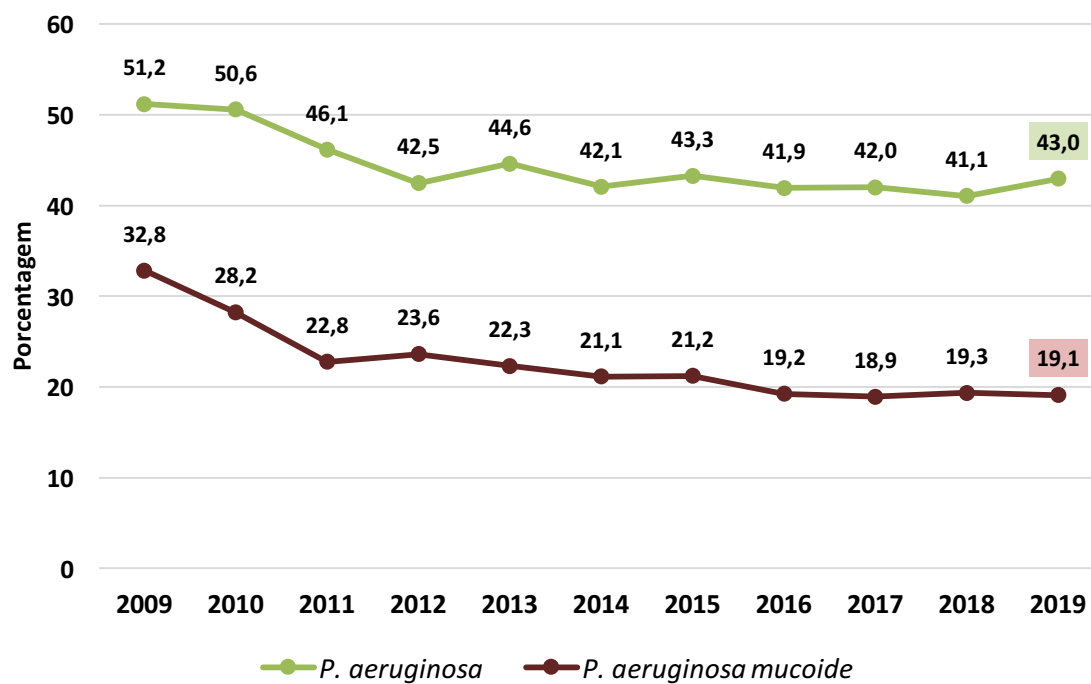


Figura 25. Proporção de indivíduos com identificação de *Pseudomonas aeruginosa* e de cepas mucoides no período de 2009 a 2019.

8. DADOS DE TRATAMENTO CLÍNICO

No ano de 2019, foram realizadas **14.681** consultas, com uma mediana de 4 consultas por indivíduo.

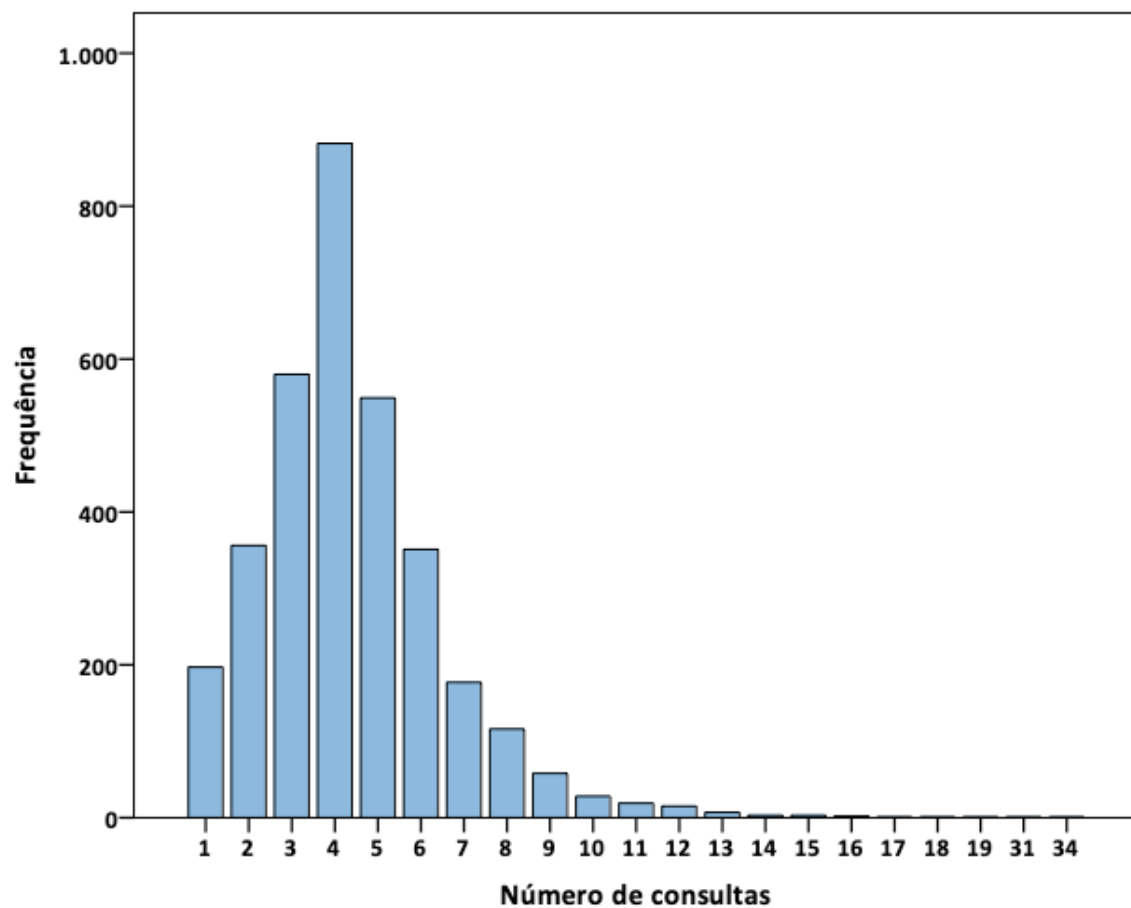


Figura 26. Distribuição dos indivíduos quanto ao número de consultas realizadas no ano de 2019.

Tabela 30: Descrição dos óbitos, de acordo com a idade do indivíduo e a causa, 2019

Idade no óbito (anos)		
média (desvio padrão)		19,1 (10,3)
mediana (p25-p75)		19,4 (12,8 – 24,4)
Mínimo-máximo		0,34 -48,9
Causas de óbito	n	%
Causa respiratória	44	74,6%
Causa gastro-intestinal hepática	4	6,8%
Complicações do transplante	6	10,2%
Outras causas	5	8,5%
Sem informação	1	1,7%
Total de óbitos	60	100%

Obs: neste relatório e nos anteriores, o percentual de óbitos foi calculado considerando apenas o total de indivíduos acompanhados no ano de referência.

Tabela 31. Escore de Shwachman-Kulczycki: Escore total por faixa etária (indivíduos até 18 anos de idade, n=1.581), 2019.

Escore total	Faixa etária				Total
	Até 5 anos	> 5 a 10	>10 a 15	>15 a 18	
Grave (≤ 40)	5 (0,9%)	10 (2,0%)	14 (4,3%)	12 (6,6%)	41 (2,6%)
Moderado (41 a 55)	11 (1,9%)	27 (5,5%)	29 (8,9%)	27 (14,8%)	94 (5,9%)
Médio (56 a 70)	44 (7,6%)	75 (15,3%)	77 (23,5%)	37 (20,3%)	233 (14,7%)
Bom (71 a 85)	169 (29,0%)	182 (37,1%)	120 (36,7%)	71 (39,0%)	542 (34,3%)
Excelente (86-100)	353 (60,7%)	196 (40,0%)	87 (26,6%)	35 (19,2%)	671 (42,4%)
Total de pacientes	582 (100%)	490 (100%)	327 (100%)	182 (100%)	1.581 (100%)

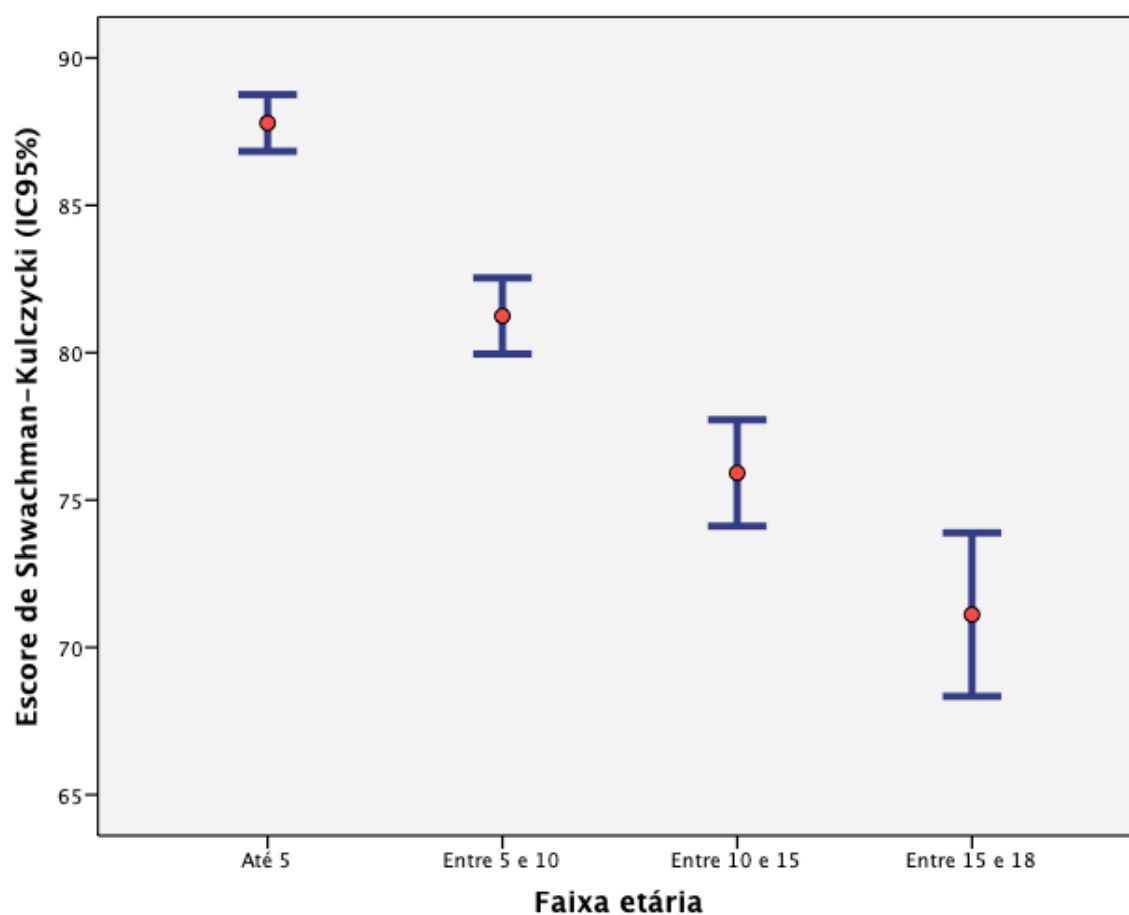


Figura 27. Intervalos de confiança (95%) para os escores médios de Shwachman-Kulczycki segundo faixa etária (somente indivíduos até 18 anos de idade), n=1.581.

Tabela 32: Complicações / comorbidades no ano de 2019.

Complicações	N	%
Asma	499	14,91
Evidências de acometimento hepático	243	7,26
Doença do refluxo gastroesofágico	195	5,83
Polipose nasal	174	5,20
Diabetes	145	4,33
Osteopenia / Osteoporose	118	3,53
Atelectasia crônica	72	2,15
Colelitíase	44	1,31
Hipertensão pulmonar / Cor pulmonale	37	1,11
Cirrose com hipertensão Portal	34	1,02
Síndrome de obstrução intestinal distal	31	0,93
Pancreatite	10	0,30
Hematêmese	7	0,21
Invaginação intestinal	3	0,09
Estenose colônica	3	0,09
Total de pacientes	3.348	100

n=número de indivíduos.

Tabela 33: Transplantes em 2019.

Transplantes em 2019	n (%)
Transplante pulmonar	40 (1,2)
Doador cadáver	38
Intervivos	2
Total de pacientes	3.348 (100%)

Tabela 34: Oxigenoterapia

Oxigenoterapia	n (%)
Não	3.195 (95,4%)
Sim	153 (4,6%)
Contínua	101
Noturna	52
Total de pacientes	3.348 (100%)

Tabela 35: Uso de insulina.

Uso de insulina	n (%)
Não	3.165 (94,5%)
Sim	183 (5,5%)
Total de pacientes	3.348 (100%)

Tabela 36: Medicamentos inalatórios

Broncodilatadores	n (%)
Beta 2 agonista curta ação	1.258 (37,6%)
Beta 2 agonista longa ação	772 (23,1%)
Anticolinérgico	111 (3,3%)
Corticosteroide inalatório	n (%)
Sim	974 (29,1%)
Não	2.373 (70,9%)
Antibióticos	n (%)
Tobramicina inalatória 300mg	999 (29,9%)
Colimicina	777 (23,2%)
Tobramicina Inalatória em Pó Seco	74 (2,2%)
Amicacina	26 (0,8%)
Gentamicina	23 (0,7%)
Tobramicina injetável	16 (0,5%)
Vancomicina	10 (0,3%)
Outros	43 (1,3%)
Mucolíticos	n (%)
Alfadornase	2.503 (74,8%)
N AcetilCisteína	64 (1,9%)
Soluções salinas	n (%)
Solução salina 0,9%	314 (9,4%)
Solução salina hipertônica 3%	248 (7,4%)

Solução salina hipertônica 5%	317 (9,5%)
Solução salina hipertônica 7%	945 (28,2%)
Total de pacientes	3.348 (100%)

n=número de pacientes.

Tabela 37: Medicamentos de uso oral

	n (%)
Enzimas Pancreáticas	2.716 (81,4%)
menor que 5.000 U/kg/dia	712
5.000 - 10.000 U/kg/dia	1765
maior que 10.000 U/kg/dia	211
Desconhecido	3
Suplementos Nutricionais	2.053 (61,3%)
Oral	1.825
Gastrostomia	113
Sonda	17
Desconhecido	98
Azitromicina	1.348 (40,3%)
Inibidores de Bomba de Prótons	681 (20,3%)
Ácido Ursodesoxicólico	581 (17,4%)
Corticosteroide	213 (6,4%)
Bloqueadores H2	210 (6,3%)
Ibuprofeno ou Outro AINH (Artropatia)	3 (0,1%)
Ibuprofeno (Doença Pulmonar)	6 (0,2%)
Total de pacientes	3.348 (100%)

n=número de indivíduos.

Tabela 38: Tratamento de erradicação de *P. aeruginosa*

Tratamento de erradicação de <i>P. aeruginosa</i>	n (%)
Sim	811 (24,2%)
Não	1.633 (48,8%)
Sem informação	904 (27,0%)
Total de pacientes	3.348 (100%)

Tabela 39: Cateter venoso implantado

Cateter intravenoso implantado	n (%)
Não	3.314 (99,0%)
Sim	34 (1,0%)
Total de pacientes	3.348 (100%)

Exacerbações respiratórias agudas:

Em mais da metade dos indivíduos (55,4%) foi reportado pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda no ano de 2019.

Tabela 40: Exacerbações respiratórias agudas

Exacerbações	n (%)
Nenhuma exacerbação	1.064 (31,8%)
Número determinado de episódios no ano	1.856 (55,4%)
Desconhecido / sem informação	428 (12,8%)
Total de pacientes	3.348 (100%)

Tabela 53: Distribuição dos indivíduos quanto ao número de episódios de exacerbações respiratórias agudas

Número de Episódios (tratamento oral ou intravenoso)	N (%)
1	734 (44,5%)
2	518 (31,4%)
3	231 (14,0%)
4	100 (6,1%)
5 ou mais	68 (4,1%)
Total de pacientes com episódios	1.651

*OBS: não houve informação sobre o número de episódios em 205 casos em que se indicou a ocorrência de algum episódio de exacerbação pulmonar aguda

Tabela 41: Número de episódios e duração do tratamento (dias) das exacerbações respiratórias agudas

Número de Episódios	Oral	Intravenoso	Total
média (desvio padrão)	1,98 (1,28)	1,68 (1,09)	2,47 (1,82)
mediana (p25-p75)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)
Total de pacientes	1.639	789	1.856

Dias de tratamento	Oral	Intravenoso	Total
média (desvio padrão)	30,1 (20,3)	25,89 (23,39)	37,75 (30,04)
mediana (p25-p75)	28 (14 - 42)	15 (14 - 30)	28 (14-29)
Total de pacientes	1.639	789	1.842

Total de pacientes que utilizaram tratamento intravenoso domiciliar	34 (1,0%)
--	------------------

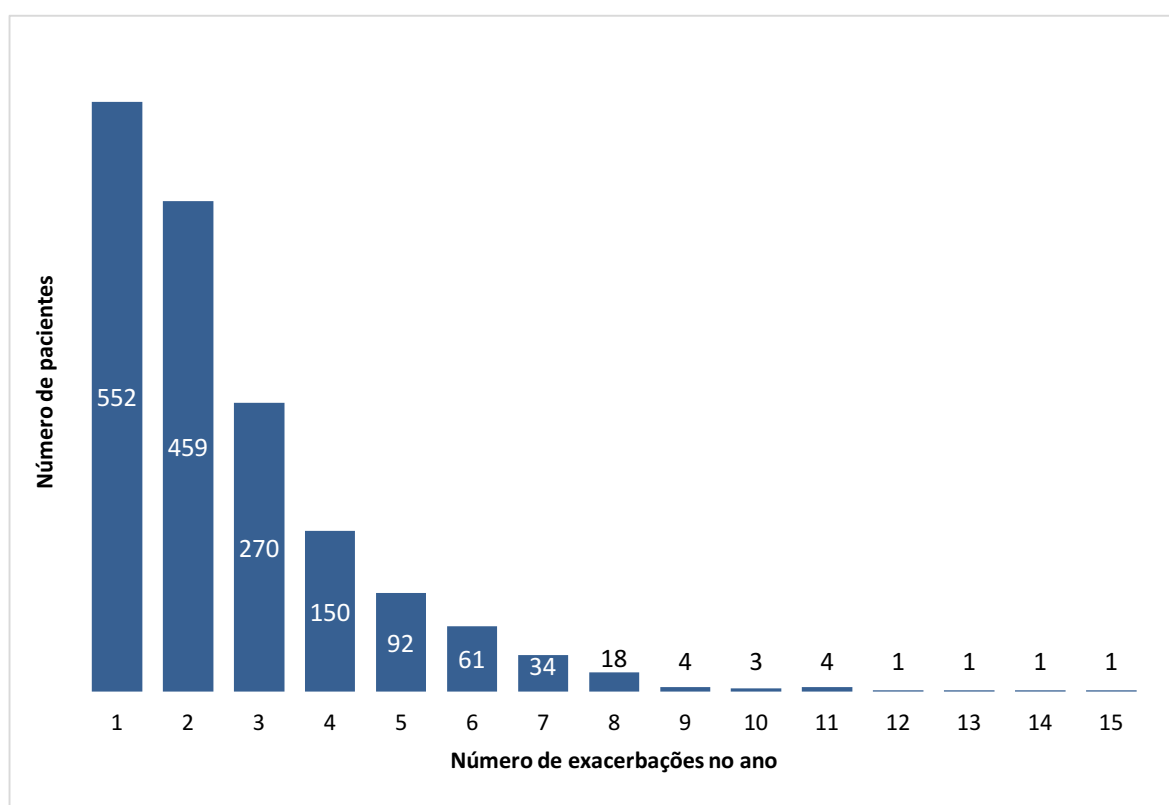


Figura 28: Distribuição dos indivíduos quanto ao número de exacerbações respiratórias agudas no ano de 2019.

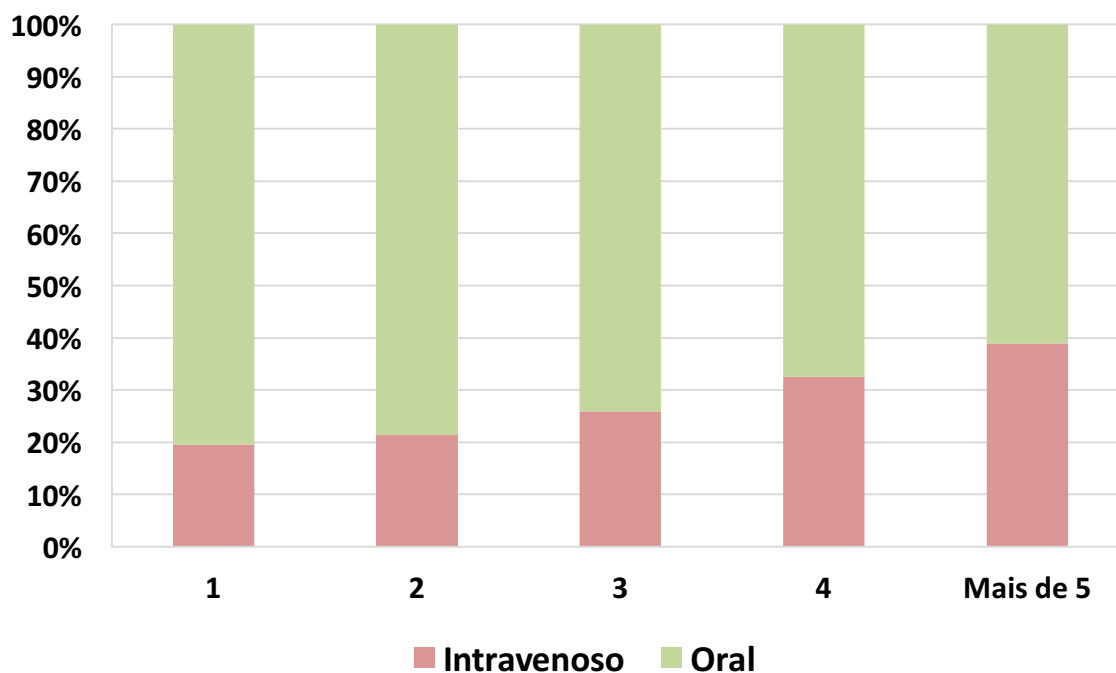


Figura 29: Modalidade de tratamento (oral ou intravenoso) de acordo com o número de exacerbações respiratórias agudas no ano de 2019.

Tabela 43. Complicações da fibrose cística – hemoptise e pneumotórax, 2019.

Hemoptise		n (%)
Nº de episódios de hemoptise		
Um		69 (62,2%)
Dois		27 (24,3%)
Três ou mais*		15 (13,5%)
Pacientes com hemoptise		111 (3,3%)*
Pneumotórax		n (%)
Nº de episódios de pneumotórax		
Um		9 (75,0%)
Dois		2 (16,7%)
Três		1 (8,3%)
Pacientes com pneumotórax		12 (0,4%)*

* percentual do total de pacientes (n=3.348)

Houve ainda 210 pacientes (6,3%) com internações por motivo distinto de exacerbação respiratória aguda, apresentados na tabela abaixo:

Tabela 44: Admissões hospitalares por motivos distintos de exacerbação respiratória aguda, 2019.

	Desidratação/ distúrbio metabólico	Condição gastrointestinal	Cirurgia
Número de pacientes	53	57	62
Número de episódios no ano			
1	45	48	56
2	8	5	6
3 ou mais	4	4	-
Dias de internação			
média (desvio padrão)	7,3 (7,6)	13,6 (19,3)	11,5 (18,1)
mediana (p25-p75)	5 (3 – 10)	7 (5 – 14)	5 (2 – 12,8)

OBS: os pacientes podem ter sido admitidos por mais de uma causa não-respiratória durante o período.

TABELA 45: Antibióticos por via intravenosa – Drogas utilizadas, 2019.

Drogas utilizadas	N	(%)
Ceftazidima	456	13,6
Amicacina	452	13,5
Oxacilina	287	8,6
Imipenem / Meropenem	227	6,8
Sulfa-Trimetoprim	125	3,7
Ciprofloxacina	103	3,1
Levofloxacino	31	0,9
Gentamicina	23	0,7
Tobramicina	16	0,5
Aztreonam	13	0,4
Colimicina	16	0,5
Vancomicina	10	0,3
Outros	70	2,1
Cefepima	-	-
Piperacilina/Tazobactam	-	-

N: número de pacientes

TABELA 46: Dados específicos da população adulta.

	Sexo		
	Masculino	Feminino	Total
Azoospermia / Hipospermia*	67 (13,0)	-	67
Gravidez	-	20 (3,8%)	20
Anticoncepcional oral ou injetável	-	86 (16,4%)	86
União Estável	73 (14,2%)	124 (23,6)	197 (18,9%)
Emprego	130 (25,2%)	105 (20,0%)	235 (22,6%)
Total de pacientes com idade ≥ 18 anos	515	525	1040

* Pacientes com relato de investigação

9. SOBREVIDA

Do total de 5.405 casos com algum dado de seguimento inserido, foram observados 435 óbitos (8,0%). Desses, 12 eram por causa desconhecida e 5 descreviam causas não relacionadas à doença. Esses casos foram censurados na análise de sobrevida.

Utilizando a mesma metodologia adotada pela organização norte-americana *CysticFibrosis Foundation* (CFF) para análise da sobrevida, não foi possível obter um resultado válido de estimativa de sobrevida mediana para o ano de seguimento de 2019, pois a curva de sobrevida não cruzou o valor de 50%. Deste modo, não foi possível obter um valor de sobrevida mediana dos indivíduos brasileiros com FC nesse ano de seguimento de 2019.

Contribuíram para esse Relatório (ordem alfabética do nome do Centro):

Hospital	Cidade	Estado	Responsável	email
Ambulatório Amélio Marques - Univ Federal de Uberlândia HCU/FAEPU	Uberlândia	MG	Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende	ericamarianor@gmail.com
Ambulatório Multidisciplinar de Fibrose Cística APAE - Iped	Campo Grande	MS	Lilian Cristina Ferreira Andries	lilianandries@yahoo.com.br
APAE Anápolis	Anápolis	GO	Virgínia Auxiliadora Freitas de Castro	castrovirginia@yahoo.com.br
Centro de Puericultura - CPAP	São Paulo	SP	Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho	vices@usp.br
Centro de Referência em Fibrose Cística do ABC SP	São Paulo	SP	Maria Fernanda B. H. Perez	dra.mariafernanda@outlook.com.br
Centro de Referência em Fibrose Cística do RN	Natal	RN	Vera Maria Dantas	veramdantas@gmail.com
Centro Geral de Pediatria	Belo Horizonte	MG	Alberto Andrade Vergara	albertovergara1967@gmail.com
CLIPED Blumenau	Blumenau	SC	Glaunir Maria Foletto	glauto@hotmail.com
Consultório Fabiola Adde	São Paulo	SP	Fabiola Vilac Adde	fabiola.adde@outlook.com
Hospital da Criança de Brasília Jose Alencar	Brasília	DF	Luciana de Freitas Velloso Monte	luciana_fvm@yahoo.com.br
Hospital das Clínicas da FMUSP - adultos	São Paulo	SP	Rodrigo Athanazio e Samia Rached	rathanazio@yahoo.com.br
Hospital das Clínicas da UFGO	Goiânia	GO	Lusmala Damaceno Camargo Costa	lusmalapneumoped@gmail.com
Hospital das Clínicas da UFGO - Adultos	Goiânia	GO	Lorena Junqueira Almeida Prado	lorenajap@gmail.com
Hospital das Clínicas da UFMG	Belo Horizonte	MG	Elizabet Vilar	betvilar@gmail.com
Hospital das Clínicas da UFMG - adultos	Belo Horizonte	MG	Marina Nishi	marinanishi@yahoo.com.br
Hospital das Clínicas da UFPR	Curitiba	PR	Carlos Antônio Riedi	pneumoriiedi@yahoo.com.br
Hospital das Clínicas da UFPR - Adultos	Curitiba	PR	Mariane Gonçalves Martynychen Canan	marianegm@hotmail.com
Hospital das Clínicas da USP Ribeirão Preto	Ribeirão Preto	SP	Albin Eugênio Augustin	albinagustin@hotmail.com
Hospital das Clínicas da USP Ribeirão Preto - adultos	Ribeirão Preto	SP	Rosângela Villela	rosangelavillela@yahoo.com.br
Hospital de Base do Distrito Federal	Brasília	DF	Margarete Zembrzuskij	margarete.zem@gmail.com
Hospital de Base Fac Med de SJ Rio Preto	São José do Rio Preto	SP	Katia Izabela de Oliveira	katia_oliveira@ig.com.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Porto Alegre	RS	Paulo Cauduro Maróstica	pmarostica@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Adultos	Porto Alegre	RS	Paulo de Tarso Roth Dalcin	pdalcin@terra.com.br
Hospital dos Servidores do Estado Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	RJ	Daniela de Souza Paiva Borgli	daniborgli@gmail.com
Hospital Dr Dorio Silva ES	Vitória	ES	Danielle Menezes Torres	danimetor@yahoo.com.br
Hospital Especializado Otávio Mangabeira	Salvador	BA	Maria Angélica Santana	angelicap.santana@gmail.com
Hospital Infantil Albert Sabin	Fortaleza	CE	Cláudia de Castro e Silva	claudiadecastro@hotmail.com
Hospital Infantil Jeser Amarante Faria	Joinville	SC	Tiago Neves Veras e Rafaela C. Benvenutti da Costa	tnveras@hotmail.com
Hospital Infantil Joana de Gusmão	Florianópolis	SC	Norberto Ludwig Neto	norbertoludwig@gmail.com
Hospital Infantil Lucídio Portela	Teresina	PI	Maria do Espírito Santo Almeida Moreira	me.santo@uol.com.br
Hospital Infantil N Sra da Glória	Vitória	ES	Roberta de Cássia Melotti	roberta.melotti@hotmail.com
Hospital Julia Kubitschek	Belo Horizonte	MG	Marcelo de Fuccio	marcelobf@yahoo.com.br
Hospital Nereu Ramos	Florianópolis	SC	Adriana de Siqueira Carvalho Knabben	drica_2@hotmail.com
Hospital Pequeno Príncipe	Curitiba	PR	Paulo Kussek	paulokussek@gmail.com
Hospital São Lucas	Porto Alegre	RS	Leonardo Araújo Pinto	leonardo.pinto@puccs.br
Hospital São Lucas - PUCRS - adultos	Porto Alegre	RS	Marcelo Tadday Rodrigues	marcelo.tadday@gmail.com
Hospital Universitário da UFJF	Juiz de Fora	MG	Marta Cristina Duarte	marduart@terra.com.br
Hospital Universitário da Univ Federal de Sergipe	Aracaju	SE	Daniela Gois Meneses	daniela.meneses@ig.com.br
Hospital Universitário João de Barros Barreto	Pará	PA	Valéria de Carvalho Martins	vcmartins@hotmail.com
Hospital Universitário Lauro Wanderley	João Pessoa	PB	Constantino Cartaxo	constancartaxo@gmail.com
Hospital Universitário Materno-Infantil de São Luis	São Luis	MA	Denise Haidar	denise.ch@terra.com.br
Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ	Rio de Janeiro	RJ	Monica de Cassia Firmida	mfirmda@gmail.com
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos	Salvador	BA	Edna Lúcia Santos de Souza	souza.ednalucia@gmail.com
Hospital Universitário Professor Alberto Antunes	Maceió	AL	Katharina Vidal de Medeiros Moura	kmoura@bol.com.br
Instituto da Criança	São Paulo	SP	Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho	luizvic@me.com
Instituto Fernandes Figueira	Rio de Janeiro	RJ	Tania Wrobel Folescu	taniafolescu@hotmail.com
Instituto Materno Infantil de Pernambuco	Recife	PE	Murilo Carlos Amorim de Britto	murilodebritto@gmail.com
PAM Codajás	Manaus	AM	Cláudia Mello Gonçalves	cmgr.mao@gmail.com
Santa Casa	São Paulo	SP	Neiva Damaceno	neiva.d@terra.com.br
Santa Casa de Porto Alegre	Porto Alegre	RS	Gilberto Bueno Fischer	gbfinter@gmail.com
UNESP	Botucatu	SP	Giesela Fleischer Ferrari	gferrari@fmb.unesp.br
Unicamp	Campinas	SP	Antonio Fernando Ribeiro	fernando.anferi@gmail.com
UNIFESP	São Paulo	SP	Sonia Mayumi Chiba	smchiba@uol.com.br