

# Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016

# **RELATÓRIO ANUAL DE 2016**

O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) contém dados demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) do Brasil, com o objetivo de melhorar a atenção à doença em nosso país. Esta iniciativa completa oito anos com a publicação do presente Relatório, com a participação crescente de colegas e cada vez mais Centros atuando no país. Pela primeira vez na história da FC no País, obtivemos um enorme salto no conhecimento da genética de nossos pacientes, graças ao patrocínio de uma empresa farmacêutica, a rápida atuação de um laboratório privado de São Paulo, e a coordenação do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Entretanto, ainda há muito a se fazer pelos pacientes 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 importância capital neste cenário, pois representa o principal recurso documentado da real situação dos pacientes brasileiros, e sua evolução ao longo dos anos – demonstrando, portanto, como a FC está sendo diagnosticada e tratada no país.

Seguimos acreditando que esta iniciativa 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 (sistema respiratório, gastrintestinal, hepático e genitourinário). Trata-se de uma doença complexa, de característica progressiva e potencialmente letal, ainda pouco conhecida em nosso país, apesar da existência de alguns Centros e profissionais dedicados a estudá-la e cuidar dos pacientes 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 no país sobre a doença e atuação junto ao Ministério da Saúde para a definição de um protocolo nacional de atenção à FC.

Além da recente publicação das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística, o GBEFC vem atuando de forma bastante incisiva, ao promover visitas técnicas aos Centros de vários Estados. O GBEFC vem ainda promovendo a melhora do diagnóstico da FC, seja através da recente iniciativa de genotipagem, como pela expansão de acesso ao teste do suor de qualidade, através do empréstimo de cloridrômetros a alguns importantes Centros brasileiros 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 de língua portuguesa e inglesa.

# COMITÊ EXECUTIVO DO REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA:

# Dr. 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

# Dr. 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

### Dr. Paulo José Cauduro Maróstica

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

# Dr. Rodrigo Abensur Athanazio

• Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP

### Dra. 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)

# Adilson Yuuji Hira

- 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)
- Setor de Estatística Aplicada Pró Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Universidade Federal de São Paulo

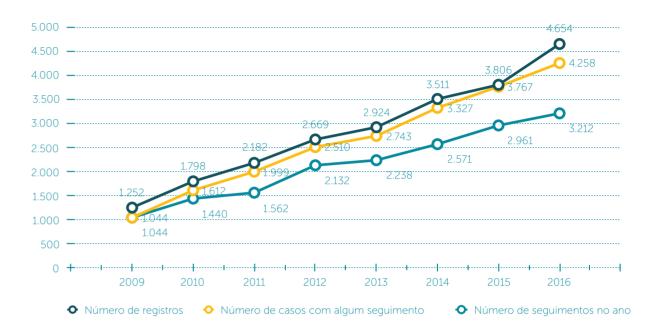
# OW HA

Este relatório descreve dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), que contém aspectos demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com fibrose cística do Brasil. São apresentados os dados de pacientes com seguimento durante o ano de 2016 e incluídos no Registro em 2017. Até o momento de geração do banco de dados para a análise, 4.654 pacientes haviam sido registrados na base de dados, dos quais 4.258 (91,5%) tinham algum seguimento registrado.

O número de registros e de seguimentos vem crescendo anualmente conforme mostra a Figura 1. Em 2017 foram observados 848 registros novos, um número bem expressivo quando comparado ao ano anterior. O número anual de seguimentos não subiu na mesma proporção que os registros, mas continua aumentando conforme se observa no Figura 1.

Mesmo com o aumento do número de registros, mais de 60% dos pacientes têm pelo menos três anos de seguimento e 76,5% têm pelo menos 2 anos de seguimento (Tabela 1). Esses dados deixam clara a contínua atualização do banco de dados da REBRAFC quanto ao acompanhamento dos casos registrados.

# Crescimento do número de registros e seguimentos entre 2009 e 2016.



### TABELA 1

# Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de seguimento.

TEMPO DE SEGUIMENTO	n	%	% ACUMULADA
8 anos	380	8,2%	8,2%
7 anos	425	9,1%	17,3%
6 anos	408	8,8%	26,1%
5 anos	478	10,3%	36,3%
4 anos	498	10,7%	47,0%
3 anos	665	14,3%	61,3%
2 anos	705	15,1%	76,5%
1 ano	699	15,0%	91,5%
Sem seguimento	396	8,5%	100,0%
TOTAL	4654	100%	

Para a descrição dos dados pessoais e diagnóstico foram considerados todos os pacientes registrados (n=4.654). Para a análise dos dados de seguimento, foram considerados apenas os dados com ano de referência 2016 (inseridos em 2017), que totalizam 3.212 pacientes.

# 

# Distribuição dos pacientes segundo Estado de nascimento, 2016.

ESTADO DE ORIGEM	n	%
São Paulo	1185	25,5
Minas Gerais	527	11,3
Rio Grande do Sul	463	9,9
Bahia	451	9,7
Rio de Janeiro	389	8,4
Paraná	295	6,3
Santa Catarina	234	5,0
Espírito Santo	158	3,4
_ Pará	158	3,4
_ Ceará	115	2,5
_ Goiás	94	2,0
Distrito Federal	80	1,7
_ Pernambuco	76	1,6
Mato Grosso do Sul	54	1,2
Mato Grosso	51	1,1

ESTADO DE ORIGEM	n	%
Sergipe	45	1,0
Rio Grande do Norte	32	0,7
Alagoas	31	0,7
Maranhão	21	0,5
Paraíba	19	0,4
Amazonas	11	0,2
Tocantins	11	0,2
Piauí	10	0,2
Rondônia	9	0,2
_ Amapá	5	0,1
_ Acre	3	0,1
Roraima	3	0,1
Não informado	124	2,7
TOTAL	4.654	100

n = número de pacientes

### FIGURA 2

Distribuição dos pacientes quanto ao Estado de nascimento, 2016.



### TARFIA 3

# Distribuição dos pacientes segundo Região de nascimento, 2016.

REGIÃO DE NASCIMENTO	n	<b>%</b>
Sudeste	2.259	48,5%
Sul	992	21,3%
Nordeste	800	17,2%
Centro-oeste	279	6,0%
Norte	200	4,3%
Não informado	124	2,7%
TOTAL	4.654	100%

### TABELA

# Distribuição dos pacientes por Estado onde se situa seu Centro de Atendimento, 2016.

ESTADO DO CENTRO DE ATENDIMENTO	n	(%)
São Paulo	1.269	27,3
Minas Gerais	538	11,6
Rio Grande do Sul	506	10,9
Bahia	445	9,6
Rio de Janeiro	389	8,4
Paraná	331	7,1
Santa Catarina	211	4,5
Espírito Santo	169	3,6
Pará Pará	161	3,5
Distrito Federal	127	2,7
Ceará	117	2,5

ESTADO DO CENTRO DE ATENDIMENTO	n	(%)
Goiás	91	2,0
Pernambuco	73	1,6
Mato Grosso do Sul	50	1,1
Sergipe	40	0,9
Mato Grosso	39	0,8
Rio Grande do Norte	32	0,7
Alagoas	31	0,7
Maranhão	18	0,4
Paraíba	14	0,3
Amazonas	3	0,1
TOTAL DE PACIENTES	4.654	100%

n = número de pacientes.

### TABELA 5

# Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e cor/raça, 2016.

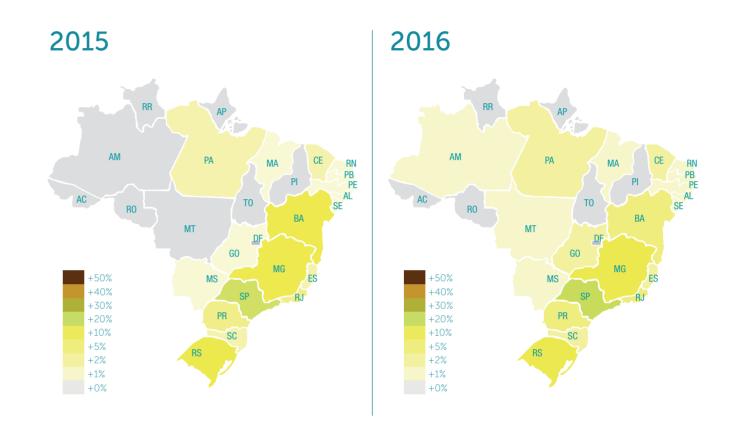
SEXO	n (%)
Masculino	2.421 (52,0%)
Feminino	2.233 (48,0%)
TOTAL DE PACIENTES	4 654 (100%)

COR / RAÇA	n (%)
Branca	3.186 (68,5%)
Parda	1.162 (25,0%)
Preta	293 (6.3%)
Amarela	10 (0,2%)
Indígena	3 (0,1%)
TOTAL DE PACIENTES	4.654 (100%)

n = número de pacientes.

### FIGURA

Distribuição dos pacientes por Estado onde se situa seu Centro de Atendimento, 2015 e 2016.



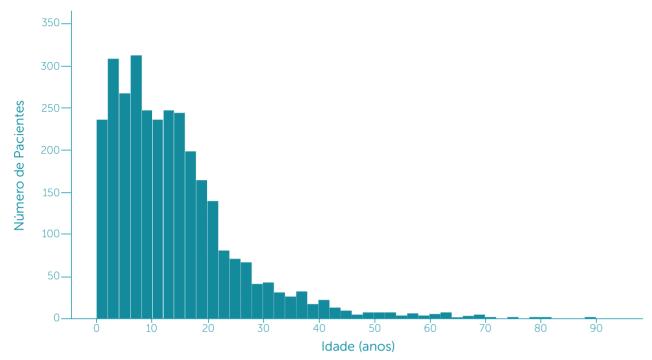
### TABELA 6

# Descrição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria ou antropometria), 2016.

Média (desvio padrão)	13,84 (11,37)
Mediana (p25-p75)	12,53 (5,75 – 18,38)
TOTAL DE PACIENTES COM INFORMAÇÃO DA IDADE	3.126
PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO	59
PACIENTES SEM ESPIROMETRIA NEM ANTROPOMETRIA	27
TOTAL DE PACIENTES COM SEGUIMENTO EM 2016	3.212

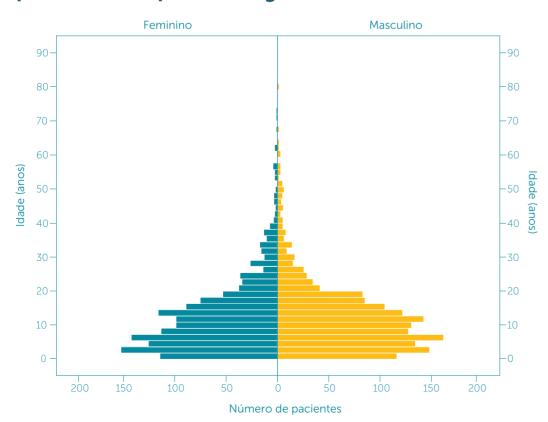
n=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

# Distribuição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria/antropometria) (N=3.126), 2016.



EICLIDA 5

# Distribuição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria/antropometria) segundo sexo (N=3.126), 2016.



### TARFIA 7

# Distribuição dos pacientes quanto à faixa etária atual, 2016.

FAIXA ETÁRIA	n (%)
Até 5 anos	679 (21,7%)
> 5 a 10	696 (22,3%)
>10 a 15	614 (19,6%)
>15 a 20	479 (15,3%)
>20 a 25	256 (8,2%)
>25 a 30	144 (4,6%)
>30 a 35	86 (2,8%)
>35 a 40	63 (2,0%)
>40 a 45	38 (1,2%)
>45 a 50	18 (0,6%)
>50 anos	53 (1,7%)
TOTAL DE PACIENTES	3.126 (100%)

FAIXA ETÁRIA (PEDIÁTRICA – ADULTA)	n (%)
Menos de 18 anos	2.241 (71,7%)
18 anos ou mais	885 (28,3%)
TOTAL DE PACIENTES	3.126 (100%)

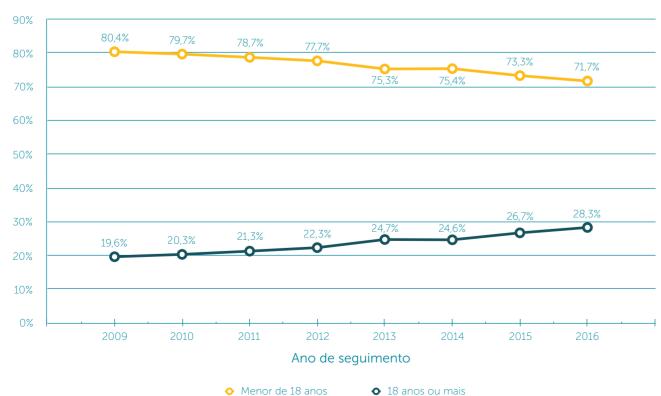
n = número de pacientes.

FIGURA 6

# Evolução da idade atual no período de 2009 a 2016. Valores em medianas.



FIGURA 7 Distribuição dos pacientes quanto à faixa etária pediátrica no período de 2009 a 2016.



• 18 anos ou mais

### TARFI A 8

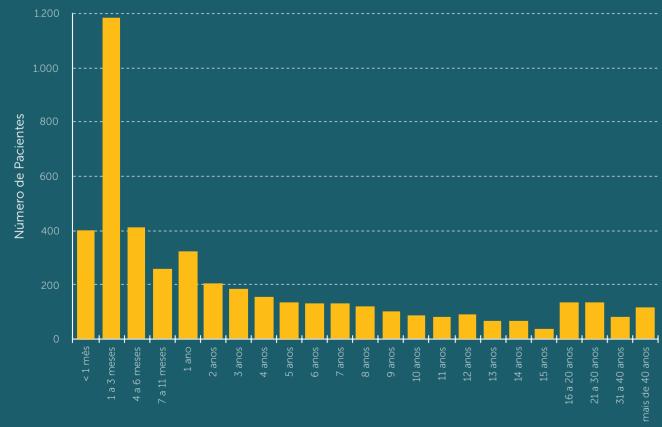
# Descrição dos pacientes em relação à idade no diagnóstico.

IDADE (EM ANOS)	
Média (desvio padrão)	6,03 (10,69)
Mediana (p25-p75)	1,13 (0,20 – 7,64)
TOTAL DE PACIENTES	4.646
PACIENTES SEM INFORMAÇÃO*	8

n=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75. \*datas de nascimento/diagnóstico com preenchimento incorreto.

### FIGURA 8

# Distribuição dos pacientes em relação à idade ao diagnóstico.



Idade ao 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 2016. No gráfico pode-se observar que nos últimos 4 anos, a mediana manteve-se abaixo de 6 meses de idade.

### FIGURA 9

# Variações da idade do diagnóstico ao longo dos anos. Valores em medianas.



### TABELA 9

# Distribuição dos pacientes quanto às condições para diagnóstico.

ONDIÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO	n	(%)
Sintomas respiratórios persistentes	2.777	59,7%
Déficit crescimento / Desnutrição	1.741	37,4%
Esteatorreia ou Má absorção	1.583	34,0%
Triagem Neonatal (TIR)	1.471	31,6%
História familiar	391	8,4%
Íleo meconial clínico ou cirúrgico	345	7,4%
Doença Sinusal e/ou pólipo nasal	291	6,3%
Distúrbio metabólico	270	5,8%
Edema / anemia	178	3,8%
Icterícia prolongada	46	1,0%
Prolapso retal	39	0,8%
Infertilidade	23	0,5%
Outras	232	5,0%
Condição Desconhecida	113	2,4%
TOTAL DE PACIENTES	4.654	100%

n=número de pacientes.

# Descrição dos pacientes em relação ao teste do suor.

	CLORETO (mEq/l)	MASSA (mg)	CONDUTIVIDADE (mmol/l)
Média (desvio padrão)	90,06 (26,77)	146,83 (79,11)	101,5 (20,9)
Mediana (p25-p75)	90,00 (71,0-105,50)	135,00 (100-187)	104,0 (93,5-114)
TOTAL DE PACIENTES	3.946	2.739	624

n=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75. Para cloreto e massa foram consideradas as médias das 2 medidas realizadas.

### TABELA 1

# Diagnóstico através de triagem neonatal - Dosagem do tripsinogênio Imunorreativo (TIR).

DOSAGEM DO TRIPSINOGÊNIO IMUNORREATIVO (TIR) (ng/ml)	1ª DOSAGEM	2ª DOSAGEM
Média (desvio padrão)	199,5 (120,8)	200,4 (129,2)
Mediana (p25-p75)	171,0 (120-249)	169,0 (116-247)
TOTAL DE PACIENTES	1.271	975

# TABELA 12

# Outros exames relatados para o diagnóstico.

	n (%)
Medida da diferença de potencial nasal	113 (2,4%)
Biópsia retal	77 (1,7%)
TOTAL DE PACIENTES	4.654 (100%)

n=número de pacientes

Assim como nos anos anteriores, verificou-se que a idade ao diagnóstico é significativamente menor entre os pacientes que realizam triagem neonatal (p<0,001, Tabela 13 e Figura 10).

### ΤΔΡΕΙΔ 13

# Descrição dos pacientes em relação à idade ao diagnóstico em pacientes com e sem triagem neonatal.

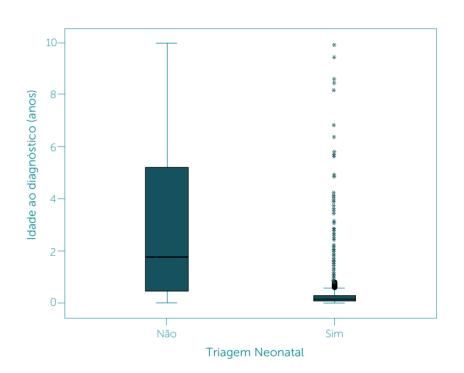
	TRIAGEM NEONATAL				
IDADE AO DIAGNÓSTICO (EM ANOS)	NÃO	SIM	TOTAL		
Média (desvio padrão)	8,62 (12,06)	0,44 (1,21)	6,03 (10,69)		
Mediana (p25-p75)	4,38 (0,76-11,13)	0,14 (0,09-0,29)	1,13 (0,20 – 7,64)		
TOTAL DE PACIENTES	3.176	1.470	4.646		
PACIENTES SEM INFORMAÇÃO	7	1	8		

16

p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

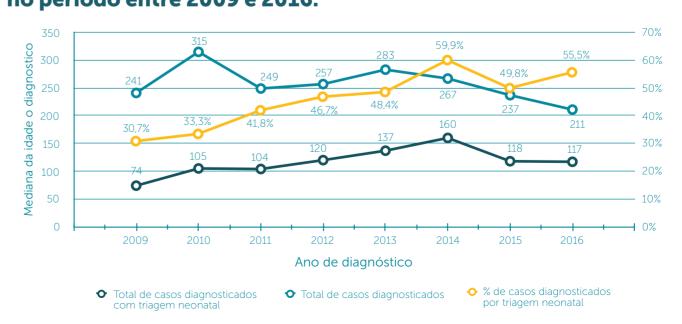
EIGLIDA 10

Distribuição dos pacientes quanto à idade ao diagnóstico segundo triagem neonatal - considerando apenas pacientes diagnosticados até 10 anos de idade.



No período de 2009 a 2016 foram diagnosticados 2.208 casos de fibrose cística, dos quais 1.004 (45,5%) foram diagnosticados por meio da triagem neonatal.

# Diagnóstico por meio da triagem neonatal no período entre 2009 e 2016.

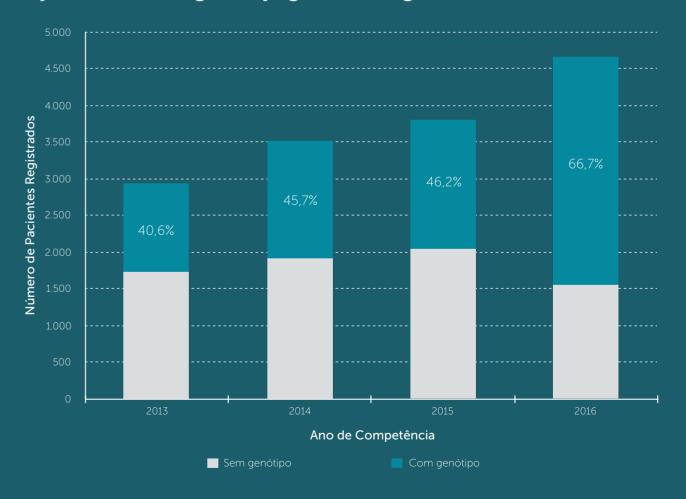


### TABELA 14

Descrição dos pacientes quanto à realização de estudo do genótipo nos anos 2013 a 2016 (incluindo exames realizados até outubro de 2017).

GENÓTIPO REALIZADO	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)
Não	1.737 (59,4%)	1.907 (54,3%)	2.046 (53,8%)	1.550 (33,3%)
Sim	1.187 (40,6%)	1.604 (45,7%)	1.760 (46,2%)	3.104 (66,7%)
TOTAL DE PACIENTES	2.924 (100%)	3.511 (100%)	3.806 (100%)	4.654 (100%)

Número total de pacientes registrados e proporção de pacientes com genotipagem ao longo dos anos.



justapostas) do gene CFTR de todos os pacientes sem definição de seu genótipo. Como consequência, no período de março a outubro de 2017, mais de 1.200 casos realizaram o exame e tiveram seus resultados incorporados no banco de dados do REBRAFC, com dados extraídos em novembro de 2017. Por conta disso, observa-se um grande acréscimo no contingente de pacientes com investigação genotípica, atingindo quase 70% de todos os casos registrados (Tabela 14, Figura 12).

Os dados de genética apresentados neste relatório in-

cluem parte dos resultados da recente iniciativa brasileira de sequenciar os exons (além de regiões intrônicas

Na análise da proporção de pacientes estudados **por região de nascimento**, é possível verificar que houve um salto significativo em todas as regiões brasileiras, restando apenas a região Norte com menos de 50% dos pacientes com genótipo realizado (Tabela 15).

### TABELA 15

# Descrição dos pacientes quanto à realização de estudo do genótipo por região de nascimento (incluindo exames realizados até outubro de 2017).

REGIÃO DE NASCIMENTO	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
Sudeste	39,2%	47,7%	47,6%	68,6%
Sul	54,7%	55,9%	57,2%	73,7%
Nordeste	31,0%	32,9%	33,2%	54,5%
Centro Oeste	47,6%	41,0%	45,6%	73,1%
Norte	19,0%	40,0%	39,3%	45,5%
TOTAL	40,6%	45,7%	46,2%	66,7%

Analisando os resultados de genótipo da FC, observa-se que 64,5% dos casos tem um resultado positivo, isto é, homozigoto ou heterozigoto com identificação de duas ou mais variantes patogênicas, e 24,4% dos casos foram inconclusivos, com identificação de apenas uma variante ou uma variante patogênica e outra de significado incerto. Cerca de 11% dos pacientes tiveram resultado negativo, sem identificação de variantes (Tabela 16).

20

### TABELA 1

# Descrição dos resultados de genotipagem dos pacientes que realizaram teste genético.

RESULTADO DO EXAME GENÉTICO	n (%)
Positivo	2.002 (64,5%)
Inconclusivo	757 (24,4%)
Negativo	345 (11,1%)
TOTAL DE PACIENTES COM GENÓTIPO	3.104 (100%)

Negativo: nenhuma variante identificada / Inconclusivo: apenas uma variante ou uma variante patogênica e uma de significado incerto / Positivo: homozigoto ou heterozigoto com identificação de duas ou mais variantes patogênicas.

A maior parte dos pacientes (88,4%) teve a identificação de pelo menos uma variante, e em 10 casos houve a identificação de 3 variantes (Tabela 17).

### TARFLA 1

# Descrição da quantidade de variantes genéticas descritas nos pacientes que realizaram teste genético.

QUANTIDADE DE MUTAÇÕES IDENTIFICADAS	n (%)
Nenhuma	345 (11,1%)
Uma	757 (24,4%)
Duas	1.994 (64,2%)
Três	8 (0,3%)
TOTAL DE PACIENTES COM GENÓTIPO	3.104 (100%)

A distribuição dos resultados por região de nascimento indicou que as regiões Norte e Nordeste tiveram a maior proporção de casos negativos, sem nenhuma variante identificada (Tabela 18, Figura 13).

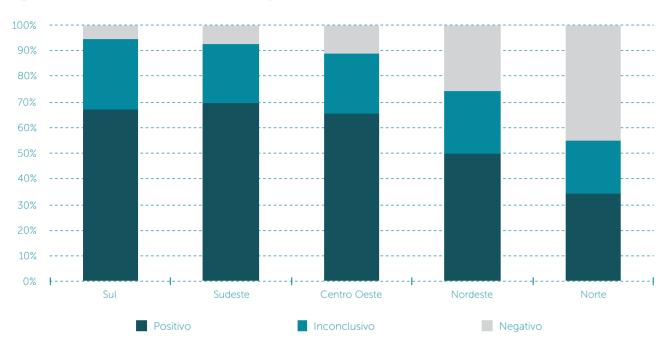
### TARFLA 18

# Descrição dos resultados de genotipagem por região de nascimento.

RESULTADO DE GENOTIPAGEM	CENTRO OESTE % (n)	NORDESTE % (n)	NORTE % (n)	SUDESTE % (n)	SUL % (n)
Positivo	65.2% (133)	49,5% (216)	34,1% (31)	69,7% (1079)	66,8% (488)
Inconclusivo	23,5% (48)	24,5% (107)	20,9% (19)	22,8% (353)	27,9% (204)
Negativo	11,3% (23)	25,9% (113)	45,1% (41)	7,6% (117)	5,3% (39)
TOTAL	100% (204)	100% (436)	100% (91)	100% (1.549)	100% (731)

OBS: 93 pacientes não têm informação de Estado de origem

# Distribuição dos resultados de genotipagem por região de nascimento dos pacientes (n=3.104).



Estes resultados indicam que o diagnóstico clínico da FC pode não ser totalmente fidedigno, por conta de testes diagnósticos inadequados - afinal é improvável que essa população de negativos tenha uma proporção tão grande de mutações intrônicas ou outros tipos de variantes genéticas complexas não identificadas pelo método de sequenciamento de nova geração.

Analisando os resultados de genotipagem em termos das variantes identificadas, observamos que 50% dos casos tem pelo menos uma cópia da variante F508del, sendo metade deles (25% dos pacientes) homozigotos para esta variante (Tabela 19, Figura 14).

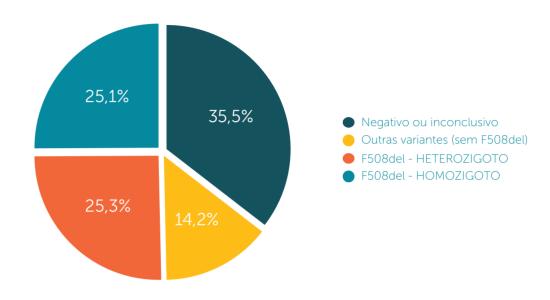
TABELA 19

# Descrição dos resultados de genotipagem quanto às variantes identificadas, com enfoque na frequência da variante preponderante, F508del.

GENÓTIPO - DESCRIÇÃO	n (%)
F508del - HOMOZIGOTO	778 (25,1%)
F508del - HETEROZIGOTO	784 (25,3%)
Outras variantes (sem F508del)	440 (14,2%)
Negativo ou inconclusivo	1.102 (35,5%)
TOTAL DE PACIENTES COM GENÓTIPO	3.104 (100%)

FIGURA 14

Distribuição dos pacientes quanto ao resultado de genotipagem, com enfoque na frequência da variante preponderante, F508del (n=3.104 pacientes).



Analisando a distribuição das categorias de genótipo baseadas na mutação preponderante por região de origem, observamos que a proporção de homozigotos para F508del não demonstra variação substancial, mas a proporção de casos heterozigotos e de negativos/inconclusivos é muito diferente nas regiões Norte e Nordeste. Interessante notar que estas diferenças também se refletem na proporção de casos com identificação de outras variantes genéticas (Tabela 20, Figura 15).

### TABELA 20

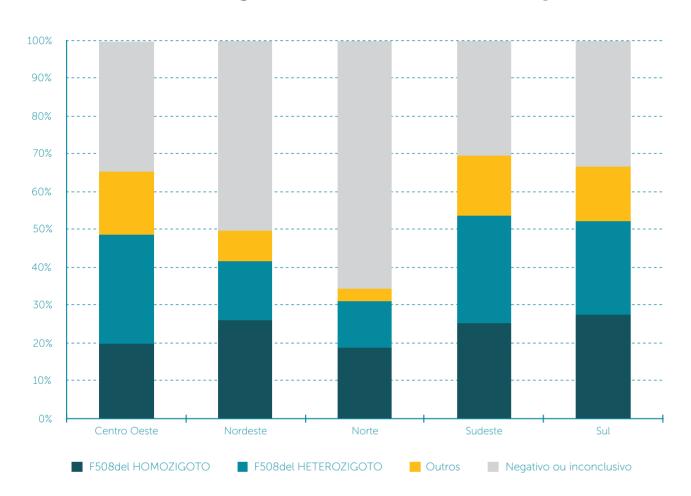
Descrição dos resultados de genotipagem quanto às variantes identificadas, com enfoque na frequência da variante preponderante (F508del), de acordo com a região de nascimento (n=3.011 pacientes).

CATEGORIA DE GENÓTIPO	CENTRO OESTE % (n)	NORDESTE % (n)	NORTE % (n)	SUDESTE % (n)	SUL % (n)
F508del - HOMOZIGOTO	19,6% (40)	25,9% (113)	18,7% (17)	25,0% (387)	27,2% (199)
F508del - HETEROZIGOTO	28,9% (59)	15,6% (68)	12,1% (11)	28,6% (443)	25,0% (183)
Outras variantes (sem F508del)	16,7% (34)	8,0% (35)	3,3% (3)	16,1% (249)	14,5% (106)
Negativo ou inconclusivo	34,8% (71)	50,5% (220)	65,9% (60)	30,3% (470)	33,2% (243)

OBS: 93 pacientes não têm informação de Estado de origem

FIGURA 1:

Distribuição dos pacientes quanto ao resultado de genotipagem, com enfoque na frequência da variante preponderante, F508del, de acordo com sua região de nascimento (n=3.104 pacientes).



Um total de 160 variantes foram identificadas entre os pacientes, listadas integralmente na Tabela 21 juntamente com o percentual em relação ao total de alelos estudados e com a anotação de causalidade definida pelo site CFTR2 (https://www.cftr2.org/). A Figura 16 mostra a distribuição da frequência das 15 variantes mais frequentes identificadas na população de pacientes com FC do Registro.

TABELA 21

Descrição das variantes identificadas nos 3.104 pacientes que realizaram pesquisa de genótipo (6.208 alelos).

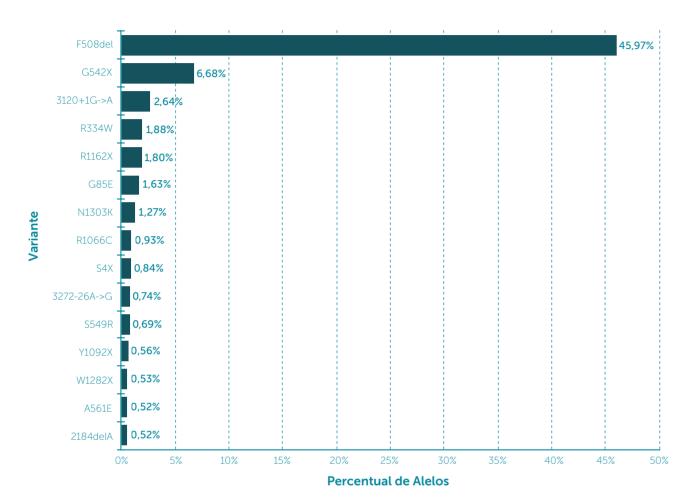
RANKING	VARIANTE*	NÚMERO DE ALELOS	% EM RELAÇÃO AO TOTAL DE ALELOS	ANOTAÇÃO PELO CFTR2#
	F508del	2.854	45,97%	Causadora de FC
	G542X	415	6,68%	Causadora de FC
	3120+1G->A	164	2,64%	Causadora de FC
	R334W	117	1,88%	Causadora de FC
5	R1162X	112	1,80%	Causadora de FC
6	G85E	101	1,63%	Causadora de FC
	N1303K	79	1,27%	Causadora de FC
8	R1066C	58	0,93%	Causadora de FC
9	S4X	52	0,84%	Causadora de FC
10	3272-26A->G	46	0,74%	Causadora de FC
11	S549R	43	0,69%	Causadora de FC
12	Y1092X	35	0,56%	Causadora de FC
13	W1282X	33	0,53%	Causadora de FC
14	2184delA	32	0,52%	Causadora de FC
14	A561E	32	0,52%	Causadora de FC
15	5T	26	0,42%	Consequência variável
16	1812-1G->A	25	0,40%	Causadora de FC
16	P205S	25	0,40%	Causadora de FC
17	R553X	24	0,39%	Causadora de FC
18	2184insA	19	0,31%	Causadora de FC
19	1717-1G->A	18	0,29%	Causadora de FC
20	2789+5G->A	17	0,27%	Causadora de FC
20	I507del	17	0,27%	Causadora de FC
20	S466X	17	0,27%	Causadora de FC
21	711+1G->T	16	0,26%	Causadora de FC
22	L206W	15	0,24%	Causadora de FC
23	2183AA->G	14	0,23%	Causadora de FC
24	3849+10kbC->T	13	0,21%	Causadora de FC
25	A559T	12	0,19%	Causadora de FC
26	711+5G->A	11	0,18%	Causadora de FC
26	D1152H	11	0,18%	Consequência variável
26	G551D	11	0,18%	Causadora de FC
27	1078delT		0,11%	Causadora de FC
27	c.1052C>G		0,11%	Ausente no CFTR2
27	c.3874-1G>A		0,11%	Ausente no CFTR2
27	CFTRdele19-21		0,11%	Causadora de FC
27	R347H		0,11%	Causadora de FC
27	R347P		0,11%	Causadora de FC
28	3120G->A	6	0,10%	Causadora de FC
28	621+1G->T	6	0,10%	Causadora de FC
28	c.1083_1084insTATGA	6	0,10%	Ausente no CFTR2
28	R1066H	6	0,10%	Causadora de FC
28	S1255X	6	0,10%	Causadora de FC
29	2143delT	5	0,08%	Causadora de FC
29	2347delG		0,08%	Causadora de FC
29	3132delTG	5	0,08%	Causadora de FC
29	c.487delA		0,08%	Ausente no CFTR2
29	L1077P	5	0,08%	Causadora de FC
30	124del23bp		0,06%	Causadora de FC
30	1898+3A->G		0,06%	Causadora de FC
30	2307insA		0,06%	Causadora de FC

RANKING	VARIANTE*	NÚMERO DE ALELOS	% EM RELAÇÃO AO TOTAL DE ALELOS	ANOTAÇÃO PELO CFTR2#
30	CFTRdele2,3		0,06%	Causadora de FC
30	D614G		0,06%	Consequência variável
30	R1158X		0,06%	Causadora de FC
30	V201M		0,06%	Significado desconhecido
30	W1089X		0,06%	Causadora de FC
31	3659delC		0,05%	Causadora de FC
31	4005+1G->A		0,05%	Causadora de FC
31	4016insT		0,05%	Causadora de FC
31	c.1399C>T		0,05%	Ausente no CFTR2
31	c.2552G>T	3	0,05%	Ausente no CFTR2
31	c.2997_3000delAATT		0,05%	Ausente no CFTR2
31	E92X		0,05%	Causadora de FC
31	G576A		0,05%	Não causadora de FC
31	Q220X		0,05%	Causadora de FC
31	R117C		0,05%	Causadora de FC
31	R764X		0,05%	Causadora de FC
31	S549N		0,05%	Causadora de FC
31	Y275X		0,05%	Causadora de FC
32	1898+1G->A		0,03%	Causadora de FC
32	3791delC		0,03%	Causadora de FC
32	4428insGA		0,03%	Causadora de FC
32	541delC		0,03%	Causadora de FC
32	711+3A->G		0,03%	Causadora de FC
32	<i>7</i> T		0,03%	Não causadora de FC
32	991del5		0,03%	Causadora de FC
32	A455E		0,03%	Causadora de FC
32	c.2555_2556insT		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.3067_3072delATAGTG		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.326A>G		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.3607A>G		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.3746G>A		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.4333G>A		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.743+1G>A		0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.952T>A		0,03%	Ausente no CFTR2
32	CFTRdele17a-18		0,03%	Causadora de FC
32	CFTRdele2		0,03%	Causadora de FC
32	E585X		0,03%	Causadora de FC
32	G1244E		0,03%	Causadora de FC
32	H1054D		0,03%	Causadora de FC
32	l1234V		0,03%	Causadora de FC
32	l148T		0,03%	Não causadora de FC
32	L997F		0,03%	Não causadora de FC
32	M1101K	2	0,03%	Causadora de FC
32	Q715X		0,03%	Causadora de FC
32	R117H		0,03%	Consequência variável
32	R75Q		0,03%	Não causadora de FC
32	R851X		0,03%	Causadora de FC
32	S1235R		0,03%	Não causadora de FC
32	V754M	2	0,03%	Não causadora de FC
32	D1270N		0,04%	Consequência variável
32	R74W		0,04%	Consequência variável  Consequência variável
33	1161delC		0,02%	Causadora de FC
33	1248+1G->A		0,02%	Causadora de FC  Causadora de FC
33				Causadora de FC  Causadora de FC
33	1341+1G->A		0,02%	
	1465_1466insTAAT			Ausente no CFTR2
33	1609delCA		0,02%	Causadora de FC

ANKING	VARIANTE*	NÚMERO DE ALELOS	% EM RELAÇÃO AO TOTAL DE ALELOS	ANOTAÇÃO PELO CFTR2#
33	1717-8G->A		0,02%	Causadora de FC
33	1782delA		0,02%	Causadora de FC
33	185+1G->T		0,02%	Causadora de FC
33	2372del8		0,02%	Causadora de FC
33	2711delT		0,02%	Causadora de FC
33	2789+2insA		0,02%	Significado desconhecido
33	2869insG		0,02%	Causadora de FC
33	2942insT	1	0,02%	Causadora de FC
33	2991del32	1	0,02%	Causadora de FC
33	3121-1G->A		0,02%	Causadora de FC
33	3600+2insT		0,02%	Causadora de FC
33	3600G->A	1	0,02%	
				Causadora de FC
33	4218insT		0,02%	Significado desconhecido
33	4374+1G->T		0,02%	Causadora de FC
33	4382delA		0,02%	Causadora de FC
33	5T;TG13		0,02%	Consequência variável
33	c.1043T>A		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1317T>G		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.137C>T		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1409_1418del		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.147_150delATCT		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1654C>A		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1687T>C		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2057C>A		0,02%	Ausente no CFTR2
33	R709X		0,02%	Causadora de FC
33	R792X		0,02%	Causadora de FC
33	W1098X		0,02%	Causadora de FC
33	Y913X		0,02%	Causadora de FC
33	c.2375G>A		0,02%	Ausente no CFTR2
33			0,02%	
	c.241delT			Ausente no CFTR2
33	c.2658-2A>G		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2706C>G		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.274-6T>C		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2879_2882delCTAT		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.319G>C		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.325T>C		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.3569_3570delTT		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.490-1G>T		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.51delC		0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.675T>A		0,02%	Ausente no CFTR2
33	D579G		0,02%	Consequência variável
33	E831X		0,02%	Causadora de FC
33	F1052V		0,02%	Consequência variável
33	G1069R	1	0,02%	Consequência variável
33	L732X		0,02%	Causadora de FC
33	P67L	1	0,02%	Causadora de FC
33	Q2X		0,02%	Causadora de FC  Causadora de FC
33	Q493X		0,02%	Causadora de FC
33	Q552X		0,02%	Causadora de FC
33	Q98X		0,02%	Causadora de FC
33	R1070Q		0,02%	Consequência variável
33	R117H;7T		0,02%	Consequência variável
33	R668C		0,02%	Não causadora de FC

<sup>\*</sup> Os nomes das variantes estão apresentados pelo "nome legado" ou legacy name quando disponível; caso contrário pelo nome do cDN, # Anotação pelo CFTR2: informações constantes da base de dados norte-americana CFTR2 (https://www.cftr2.org/), de acordo com planilha de 8 de dezembro de 2017, contendo dados de 89.052 pacientes, com caracterização de 374 variantes

# Frequência das 15 variantes mais identificadas entre os pacientes com FC no REBRAFC (3.104 pacientes, 6.208 alelos).



Na distribuição da frequência de variantes por região de nascimento, observa-se frequência decrescente da variante F508del à medida em que se vai do Sul para o Norte do pais. Além disso, a frequência da variante G542X também é maior nas regiões Sul e Sudeste. A variante 3120+1G>A, de origem africana, tem maior frequência nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, o que demonstra a alta miscigenação racial na população da região Sudeste.

28

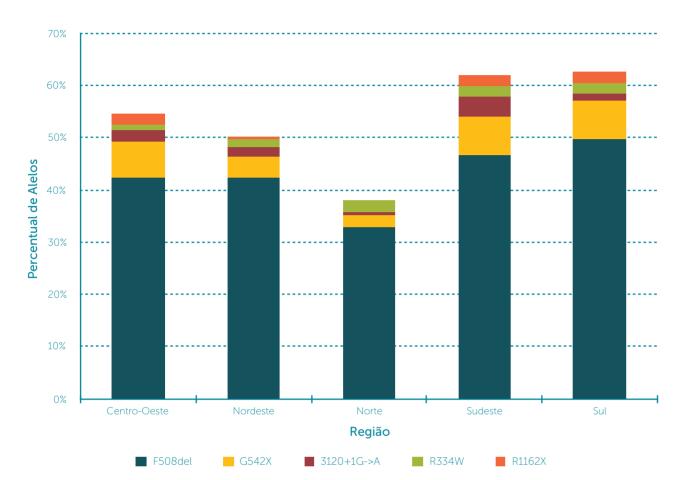
TABELA 22

# Descrição da frequência das 32 variantes mais identificadas, de acordo com a região de nascimento (n=3.011 pacientes).

		NTRO ESTE	NOF	RDESTE	N	ORTE	SUD	ESTE	S	UL
VARIANTE	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F508del	173	42,4%	370	42,4%	60	33,0%	1.443	46,6%	726	49,7%
G542X	28	6,9%	35	4,0%	4	2,2%	231	7,5%	110	7,5%
3120+1G->A	9	2,2%	15	1,7%		0,5%	115	3,7%	18	1,2%
R334W	4	1,0%	15	1,7%	4	2,2%	62	2,0%	30	2,1%
R1162X	8	2,0%		0,5%			64	2,1%	33	2,3%
G85E		1,7%	2	0,2%			74	2,4%	15	1,0%
N1303K	8	2,0%	3	0,3%		0,5%	29	0,9%	34	2,3%
R1066C	13	3,2%	2	0,2%	0	0,0%	37	1,2%	5	0,3%
S4X	9	2,2%	2	0,2%	2	1,1%	28	0,9%	8	0,5%
3272-26A->G	6	1,5%	12	1,4%			26	0,8%	2	0,1%
S549R	2	0,5%	6	0,7%			34	1,1%		0,1%
Y1092X		0,2%	3	0,3%			24	0,8%		0,5%
W1282X	3	0,7%	2	0,2%	2	1,1%	21	0,7%	5	0,3%
2184delA	4	1,0%					11	0,4%	13	0,9%
A561E				0,1%			25	0,8%	5	0,3%
5T		0,2%		0,8%		0,5%	11	0,4%	4	0,3%
1812-1G->A							14	0,5%	8	0,5%
P205S	3	0,7%	5	0,6%		0,5%	12	0,4%	3	0,2%
R553X		1,0%					15	0,5%	5	0,3%
2184insA			3	0,3%		0,5%		0,2%	8	0,5%
1717-1G->A	2	0,5%					9	0,3%	6	0,4%
2789+5G->A							6	0,2%	11	0,8%
I507del		0,2%		0,1%			9	0,3%	6	0,4%
S466X	4	1,0%	3	0,3%				0,2%		0,1%
711+1G->T	2	0,5%					10	0,3%		0,3%
L206W	3	0,7%	3	0,3%			6	0,2%	2	0,1%
2183AA->G	0	0,0%					10	0,3%		0,3%
3849+10kbC->T		0,2%					9	0,3%	3	0,2%
A559T				0,5%			4	0,1%		0,3%
711+5G->A							2	0,1%	8	0,5%
D1152H			5	0,6%			3	0,1%	3	0,2%
G551D							3	0,1%		0,5%
TOTAL DE ALELOS	408	100,0%	872	100,0%	182	100,0%	3.098	100,0%	1.462	100,0

OBS: 93 pacientes não têm informação de Estado de origem

# Frequência das 5 variantes mais identificadas entre os pacientes, de acordo com a região de nascimento (n=3.011 pacientes, 6.022 alelos)



30

Na análise da frequência de variantes por cor / raça (definidas de acordo com IBGE, 2013), observa-se que a variante F508del é mais frequente entre brancos, e a variante 3120+1G>A entre pretos (Tabela 23).

TABELA 23

# Descrição da frequência das variantes mais identificadas, de acordo com a cor / raça (n=3.104 pacientes).

				COP /	RAÇA			
VARIANTE	AM	ARELA	BRA	NCA	PA	RDA	Pl	RETA
F508del	5	31,3%	2.273	50,0%	456	35,1%	120	34,5%
G542X	2	12,5%	330	7,3%	65	5,0%	18	5,2%
3120+1G->A			89	2,0%	47	3,6%	28	8,0%
R334W			81	1,8%	31	2,4%	5	1,4%
R1162X			89	2,0%	18	1,4%	5	1,4%
G85E			71	1,6%	22	1,7%	8	2,3%
N1303K			72	1,6%		0,3%	3	0,9%
R1066C			41	0,9%	12	0,9%	5	1,4%
S4X			42	0,9%		0,5%	3	0,9%
3272-26A->G			33	0,7%	10	0,8%	3	0,9%
S549R			27	0,6%	13	1,0%	3	0,9%
Y1092X			29	0,6%	4	0,3%	2	0,6%
W1282X			26	0,6%	5	0,4%	2	0,6%
2184delA			28	0,6%	4	0,3%		
A561E			28	0,6%	3	0,2%		0,3%
5T			13	0,3%	11	0,8%	2	0,6%
1812-1G->A			20	0,4%	5	0,4%		
P205S			14	0,3%		0,5%	4	1,1%
R553X			21	0,5%	3	0,2%		
2184insA			14	0,3%	5	0,4%		
1717-1G->A			18	0,4%				
2789+5G->A			16	0,4%		0,1%		
I507del			14	0,3%	3	0,2%		
S466X			13	0,3%	4	0,3%		
711+1G->T			12	0,3%	3	0,2%		0,3%
L206W			9	0,2%	6	0,5%		
2183AA->G			13	0,3%		0,1%		
3849+10kbC->T			13	0,3%				
A559T				0,2%		0,3%		0,3%
711+5G->A			11	0,2%				
D1152H			8	0,2%	2	0,2%		0,3%
G551D			10	0,2%		0,1%		
TOTAL DE ALELOS	14	100,0%	4.544	100,0%	1.298	100,0%	348	100,0%

Obs: o único indivíduo da raça índigena que fez pesquisa de genótipo resultou negativo.

De forma análoga, as categorias de genótipo mostram maior frequência de F508del homozigotos na cor branca, e uma maior proporção de resultados negativos ou inconclusivos entre amarelos e indígenas (Tabela 24).

### TABELA 24

Descrição da frequência das categorias de genótipo, com enfoque na frequência da variante preponderante (F508del), de acordo com a cor / raça (n=3.104 pacientes).

CATEGORIA DE	AMARELA		BRANCA		INDÍGENA		PARDA		PRETA	
GENÓTIPO	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F508del HOMOZIGOTO			631	27,8%			113	17,4%	34	19,5%
F508del HETEROZIGOTO	2	25%	609	26,8%			138	21,3%	35	20,1%
Outros			329	14,5%			83	12,8%	28	16,1%
Negativo ou inconclusivo	6	75%	703	30,9%	1	100%	315	48,5%	77	44,3%
TOTAL DE PACIENTES	8	100%	2.272	100%	1	100%	649	100%	174	100%

32

Para a descrição dos dados de seguimento foi consi derado apenas o ano de competência 2016 (N=3.212).

# 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/).

# Descrição dos pacientes quanto aos dados antropométricos.

PESO	PERCENTIL NCHS	ESCORE Z
Média (desvio padrão)	34,24 (29,57)	-0,65 (1,22)
Mediana (p25;p75)	25,00 (7; 58)	-0,62 (-1,46; 0,19)
TOTAL DE PACIENTES	2.330	2.330

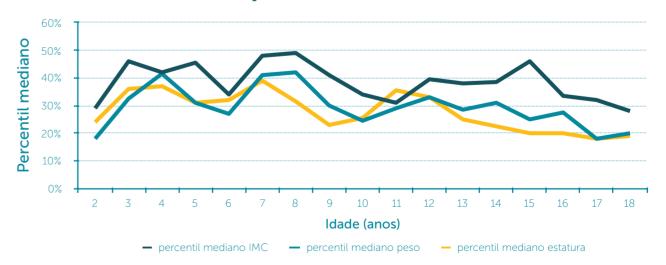
ESTATURA	PERCENTIL NCHS	ESCORE Z
Média (desvio padrão)	34,41 (28,65)	-0,60 (1,13)
Mediana (p25;p75)	27,00 (9; 56)	-0,62 (-1,32; 0,15)
TOTAL DE PACIENTES	2.333	2.333

IMC (KG/M2)	PERCENTIL NCHS (PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS)	VALOR ABSOLUTO ( PACIENTES COM 18 ANOS OU MAIS)
Média (desvio padrão)	43,09 (31,51)	21,54 (4,22)
Mediana (p25;p75)	39,00 (15; 69)	22,5 (18,93; 23,32)
TOTAL DE PACIENTES	1.635	806

p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

### FIGURA 18

# Evolução dos percentis medianos de peso, estatura e IMC de acordo com a idade - pacientes de 2 a 18 anos), 2016.



Evolução dos escores Z de peso e estatura de acordo com a idade - pacientes de 2 a 18 anos), 2016.

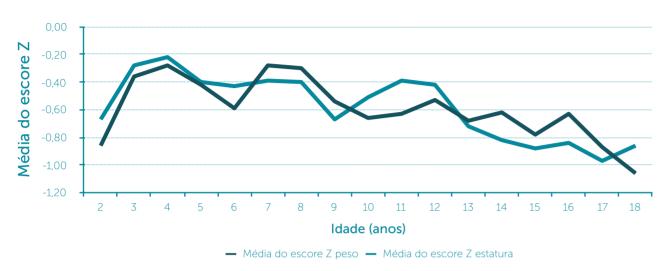
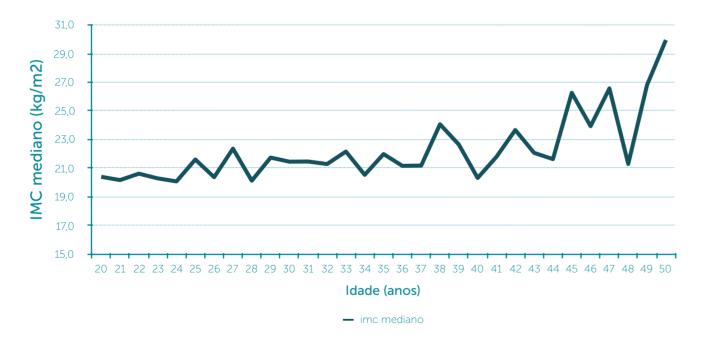


FIGURA 20

Evolução dos índice de massa corpórea (IMC mediano) de acordo com a idade - pacientes entre 20 e 50 anos, 2016.



Os dados de espirometria estavam disponíveis para 1.619 pacientes (50,4%). No caso de pacientes 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 a publicação de Stanojevic S et al, Spirometry Centile Charts for Young Caucasian Children: The Asthma UK Collaborative Initiative. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009, 180(6); 547-552.

TABELA 26

# Descrição dos pacientes quanto aos dados de função pulmonar.

# **ESCORE Z - CVF**

TOTAL DE PACIENTES	1.562
Mediana (p25;p75)	-0,97 (-2,59; 0,27)
Média (desvio padrão)	-1,18 (2,25)

# **PERCENTUAL DO PREVISTO - CVF**

Média (desvio padrão)	86,45 (26,54)
Mediana (p25;p75)	88,25 (69,13; 103,38)
TOTAL DE PACIENTES	1.562

# **VEF1/CVF**

Média (desvio padrão)	0,77 (0,13)
Mediana (p25-p75)	0,79 (0,69-0,87)
TOTAL DE PACIENTES	1.619

Sexo

# **ESCORE Z - VEF1**

Média (desvio padrão)	-1,84 (2,32)
Mediana (p25;p75)	-1,67 (-3,65; -0,19)
TOTAL DE PACIENTES	1.562

# **PERCENTUAL DO PREVISTO - VEF1**

Média (desvio padrão)	76,81 (28,87)
Mediana (p25;p75)	79,96 (54,58; 97,79)
TOTAL DE PACIENTES	1.562

# **ESCORE Z - VEF1/CVF**

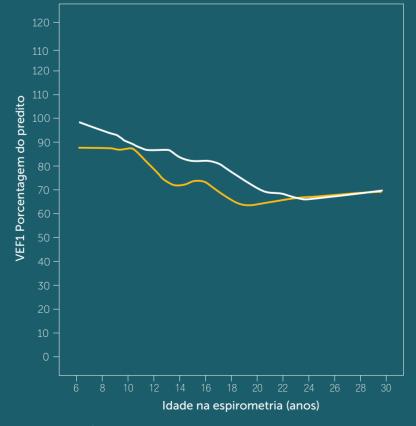
Média (desvio padrão)	-1,41 (1,48)
Mediana (p25;p75)	-1,50 (-2,49; -0,34)
TOTAL DE PACIENTES	1 562

capacidade vital forcada. VEF1: volume expiratório forcado

Analisando os dados de função pulmonar por idade, observa-se uma queda progressiva e acentuada dos valores de VEF1 de acordo com a idade.

### FIGURA 21

Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com a idade em pacientes entre 6 e 30 anos, 2016.



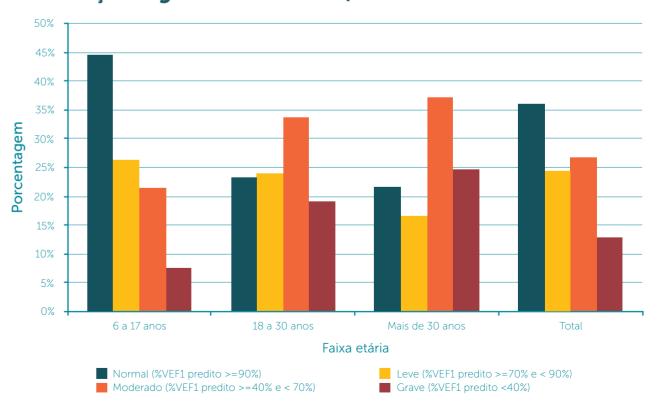
Na faixa etária entre 6 e 17 anos, observa-se uma proporção significativa de pacientes com alterações funcionais já estabelecidas (cerca de 30% dos pacientes com %VEF1 predito inferior a 70%). No entanto, é na fase adulta que ocorre maior perda funcional (mais de 60% dos pacientes acima de 30 anos tem obstrução moderada ou grave).

# Grau de obstrução segundo faixa etária, 2016.

	FAIXA ETÁRIA			
GRAU DE OBSTRUÇÃO	6 A 17 ANOS	18 A 30 ANOS	MAIS DE 30 ANOS	TOTAL
Normal (%VEF1 predito >=90%)	422 (44,5%)	98 (23,3%)	42 (21,6%)	562 (36,0%)
Normal/leve (%VEF1 predito >=70% e < 90%)	250 (26,4%)	101 (24,0%)	32 (16,5%)	383 (24,5%)
Moderado (%VEF1 predito >=40% e < 70%)	204 (21,5%)	141 (33,6%)	72 (37,1%)	417 (26,7%)
Grave (%VEF1 predito <40%)	72 (7,6%)	80 (19,0%)	48 (24,7%)	200 (12,8%)
TOTAL DE PACIENTES	948 (100%)	420 (100%)	194 (100%)	1.562 (100%)

### FIGURA 22

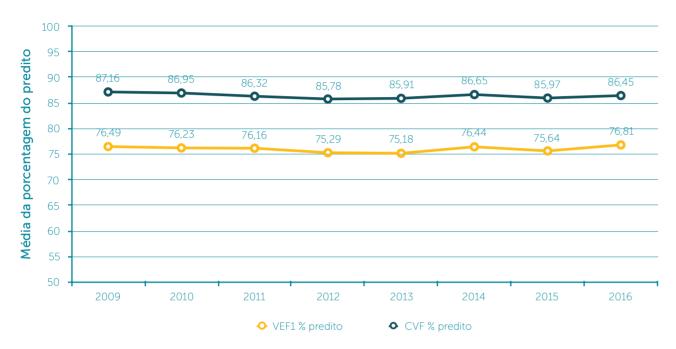
# Distribuição dos pacientes quanto ao grau de obstrução segundo faixa etária, 2016.



Analisando a evolução da função pulmonar ao longo dos anos (2009 a 2016), observamos que os valores de VEF1 e CVF sofrem poucas variações ao longo dos anos (Figura 23).

FIGURA 23

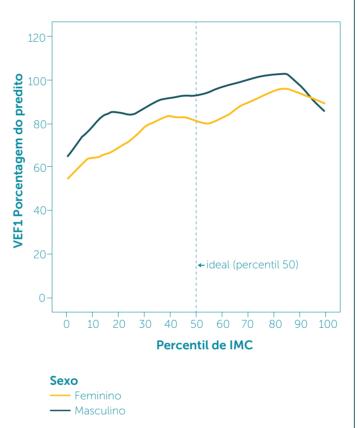
# Variações nas médias do percentual do previsto de CVF e VEF 1 no período de 2009 a 2016.



O 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 19 e 20.

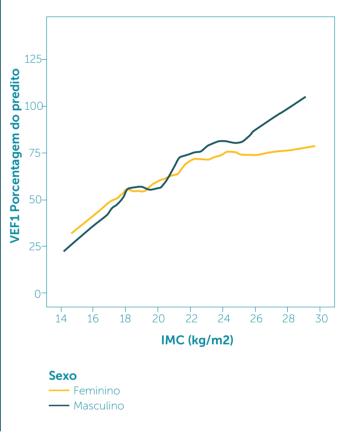
### FIGURA 24

# Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com o percentil de IMC em pacientes entre 6 e 18 anos, 2016.



# FIGURA 25

# Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com o IMC em pacientes entre 20 e 40 anos, 2016.



Os dados microbiológicos referem-se à identificação do patógeno em questão pelo menos uma vez no ano; como não há padronização referente às técnicas de processamento e cultura de amostras de trato respiratório de pacientes com fibrose cística em nosso meio, os dados devem ser interpretados com cautela.

### TABELA 28

# Descrição dos microorganismos identificados, 2015.

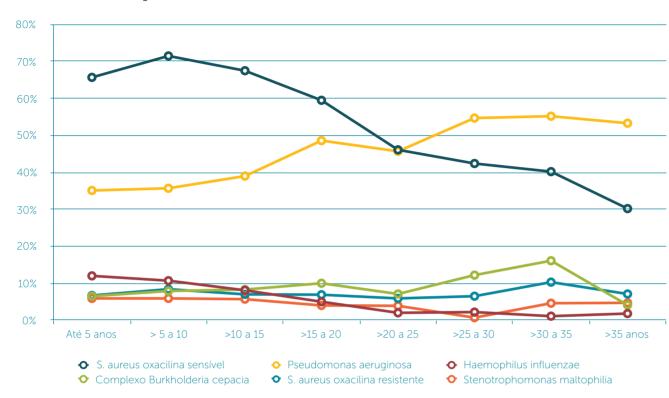
MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS	n	<b>%</b>
Staphylococcus aureus oxacilina sensível	1.937	60,3%
Pseudomonas aeruginosa	1.329	41,4%
Pseudomonas aeruginosa não mucóide	949	29,5%
Pseudomonas aeruginosa mucoide	593	18,5%
Complexo Burkholderia cepacia	257	8,0%
Haemophilus influenzae	242	7,5%
Staphylococcus aureus oxacilina resistente	224	7,0%
Stenotrophomonas maltophilia	158	4,9%
Candida sp.	148	4,6%
Klebsiella pneumoniae	109	3,4%
Aspergillus fumigatus	95	3,0%
Achromobacter sp.	63	2,0%
Serratia sp.	52	1,6%
outras Pseudomonas	49	1,5%
Escherichia coli	54	1,7%
Mycobacterium não tuberculosis	17	0,5%
Mycobacterium tuberculosis	8	0,2%
TOTAL DE PACIENTES	3.212	100%

# Microorganismos identificados segundo a faixa etária.

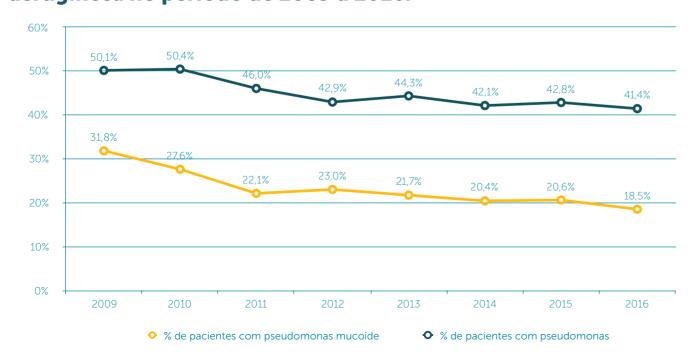
# **MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS**

FAIXA ETÁRIA	S. AUREUS OXACILINA SENSÍVEL	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	HAEMOPHILUS INFLUENZAE	COMPLEXO BURKHOLDERIA CEPACIA	S. AUREUS OXACILINA RESISTENTE	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	n*
Até 5 anos	65,7%	35,1%	12,0%	6,5%	6,7%	5,9%	673
> 5 a 10	71,5%	35,7%	10,7%	7,9%	8,4%	5,9%	694
>10 a 15	67,5%	39,0%	8,1%	8,3%	7,0%	5,7%	618
>15 a 20	59,5%	48,6%	5,0%	10,0%	6,9%	4,0%	479
>20 a 25	46,1%	45,7%	2,0%	7,1%	5,9%	3,9%	254
>25 a 30	42,4%	54,7%	2,2%	12,2%	6,5%	0,7%	139
>30 a 35	40,2%	55,2%	1,1%	16,1%	10,3%	4,6%	87
>35 anos	30,2%	53,3%	1,8%	4,1%	7,1%	4,7%	169

# Prevalência de patógenos identificados por faixa etária, 2016.



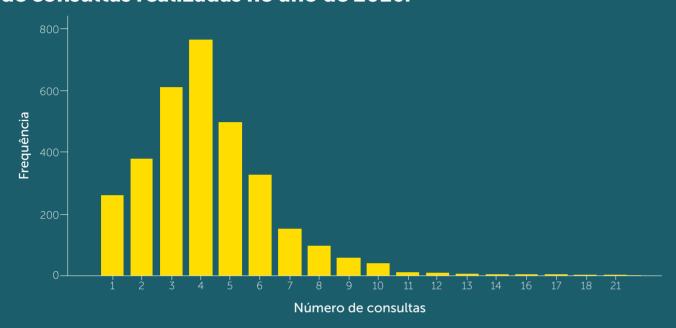
Porcentagens de pacientes com Pseudomonas aeruginosa no período de 2009 a 2016.



No ano de 2016, foram realizadas 13.507 consultas, com um valor mediano de 4 consultas por paciente.

### FIGURA 28

# Distribuição dos pacientes quanto ao número de consultas realizadas no ano de 2016.



# TABELA 30 Óbitos

<b>ОВІТО</b>	n (%)
Não	3154 (98,2%)
Sim	58 (1,8%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

# IDADE NO ÓBITO (ANOS) média (desvio padrão) 18,7 (14,8) mediana (p25-p75) 14,6 (9,9-24,9) mínimo-máximo 0,6-76,59

Obs: neste relatório e nos anteriores, o percentual de óbitos foi calculado considerando apenas o total de pacientes acompanhados no ano de referência. Esta estimativa não representa a sobrevida dos pacientes. Convém ressaltar que a análise dos óbitos mais adequada é a que utiliza curvas de sobrevida median

CAUSAS DE ÓBITO	n	%
Causa respiratória	47	81,0%
Complicações do transplante	4	6,9%
Causa gastrointestinal-hepática	4	6,9%
Causa cardiovascular	1	1,7%
Acidental ou violenta	1	1,7%
Desconhecidas	1	1,7%
TOTAL DE ÓBITOS	58	100%

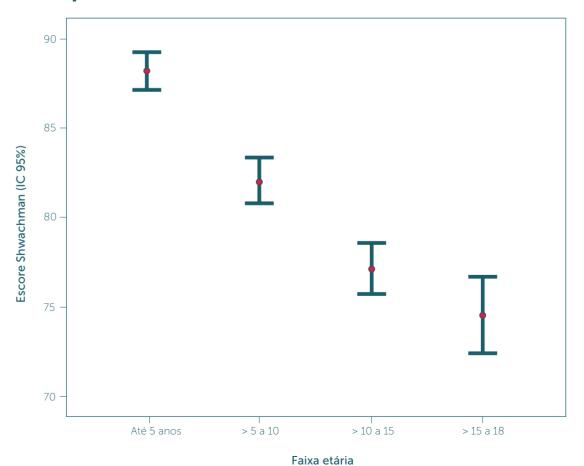
TABELA 31

# Escore de Shwachman-Kulczycki: Escore total por faixa etária (pacientes até 18 anos de idade, n=1.727)

FAIXA ETÁRIA					
ESCORE TOTAL	ATÉ 5 ANOS	> 5 A 10	>10 A 15	>15 A 18	TOTAL
Grave (≤ 40)	2 (0,4%)-	10 (1,9%)	15 (3,2%)	11 (4,4%)	38 (2,2%)
Moderado (41 a 55)	11 (2,3%)	23 (4,4%)	48 (10,1%)	30 (12,0%)	112 (6,5%)
Médio (56 a 70)	38 (7,9%)	90 (17,2%)	91 (19,2%)	64 (25,6%)	283 (16,4%)
Bom (71 a 85)	131 (27,3%)	174 (33,3%)	188 (39,6%)	87 (34,8%)	580 (33,6%)
Excelente (86-100)	298 (62,1%)	225 (43,1%)	133 (28,0%)	58 (23,2%)	714 (41,3%)
TOTAL DE PACIENTES	480 (100%)	522 (100%)	475 (100%)	250 (100%)	1.727 (100%)

### FIGURA 29

# Intervalos de confiança (95%) para os escores médios de Shwachman-Kulczycki segundo faixa etária (somente pacientes até 18 anos de idade).



# Complicações / comorbidades no último ano

COMPLICAÇÕES / COMORBIDADES NO ÚLTIMO ANO	n (%)
Asma	416 (13,0%)
Evidências de acometimento hepático	273 (8,5%)
Doença do Refluxo Gastroesofágico	226 (7,0%)
Polipose Nasal	187 (5,8%)
Diabetes	130 (4,1%)
Hemoptise	129 (4,0%)
Osteopenia / Osteoporose	98 (3,1%)
Atelectasia Crônica	80 (2,5%)
Colelitíase	46 (1,4%)
Aspergilose Broncopulmonar Alérgica	29 (0,9%)
Hipertensão Pulmonar/Cor pulmonale	28 (0,9%)
Síndrome de Obstrução Intestinal Distal	27 (0,8%)
Cirrose com Hipertensão Portal	23 (0,7%)
Pancreatite	19 (0,6%)
Pneumotórax	16 (0,5%)
Hematêmese	3 (0,1%)
Invaginação Intestinal	1 (0,1%)
Estenose colônica	1 (0,03%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

n=número de pacientes.

48

# TABELA 33

# **Transplantes**

TRANSPLANTES	n (%)
Transplante pulmonar	40 (1,25%)
Doador cadáver	37
Intervivos	3
Transplante hepático	1 (0,03%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

TABELA 35

# Insulina

USO DE INSULINA	n (%)
Não	3.061 (95,3%)
Sim	151 (4,7%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

TABELA 36

# **Medicamentos inalatórios**

BRONCODILATADORES	n (%)
Beta 2 agonista curta ação	1212 (37,7%)
Beta 2 agonista longa ação	747 (23,3%)
Anticolinérgico	123 (3,8%)
ANTIBIÓTICOS	n (%)
Tobramicina inalatória 300mg	1.188 (37,0%)
Colimicina	591 (18,4%)
Amicacina	27 (0,8%)
Gentamicina	27 (0,8%)
Tobramicina injetável	19 (0,6%)
Vancomicina	8 (0,2%)
Aztreonam	8 (0,2%)
Outros	64 (2,0%)
MUCOLÍTICOS	n (%)
Alfadornase	2.348 (73,1%)
N Acetil Cisteína	104 (3,2%)
SOLUÇÕES SALINAS	n (%)
Solução salina 0,9%	498 (15,5%)
Solução salina hipertônica 3%	217 (6,8%)
Solução salina hipertônica 5%	207 (6,4%)
Solução salina hipertônica 7%	638 (19,9%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

n=número de pacientes.

### TABELA 34

# Oxigenoterapia

OXIGENOTERAPIA	n (%)
Não	3.083 (96,0%)
Sim	129 (4,0%)
Contínua	76 (2,4%)
Noturna	53 (1,7%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

TABELA 28

# Medicamentos de uso oral

	n (%)
ENZIMAS PANCREÁTICAS	2.551 (79,4%)
menor que 5.000 U/kg/dia	840 (32,9%)
5.000 - 10.000 U/kg/dia	1465 (57,4%)
maior que 10.000 U/kg/dia	223 (8,7%)
Desconhecido	23 (0,9%)
SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS	1.987 (61,9%)
Oral	1.741 (87,6%)
Gastrostomia	70 (3,5%)
Sonda	11 (0,6%)
Desconhecido	165 (8,3%)
Azitromicina	1.238 (38,5%)
Inibidores de Bomba de Prótons	769 (23,9%)
Ácido Ursodesoxicólico	565 (17,6%)
Corticosteróide	245 (7,6%)
Bloqueadores H2	206 (6,4%)
Ibuprofeno ou Outro AINH (Artropatia)	14 (0,4%)
Ibuprofeno (Doença Pulmonar)	4 (0,1%)
TOTAL DE PACIENTES	3.212 (100%)

n=número de pacientes. \*as porcentagens referentes às doses de enzima ou tipo de suplemento foram calculadas com base no(s) subgrupo(s) que usa(m) enzimas/suplemento

TABELA 29

# Tratamento de erradicação de *P. aeruginosa*

TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO DE P. AERUGINOSA	n (%)
Sim	724 (22,5%)
Não	2488 (77,5%)
Total de pacientes	3.212 (100%)
TOTAL DE PACIENTES	2.961 (100%)

TABELA 30

# **Tratamentos intravenosos - internações**

TRATAMENTO INTRAVENOSO	n (%)
Tratamento domiciliar	131 (18,1%)
Tratamento hospitalar	557 (76,9%)
Tratamento domiciliar e hospitalar	36 (5,0%)
TOTAL DE PACIENTES EM TRATAMENTO	724 (100%)

\* porcentagem em relação ao total de pacientes em tratamento

CICLOS/ANO	
média (desvio padrão)	1,70 (1,26)
mediana (p25-p75)	1 (1-2)
TOTAL DE PACIENTES	689
DIAS/ANO	
média (desvio padrão)	26,84 (25,12)
mediana (p25-p75)	17 (14-30)
TOTAL DE PACIENTES	681
CATETER IMPLANTADO	n (%)
CATETER IMPLANTADO	n (%)
Não	3.179 (99,0%)
Sim	33 (1.0%)

3.212 (100%)

**TOTAL DE PACIENTES** 

### ARFIA 31

# Antibióticos por via intravenosa: Dias de internação por ano, por faixa etária.

FAIXA ETÁRIA						
DIAS/ANO	ATÉ 5 ANOS	> 5 A 10	>10 A 15	>15 A 20	>20 ANOS	TOTAL
Média (dp)	23,0 (21,8)	22,9 (17,3)	30,0 (28,0)	28,0 (23,5)	30,5 (30,7)	27,0 (25,3)
mediana (p25-p75)	14 (14-26)	16,5 (14-28)	19 (14-37)	21,0 (14-32)	21,0 (14-30)	18 (14-30)
TOTAL DE PACIENTES	123	118	131	127	163	662

# 08. DADOS DE TRATAMENTO CLÍNICO

Registro Brasileiro de **Fibrose Cística** 2016

TABELA 32

# Antibióticos por via intravenosa

- Drogas utilizadas.

DROGAS UTILIZADAS	n	(%)
Ceftazidima	409	12,7%
Amicacina	372	11,6%
Oxacilina	238	7,4%
Imipenem / Meropenem	173	5,4%
Sulfa-Trimetoprim	163	5,1%
Ciprofloxacina	159	5,0%
Cefepima	104	3,2%
Tobramicina	91	2,8%
Vancomicina	86	2,7%
Gentamicina	68	2,1%
Piperacilina/Tazobactam	52	1,6%
Linezolida	26	0,8%
Colimicina	21	0,7%
Cefuroxima	19	0,6%
Aztreonam	2	0,1%
Ticarcilina/Piperacilina	2	0,03%
Cloranfenicol		0,03%
Outros	64	2,0%
TOTAL DE PACIENTES	3.212	100%

n=número de pacientes

TABELA 33

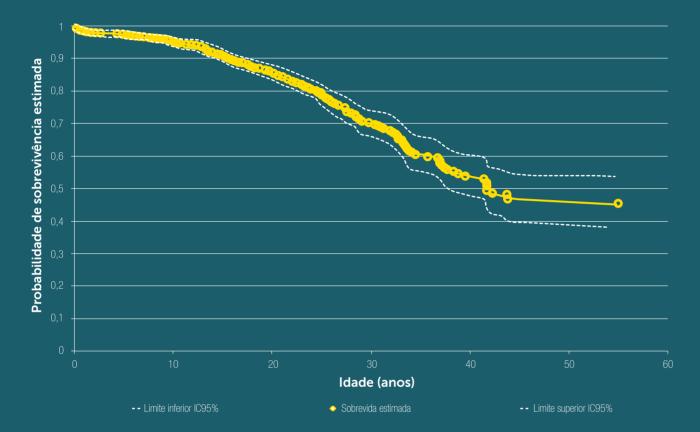
# Dados específicos da população adulta.

	SEXO			
	MASCULINO	FEMININO	TOTAL	
Azoospermia / Hipospermia*	49 (11,5%)		49	
Gravidez		15 (3,6%)	15	
Anticoncepcional oral ou injetável		65 (15,5%)	65	
União Estável	69 (16,2%)	112 (26,7%)	181 (21,4%)	
Emprego	138 (32,4%)	100 (23,8%)	238 (28,1%)	
TOTAL DE PACIENTES COM IDADE ≥ 18 ANOS	426	420	846	

\* Pacientes com relato de investigação



Curva de sobrevida pelo método de Cox- total de pacientes - 2009 a 2016.



# **AGRADECIMENTOS**

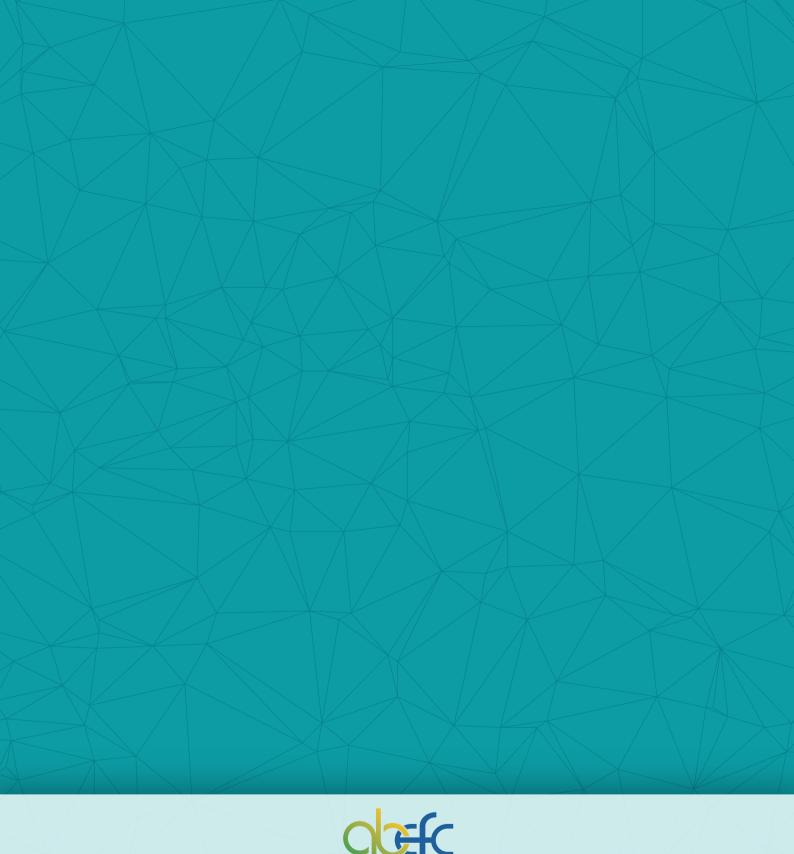
Este trabalho não teria sido possível sem o apoio de algumas Indústrias Farmacêuticas listadas abaixo, que apoiaram financeiramente a iniciativa de forma ética e com entusiasmo, mesmo sem qualquer perspectiva de obtenção privilegiada de dados ou disponibilização de espaço para marketing no documento.

- Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A.

Gostaríamos ainda de agradecer a todos os profissionais de saúde envolvidos no atendimento a fibrose cística por sua cooperação nesta iniciativa que temos certeza que trará grandes benefícios para os pacientes com fibrose cística de nosso País.

		I		I
HOSPITAL	CIDADE	ESTADO	SEGUIMENTOS 2016	RESPONSÁVEL
PAM Codajás	Manaus	AM	1	Cláudia Mello Gonçalves
Hospital Especializado Otavio Mangabeira	Salvador	ВА	146	Maria Angélica Santana
Hospital Universitario Prof. Edgard Santos	Salvador	ВА	65	Edna Lúcia Santos de Souza
Hospital Infantil Albert Sabin	Fortaleza	CE	85	Cláudia de Castro e Silva
Hospital da Criança de Brasilia Jose Alencar	Brasília	DF	73	Luciana de Freitas Velloso Monte
Hospital de Base do Distrito Federal	Brasília	DF	28	Clarice Guimarães de Freitas
Hospital Infantil N Sra da Gloria	Vitória	ES	92	Roberta de Cássia Melotti
Hospital Dr Dorio Silva ES	Vitória	ES	38	Daniele Menezes Torres
Hospital das Clinicas da UFGO	Goiânia	GO	36	Lusmaia Damaceno Camargo Costa
APAE Anápolis	Anápolis	GO	29	Eliane Pereira dos Santos
Hospital Universitário Materno-Infantil de São Luis	São Luis	MA	15	Dra Denise Haidar
Centro Geral de Pediatria	Belo Horizonte	MG	160	Alberto Andrade Vergara
Hospital das Clínicas da UFMG	Belo Horizonte	MG	110	Elizabet Vilar
Hospital Julia Kubitschek	Belo Horizonte	MG	66	Marina Nishi
Hospital Universitario da UFJF	Juiz de Fora	MG	38	Marta Cristina Duarte
Hospital das Clinicas da UFMG - adultos	Belo Horizonte	MG	23	Marcelo de Fuccio
Consultorio Francisco Reis	Belo Horizonte	MG	19	Francisco José Caldeira Reis
Hospital de Clínicas de Uberlândia/UFU	Uberlândia	MG	5	Erica Rodrigues Mariano de Almeida
APAE - Iped Campo Grande	Campo Grande	MS	42	Lilian Cristina Ferreira Andries
Hospital Universitário João de Barros Barreto	Pará	PA	140	Valéria de Carvalho Martins
Hospital Universitario Lauro Wanderley	João Pessoa	РВ	1	Constantino Cartaxo
Instituto Materno Infantil de Pernambuco	Recife	PE	39	Murilo Carlos Amorim de Britto
Hospital das Clinicas da UFPR	Curitiba	PR	111	Carlos Antônio Riedi
Hospital Pequeno Principe	Curitiba	PR	71	Paulo Kussek
Hospital das Clinicas da UFPR - Adultos	Curitiba	PR	44	Mariane Martynychen
Instituto Fernandes Figueira	Rio de Janeiro	RJ	168	Tania Wrobel Folescu
Hospital Universitario Pedro Ernesto - UERJ	Rio de Janeiro	RJ	58	Agnaldo J. Lopes
Hospital dos Servidores do Estado Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	RJ	35	Daniela de Souza Paiva Borgli

HOSPITAL	CIDADE	ESTADO	SEGUIMENTOS 2016	RESPONSÁVEL
Centro de Referencia em Fibrose Cistica do RN	Natal	RN	26	Vera Maria Dantas
Hospital de Clinicas de Porto Alegre - Adultos	Porto Alegre	RS	114	Paulo de Tarso Roth Dalcin
Hospital de Clinicas de Porto Alegre	Porto Alegre	RS	103	Paulo Cauduro Maróstica
Hospital São Lucas	Porto Alegre	RS	89	Leonardo Araújo Pinto
Santa Casa de Porto Alegre	Porto Alegre	RS	44	Gilberto Bueno Fischer
Hospital Infantil Joana de Gusmao	Florianópolis	SC	95	Norberto Ludwig Neto
Hospital Nereu Ramos	Florianópolis	SC	18	Concetta Esposito
Hospital Infantil Jeser Amarante Faria	Joinvile	SC	17	Tiago Neves Veras e Rafaela C. Benvenutti da Costa
Hospital Santa Isabel	Blumenau	SC	10	Glaunir Maria Foletto
Hospital Universitario da Univ Federal de Sergipe	Aracaju	SE	38	Daniela Gois Meneses
Santa Casa	São Paulo	SP	174	Neiva Damaceno
Instituto da Criança	São Paulo	SP	161	Joaquim Carlos Rodrigues
Unicamp	Campinas	SP	153	Antonio Fernando Ribeiro
Hospital das Clinicas da FMUSP - adultos	São Paulo	SP	108	Rodrigo Athanazio e Samia Rached
Hospital das Clinicas da USP Ribeirao Preto	Ribeirão Preto	SP	103	Lidia Alice Gomes M. M. Torres
UNIFESP	São Paulo	SP	93	Sonia Mayumi Chiba
UNESP	Botucatu	SP	78	Giesela Fleischer Ferrari
Hospital de Base Fac Med de SJ Rio Preto	São José do Rio Preto	SP	25	Katia Izabel de Oliveira
Consultorio Fabiola Adde	São Paulo	SP	22	Fabíola Vilac Adde
Centro de Puericultura - CPAP	São Paulo	SP	3	Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho
TOTAL DE SEGUIMENTOS EM 2016			3.212	





www.gbefc.org.br





