



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

BÁRBARA DE FREITAS CARLI

ASSOCIAÇÃO ENTRE PROVÁVEIS VARIANTES MODIFICADORAS E A GRAVIDADE
CLÍNICA DA FIBROSE CÍSTICA

CAMPINAS
2023

BÁRBARA DE FREITAS CARLI

ASSOCIAÇÃO ENTRE PROVÁVEIS VARIANTES MODIFICADORAS E A GRAVIDADE
CLÍNICA DA FIBROSE CÍSTICA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção
do título de mestre em ciências, área de concentração Genética Médica.

ORIENTADOR: CARMEN SILVIA BERTUZZO

COORIENTADOR: FERNANDO AUGUSTO DE LIMA MARSON

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNA BÁRBARA DE FREITAS CARLI, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. CARMEN SILVIA BERTUZZO.

CAMPINAS

2023

FICHA CATALOGRÁFICA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS - CRB 8/8402

C194a Carli, Barbara de Freitas, 1996-
Associação entre prováveis variantes modificadoras e a gravidade clínica da fibrose cística / Barbara de Freitas Carli. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Carmen Silvia Bertuzzo.
Coorientador: Fernando Augusto de Lima Marson.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Proteína GCLC. 2. Enzima de conversão de angiotensina 2. 3. Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística. 4. Fibrose cística. I. Bertuzzo, Carmen Silvia, 1963-. II. Marson, Fernando Augusto de Lima, 1985-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

TÍTULO EM OUTRO IDIOMA: ASSOCIATION BETWEEN PROBABLE MODIFIER VARIANTS AND THE CLINICAL SEVERITY OF CYSTIC FIBROSIS

PALAVRAS-CHAVE EM INGLÊS:

GCLC PROTEIN

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2

CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR

CYSTIC FIBROSIS

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: GENÉTICA MÉDICA

TITULAÇÃO: MESTRA EM CIÊNCIAS

BANCA EXAMINADORA:

CARMEN SILVIA BERTUZZO [ORIENTADOR]

GUSTAVO JACOB LOURENÇO

MARILDA DE SOUZA GONÇALVES

DATA DE DEFESA: 03-02-2023

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS MÉDICAS

IDENTIFICAÇÃO E INFORMAÇÕES ACADÊMICAS DO(A) ALUNO(A)

- ORCID DO AUTOR: [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-9046-9467](https://orcid.org/0000-0001-9046-9467)

- CURRÍCULO LATTES DO AUTOR: [HTTP://LATTES.CNPQ.BR/5003618253771985](http://lattes.cnpq.br/5003618253771985)

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

BÁRBARA DE FREITAS CARLI

ORIENTADOR: CARMEN SILVIA BERTUZZO

COORIENTADOR: FERNANDO AUGUSTO DE LIMA MARSON

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. CARMEN SILVIA BERTUZZO

2. DR. GUSTAVO JACOB LOURENÇO

3. PROFA. DRA. MARILDA DE SOUZA GONÇALVES

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 03/02/2023

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a toda a minha família, que foram a meu porto seguro e meu alicerce em todas as etapas, me dando suporte emocional e amor incondicional. Dedico aos meus avós, Nonna Renata, Nonno Carlo e Vó Zizi que apesar de não estarem mais ao meu lado foram fundamentais na criação da pessoa que sou hoje e estão sempre comigo em pensamento e orações. Dedico ainda as minhas amigas, irmãs que a vida me deu, que nunca soltaram minha mão e sempre me incentivaram a ser a melhor versão de mim.

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

-A PROFA DRA. CARMEN SILVIA BERTUZZO, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade estadual de Campinas, pela oportunidade e apoio durante o período de pandemia e pós-graduação.

- Ao PROF DR. FERNANDO AUGUSTO MARSON, por aceitar a coorientação da minha tese, pelos dados fornecidos para este estudo e por toda ajuda com a interpretação dos mesmos.

- Ao SETOR DE ESTATÍSTICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS pelo tratamento dos dados e fornecimento das tabelas utilizadas nesse estudo.

- Ao DR. GUSTAVO FACCHINI e toda equipe de Skin Vitro por me incentivar a dar o melhor de mim e pelas longas conversas que colocaram minha cabeça no lugar.

-A LUANA GAVIOLI DOS SANTOS, que me indicou a Dra Carmen Bertuzzo para o mestrado e me ajudou com os estudos, parte burocrática e acreditou em mim mesmo quando eu não acreditava.

-A TAIS MAZZOLA, por desde meu segundo ano da faculdade estar comigo me ensinando não somente biologia molecular, mas a ser uma pessoa melhor e uma profissional melhor.

-A UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS por ser minha casa desde 2014 e pelas oportunidades de fazer a graduação em Ciências Biológicas e agora pelo mestrado em Genética Médica.

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma alteração genética determinada pelo gene CFTR, apresentando expressividade variável. Muitos estudos têm sido realizados a fim de verificar possíveis genes modificadores, que junto com o ambiente, possam explicar essa variação fenotípica. Nesse contexto, genes que possam corrigir ou aumentar as anormalidades no transporte de cloro ou modular o ciclo de inflamação e infecção que leva à doença pulmonar progressiva, seriam candidatos. Como a proteína ACE apresenta propriedade pró-inflamatória e a proteína GCLC é atuante no ciclo de síntese e ação da GSH, importante antioxidante presente no parênquima pulmonar, esses dois genes foram escolhidos para serem analisados no presente estudo. Foram avaliadas as associações entre variáveis de gravidade clínica e as variantes -129C>T, -350A>G do gene GCLC e del 278 do gene ACE em pacientes fibrocísticos. Sendo que essas variantes estudadas modificam a expressão proteica. Métodos: 174 pacientes com FC foram incluídos no estudo. As variantes nos genes modificadores foram identificadas por PCR em tempo real e o genótipo do gene CFTR na rotina diagnóstica. Foram encontradas associações entre o genótipo heterozigoto da deleção ACE e o VEF1a em pacientes graves CFTR (Grupos I, II e III). Já na variante -350 A>G no gene GCLC, o genótipo AA estaria relacionado a pacientes mais velhos e com um Genótipo CFTR leve (Grupo IV, V e VI). Não encontramos associações com a variante -129 do gene GCLC. Concluimos que os genes ACE e GCLC podem ser moduladores de gravidade da Fibrose Cística, mas que novos estudos se fazem necessários.

Gene GCLC; Gene ACE; Gene CFTR; Fibrose Cística.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a genetic alteration determined by the CFTR gene, with variable expression. Many studies have been carried out in order to verify possible modifying genes, which together with the environment, can explain this phenotypic variation. In this context, genes that can correct or increase abnormalities in chloride transport or modulate the cycle of inflammation and infection that leads to progressive lung disease would be candidates. As the ACE protein has a pro-inflammatory property and the GCLC protein is active in the synthesis and action cycle of GSH, an important antioxidant present in the lung parenchyma, these two genes were chosen to be analyzed in the present study. We evaluated the associations between clinical severity variables and the -129C>T, -350A>G variants of the GCLC gene and del 278 of the ACE gene in CF patients. Since these variants studied modify protein expression. Methods: 174 CF patients were included in the study. The variants in the modifying genes were identified by real-time PCR and the CFTR gene genotype in the diagnostic routine. Associations were found between heterozygous ACE deletion genotype and FEV1a in severe CFTR patients (Groups I, II and III). As for the -350 A>G variant in the GCLC gene, the AA genotype would be related to older patients and with a mild CFTR genotype (Group IV, V and VI). We found no associations with the -129 variant of the GCLC gene. We conclude that the ACE and GCLC genes can modulate the severity of Cystic Fibrosis, but that further studies are needed.

Gene GCLC; Gene ACE, Gene CFTR, Cystic Fibrosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Enzima conversora de angiotensina
ADRB2R	Receptor beta-2 adrenérgico
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATP	Trifosfato de adenosine
AX	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
B2AR	Beta-2 adrenérgico
BC	<i>Bulkolderia cepacia</i>
BCC	Complexo <i>Bulkolderia cepacia</i>
BMI	<i>"Body mass index"</i>
BS	<i>"Bhalla Score"</i>
CF	<i>"Cystic Fibrosis"</i>
CFTR	<i>"Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator"</i>
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DEL	Deleção
DM	Diabetes melittus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
dNTP	Desorribonuleotídeo trifosfatado
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EB	Escore de Bhalla
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EK	Escore de Kanga
ES	Escore de Shwachman e Kulczycki
FC	Fibrose Cística
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FEF25-75%	Fluxo expiratório forçado entre 25%-75% (<i>"Forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC"</i>)
FEV1	<i>"Forced expiratory volume in one second"</i>
FVC	<i>"Forced vital capacity"</i>

GCLC	Glutamato cisteína ligase subunidade catalítica
HC	Hospital das Clínicas
I	Inserção
IC	Intervalo de confiança
IM	Íleo meconial
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Insuficiência pancreática
KS	<i>“Kanga score”</i>
LAFIP	Laboratório de função pulmonar
M	Meses
MI	Mutação identificada
MLPA	<i>“Multiplex ligation-dependent probe amplification”</i>
MÑI	Mutação não identificada
N	Tamanho amostral
PAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucóide
PAÑM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> não mucóide
PCR	Reação da polimerase em cadeia
PI	<i>“Pancreatic insufficiency”</i>
PN	Polipose nasal
R	Regulador
RNA	Ácido ribonucléico
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SaO2	Saturação de oxigênio transcutânea
SD	Sintoma digestivo
SDS	Dodecil sulfato de sódio
SNP	<i>“Single nucleotide polymorphism”</i>
SP	Sintoma pulmonar
SK	<i>“Shwachman and Kulczycki score”</i>
TE	Tris-HCl
TGFβ1	<i>“Transforming Growth Factor Beta-1”</i>
TMD	Domínio transmembrana

TMD-1	Domínio transmembrana – 1
TMD-2	Domínio transmembrana – 2
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1-CVF	Razão entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada
WHO	<i>“World Health Organization”</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Aspectos Clínicos.....	14
Manifestações Pulmonares.....	15
Manifestações Gastrointestinais	17
Manifestações Hepáticas.....	18
1.2 Genética.....	19
Gene CFTR	19
Gene ACE	24
Gene GCLC.....	25
2. OBJETIVOS GERAIS	26
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	27
3.1 Caracterização da amostra- Casuística.....	27
Local do estudo e tipo de estudo.....	27
3.2 Critérios para a avaliação clínica.....	27
Escore de Shwachman-Kulczycki:	27
Escore de Kanga:	28
Escore de Bhalla.....	29
Índice de Massa Corpórea (IMC):	30
3.3 Idade do paciente e idade ao diagnóstico.....	31
3.4.Primeiros sintomas clínicos.	31
3.5.Marcadores da condição pulmonar.....	31
Período até a 1ª colonização.....	31
Microrganismos isolados.	31
Espirometria	31
Capacidade vital forçada (CVF).....	32
Volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF1).	32
Índice de Tiffenau (TIFF).....	32
Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF25-75%).....	32
3.6.Genotipagem CFTR	32
NGS:	33
MLPA:	33
Genotipagem ACE e GCLC.....	34
3.7.Análise Estatística	34

4. RESULTADOS	35
4.1. COMPARAÇÃO CFTR e VARIÁVEIS CLÍNICAS	40
4.2. COMPARAÇÃO CFTR/DELEÇÃO ACE	42
4.3. COMPARAÇÃO CFTR/VARIANTE -129 C>T NO GENE GCLC.....	45
4.4 COMPARAÇÃO CFTR/VARIANTE 350 A>G NO GENE GCLC	51
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÕES.....	68
7. BIBLIOGRAFIA.....	69
8. ANEXOS.....	73
8.1 PARECER DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (FCM).....	73
8.2 - PARECER DE COMITÊ DE ÉTICA (USF)	76
8.3 DADOS BRUTOS	83

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva frequente na população caucasiana. É importante causa de morte na infância e na juventude. O diagnóstico inicial da FC inclui a presença de uma ou mais manifestações clínicas características como: doença sinusal/pulmonar crônica, anormalidades nutricionais/gastrointestinais, síndromes perdedoras de sal, azoospermia obstrutiva; ou triagem neonatal positiva. O padrão ouro é o teste do cloro no suor (acima de 60 mEq/L), realizado em dois tempos diferentes. A doença pode ser diagnosticada também pela diferença de potencial nasal ou pela identificação de duas variantes patogênicas no gene. (KEREM et al., 1989)

Estima-se que haja cerca de 70.000 afetados em todo o mundo. Sua incidência é bem documentada na Europa, em média, 1 em 2.000-3.000 nascimentos. Entretanto, essa incidência pode variar entre diferentes regiões, como em latino-americanos de 1:4.000-1:10.000, na África do Sul 1:7056 e no Japão de 1:350.000. No Brasil temos uma grande diversidade genética, devido à alta taxa de miscigenação, com isso temos uma grande variabilidade alélica. Com isso, a uma grande variação na incidência por estado. O diagnóstico atualmente é feito por meio da Triagem Neonatal, sendo que ainda há regiões onde esse diagnóstico é realizado precariamente. (MARSON, 2011)

Raskin (RASKIN, 2001) estimou a incidência de FC em torno de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. Este estudo incluiu cinco Estados do país (RS, SC, PR, SP e MG) e detectou uma grande variação da incidência entre eles. A frequência de FC na região Sul (1:1.587) assemelha-se à da população caucasiana centro-europeia que é de 1:2.500. Em outras regiões, a incidência diminui em até quatro vezes, como encontrado em estudos realizados após a implantação da triagem neonatal, nos Estados de Paraná (1:9.520), Santa Catarina (1:8.779), Minas Gerais (1:9.115) e São Paulo (1:8.403).

1.1 Aspectos Clínicos

A fibrose cística (FC) resulta da disfunção de uma proteína denominada proteína reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística ou *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta proteína é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo, entre outros sítios. Nestes locais, a sua principal função é agir como canal de cloreto, sendo responsável por regular o equilíbrio entre íons e água através do epitélio. O

comprometimento é diferente entre os órgãos. A consequência clínica com a diminuição ou a ausência da função da CFTR é multissistêmica e com isso temos várias manifestações (LUDWIG NETO, 2009).

A forma clássica da FC é caracterizada por insuficiência pancreática exócrina, doença sino-pulmonar crônica e progressiva e concentração elevada de cloretos no suor, sendo esta última usada na confirmação diagnóstica através do teste do suor. Por outro lado, há casos em que as manifestações são mais leves até mesmo assintomáticos, sendo esses casos classificados como fibrose cística atípica. Esses fenótipos atípicos podem ter teste de suor limítrofe e muitas vezes o diagnóstico é feito apenas no adulto (SCRIVER et al., 2002).

A disfunção da proteína CFTR diminui a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, trazendo dificuldades ao transporte e à secreção deste íon. Consequentemente, a concentração de cloretos na membrana apical das células epiteliais se eleva. Cada órgão que depende da proteína CFTR – pulmões, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes – expressa esta disfunção de maneira diferente, de acordo com a sensibilidade de cada um deles ao déficit funcional. Os tecidos dos canais deferentes são os que mais exigem o funcionamento adequado da CFTR, seguidos das glândulas sudoríparas e do pâncreas (FARRELL et al., 2020).

Quando a fibrose cística foi descoberta, em 1938, poucas crianças chegavam até um ano de idade. Com o desenvolvimento de medicamentos de reposição de enzimas pancreáticas, melhora da viscosidade do muco pulmonar etc., esses indivíduos chegam à idade adulta e procriam. Atualmente, com o surgimento de medicações com alvo em mutações específicas, acredita-se que esses pacientes irão ter uma sobrevida muito maior (FARRELL et al., 2020).

Manifestações Pulmonares

O acometimento pulmonar é o maior desafio da fibrose cística. Parece não haver uma correlação clara entre o genótipo CFTR e a gravidade da doença pulmonar. A doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC (HONÓRIO, 2006). Nos casos típicos, nos primeiros meses de vida essas crianças já apresentam obstrução, infecção e inflamação, levando a danos progressivos no parênquima pulmonar. Estudos demonstraram que esse processo pode começar com poucos dias de vida. Normalmente, nos pulmões ocorre um fluxo contínuo de sódio da superfície luminal através do canal apical de sódio para o meio intracelular e, posteriormente, para o interstício, por ação de uma bomba dependente de adenosina trifosfato (ATP). Simultaneamente, ocorre a entrada de sódio, cloro e potássio na porção basal da célula. O cloro acumula-se acima do gradiente eletroquímico intracelular e sai para o lúmen, através do canal de cloro (CFTR) da

membrana apical. O fluxo de água trans epitelial é produto do balanço do transporte desses íons. Com a disfunção da CFTR na fibrose cística, a membrana apical torna-se impermeável ao cloro, dificultando a sua saída. (RASKIN, 2001) Como o acúmulo celular de íons cloreto, a água é mantida no meio intracelular para melhorar a concentração celular. Para manter a neutralidade elétrica, ocorre um influxo compensatório de sódio para as células, seguido de água, o que acentua ainda mais a desidratação da superfície celular.

Com todo esse processo, o muco produzido pelas células epiteliais pulmonares é espesso, daí a de denominação da doença de Mucoviscidose. O muco espesso leva à obstrução das vias aéreas e compromete os mecanismos locais de defesa, facilitando a ocorrência de infecções. As infecções do trato respiratório são acompanhadas de intensa resposta inflamatória. Inicialmente, predominam infecções virais, comuns em qualquer criança nos primeiros anos de vida, e em seguida as bacterianas. Os vírus em pacientes fibrocísticos são os mesmos de pessoas sem FC, havendo predomínio do vírus sincicial respiratório e do vírus para influenza. Fibrocísticos não têm mais quadros virais do que as outras crianças, porém tendem a apresentar evolução clínica pior. São patógenos característicos de fibrocísticos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. (REIS; MELO; VERGARA, 2006) Estes tendem a seguir certa ordem de aparecimento, mas a mais comum é a *Pseudomonas aeruginosa*. Inicialmente ocorre infecção transitória, mas com o tempo estas bactérias acabam colonizando permanentemente o trato respiratório desses pacientes. Ocorre uma adaptação destes patógenos ao trato respiratório. Com isso, esses patógenos contribuem para a rapidez da deterioração funcional pulmonar e para um agravamento do quadro pulmonar. Inicialmente, os agentes bacterianos predominantes são *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. A prevalência de *P. aeruginosa* tende a ser maior dependendo da idade dos pacientes, sendo proporcionais. Na infecção crônica, uma forma particular de *P. aeruginosa* denominada mucóide aparece. Esta forma é quase patognomônica de FC, uma vez que raramente é encontrada em outras condições. A *P. aeruginosa* mucóide caracteriza-se por apresentar um invólucro polissacarídeo que a torna mais resistente à fagocitose e restringe a penetração de antibióticos. Outro patógeno encontrado colonizando os pacientes com FC é a *Burkholderia cepacia*. É um agente virulento que, geralmente, causa deterioração pulmonar rápida e progressiva e se associa a agudizações cada vez mais frequentes com necessidade de maior número de internações. Este micro-organismo costuma ser multirresistente a antibióticos. Outros patógenos como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans* podem ser encontrados, mas o impacto que causam no prognóstico ainda não é bem conhecido. Podem ocorrer infecções fúngicas, como o *Aspergillus fumigatus* e outras espécies de *Aspergillus spp*. A Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em paciente fibrocísticos cursam com obstruções por rolhas de secreção com mais

facilidade, causando obstrução mais grave e bronquiectasias.(FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011) A tosse é o principal sintoma inicial da FC. Inicialmente é intermitente, piorando à noite e pela manhã. É comum a ocorrência de pansinusite, com sintomas de vias aéreas altas associados: obstrução nasal, peso na face e cefaleia. Algumas vezes, a tosse também pode ocorrer acompanhada de sibilância e dispneia, na forma de uma síndrome de bronquiolite, particularmente em lactentes.

Os episódios de tosse tendem a durar mais e, com o passar do tempo, tornam-se cada vez mais frequentes. A tosse, aos poucos, passa a ser produtiva e persistente, caracterizando a doença pulmonar crônica e supurativa. O escarro espesso, aos poucos, assume aspecto purulento, amarelado ou esverdeado. Esta síndrome brônquica pode persistir por anos até que seja feito o diagnóstico e ser tratada. Podem ocorrer exacerbações com piora na tosse e aumento da produção de escarro, acompanhados de dispneia, redução do apetite e perda de peso. Nem sempre o paciente volta à condição plena de saúde. A tolerância aos esforços diminui com a progressão da doença. Com o tratamento intensivo específico as exacerbações costumam melhorar, mas evoluem com o passar dos anos. Os achados do exame físico dependem do estágio em que a FC se encontra. O exame respiratório pode variar desde sem alterações perceptíveis até com francos sinais de doença respiratória crônica. A presença de pólipos nasais é comum. Quanto mais cedo for o início do tratamento da doença, maior a chance de melhorar a qualidade de vida do paciente. A história natural do quadro pulmonar em fibrocísticos é ocorrer uma piora gradual, mas progressiva. As infecções crônicas e recorrentes levam a forte resposta inflamatória. Os produtos desse processo inflamatório acabam por causar lesões no tecido pulmonar. Com o tempo, este processo supurativo crônico leva a lesões pulmonares permanentes e no comprometimento da troca gasosa, resultando no óbito dos pacientes. (GILLJAM et al., 2004)

Manifestações Gastrointestinais

As manifestações gastrintestinais são decorrentes, na maioria das vezes, da insuficiência pancreática (IP). A obstrução dos canalículos pancreáticos por muco espesso dificulta a passagem das enzimas para a luz do duodeno, levando a má digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. Ocorre também diarreia crônica, com fezes volumosas e gordurosas, pálidas, de odor forte e, leva a desnutrição. Uma consequência dessa insuficiência pancreática é uma má absorção de nutriente, que ocorre devido a uma disfunção pré-epitelial, que ocorre por uma rejeição as gorduras não digeridas encontradas no lúmen intestinal. Outra consequência é que a gordura, que é um nutriente muito energético, não é absorvido. Essa desnutrição acaba por levar a um retardo de crescimento.(ROWLAND et al., 2011)

Outra consequência da insuficiência pancreática é a diminuição da secreção de bicarbonato de sódio no suco pancreático, que evitaria influxos de ácidos gástricos no duodeno. Com essa baixa concentração de bicarbonato o pH do duodeno se torna mais ácido, contribuindo para a má absorção. Portanto, uma série de consequências ocorrem devido a insuficiência pancreática, levando a um círculo vicioso, que acaba sempre em desnutrição e retardo de crescimento do indivíduo. Mas a manifestação mais precoce que alguns pacientes fibrocísticos com insuficiência pancreática apresentam é o íleo meconial. (GILLJAM et al., 2004)

O íleo meconial é a obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso. A aparece em cerca de 15%-20% dos neonatos. Nem todos os neonatos que apresentam íleo meconial são pacientes fibrocísticos, existem outras causas que podem levar a essa obstrução de mecônio. Porém, a maioria dos diagnósticos de íleo meconial (90%) é relativa à fibrose cística. Outra manifestação que pode ocorrer é o edema hipoproteinêmico secundário à insuficiência pancreática. Com o tempo, o tecido pancreático passa a ser substituído por fibrose e gordura. Quando a substituição atinge a porção endócrina do pâncreas, pode ocorrer em 8% a 15% dos fibrocísticos, intolerância a glicose e diabetes mellitus.

Cerca de 2,5% a 12,0% dos pacientes fibrocísticos desenvolvem diabetes mellitus. Sendo que normalmente está relacionado com a idade, ou seja, é mais comum em pacientes mais velhos. Portanto, estaria ligada a evolução da doença. A presença da diabetes vem a complicar a deficiência nutricional dos pacientes e leva a um agravamento do quadro. Parece que a causa mais importante do diabetes é a deficiência na produção de insulina, mas parece que pode ser influenciada por outros fatores como infecções crônicas, gasto elevado de energia, deficiência de glucagon, má absorção, tempo de trânsito intestinal anormal, multiplicação bacteriana excessiva e disfunção hepática.

Outra manifestação frequente é a síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS). Nessa síndrome ocorre bloqueio parcial ou completo da luz intestinal. Esse bloqueio leva a cólicas, distensão e/ou dores abdominais e anorexia. Ocorre refluxo gastroesofágico com muita frequência e parece estar diretamente relacionado com a evolução do quadro respiratório para um quadro mais grave. (NICK; RODMAN, 2006)

Manifestações Hepáticas

O envolvimento hepático com a fibrose cística apareceu conforme o aumento da expectativa de vida. A doença hepática aparece em cerca de um terço dos pacientes. Inicia-se na primeira década de vida, mas agrava-se na segunda década. Curiosamente é mais comum em pacientes do sexo masculino. (COLOMBO, 2007)

1.2 Genética

A Fibrose Cística (FC; OMIM 219700) ou Mucoviscidose é definida como uma doença monogênica autossômica recessiva, com expressividade variável. É causada por variantes patogênicas no gene que codifica a proteína transmembrana da fibrose cística (CFTR) localizado no braço longo do cromossomo 7.

Gene CFTR

O gene CFTR está localizado na região 7q31. Foi descrito em 1989 (RIORDAN et al., 1989), com tamanho de 230kb, composto por 27 exons, cujo tamanho variam de 38 a 724 pb (ZIELENSKI; TSUI, 1995). Esse gene codifica a proteína CFTR com 1480 aminoácidos, que forma um canal apical de passagem de cloro (Figura 1).

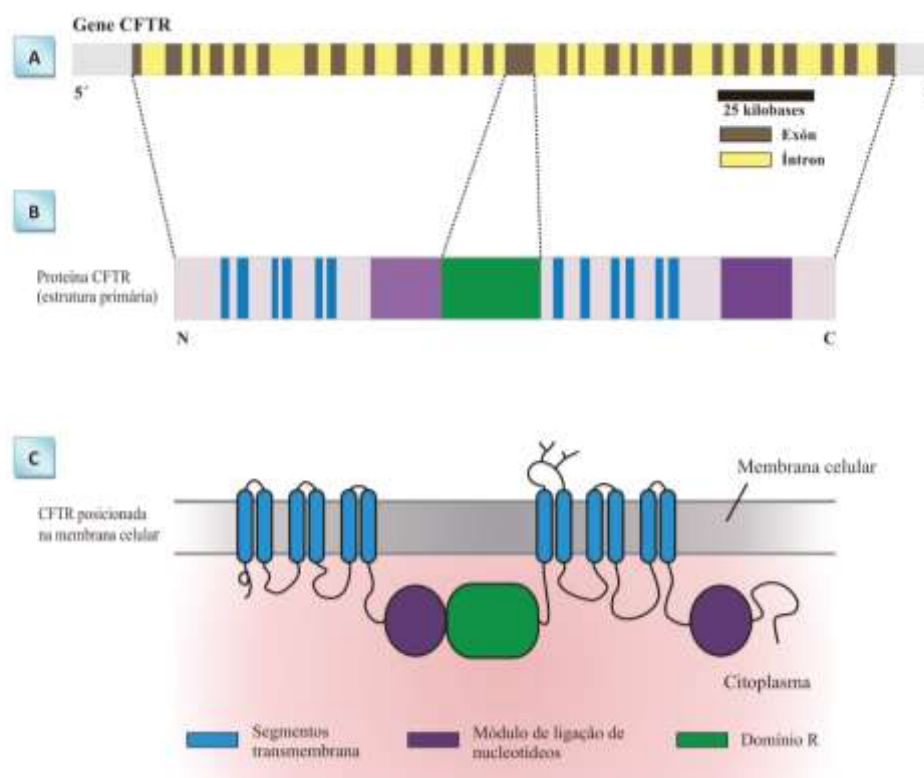


Figura 1-Em A: Esquema do gene CFTR contendo em amarelo os íntrons e em marrom os exons. Em B: Esquema do RNAm antes da maturação, com coloração demonstrando a sequência das diferentes regiões funcionais proteicas. Em C: Proteína CFTR na membrana plasmática com seus diferentes constituintes. Em azul os segmentos transmembrana, em verde o módulo de

regulação de abertura e fechamento do canal e em roxo as regiões de ligação com ATP que fornecem energia para a abertura do canal.(BONADIA et al., 2014)

Há atualmente 2.500 variantes listadas nos dados da CFF (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION - CFMDB Statistics). As mutações de gene CFTR são classificadas em 6 classes de acordo com o fenótipo produzido (Figura 2). As classes são:

Classe I – Defeito na síntese de proteína: variante causadas por mutações tipo de frameshift, splicing ou nonsense que resultam em nenhuma produção da proteína CFTR

Classe II – Defeito na maturação: variantes causadas por mutações que levam a falhas no dobramento, degradação prematura da proteína, evitando que se forme o canal de cloro. A proteína é produzida, mas o processamento pós tradução não ocorre adequadamente e a proteína inacabada fica estocada e é eliminada no retículo, endotelial A variante F508del pertence a essa classe. É a variante mais frequente da Fibrose Cística. (MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016)

Classe III – Defeito na regulação do canal: São variantes onde as mutações ocorrem na região gênica responsável pela codificação da região proteica reguladora da abertura do canal. Nessa região proteica ocorre a ligação do ATP. Com Alterações nessa região, o controle da abertura do canal fica prejudicada.

Classe IV – Defeito na condutância: São variantes onde ocorrem mutações nas porções gênicas responsáveis pela codificação das alças intramembranas, levando a formação de um canal defeituoso que prejudica, mas não impede, a passagem do cloro. Alteram a condutância do canal impedindo a translocação do cloro pelo poro.

Classe V – Quantidade reduzida de transcritos: São variantes que ocorrem por mutações principalmente em regiões de junção exon-intron que levam a prejuízo do mecanismo de maturação do RNAm (*splicing*). Com isso, uma parte dos RNAm que são produzido são alterados e na tradução não formam proteína CFTR. Com isso a uma redução na produção de proteína CFTR e consequente canais de Cloro.

Classe VI– Estabilidade reduzida: São variantes produzidas por mutações que levam a redução da estabilidade proteica. Assim, a proteína é formada adequadamente, dobrada, forma o canal, mas dura pouco tempo.

A mutação mais comum é Phe508del (F508del; c.1521_1523delCTT), onde uma fenilalanina é substituída na posição 508. Segundo o registro da *Cystic Fibrosis Foundation*, em todo o mundo, 85,5 por cento dos indivíduos genotipados têm pelo menos uma cópia desta variante. Nenhuma outra variante é encontrada atualmente em mais de 5,0% da população com FC.

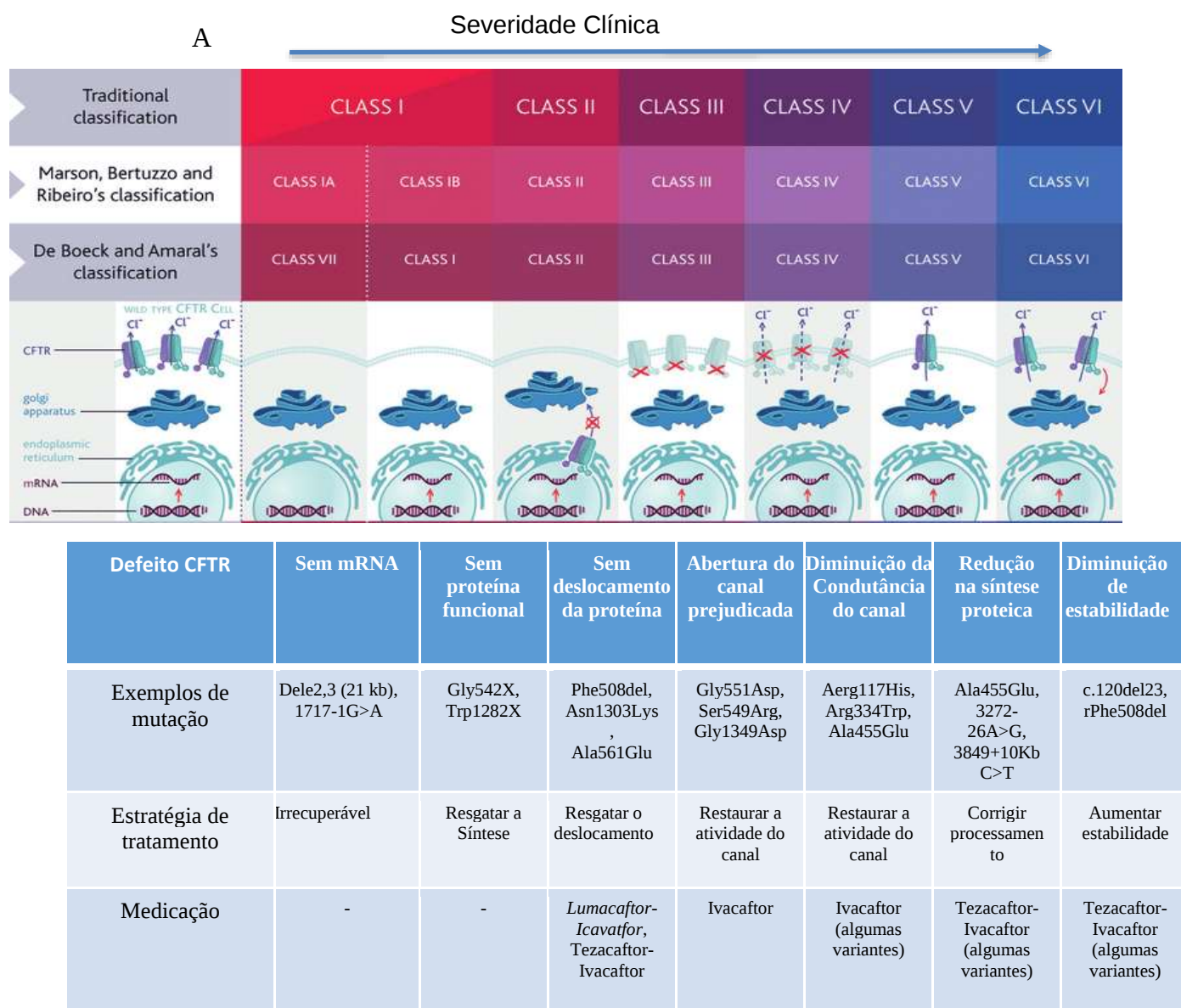


Figura 2- Grupos de variantes CFTR com o defeito na proteína, exemplos de variantes, estratégias de tratamento e os atuais fármacos-mutação dirigida em uso. (adaptado de (RANGO et al., 2020))

Genes modificadores na FC: fator determinante de variabilidade

Existem diversas evidências que demonstram a presença de fatores associados à expressão final do fenótipo de uma doença, dentre essas se enquadram o gene responsável pela enfermidade (no caso de doenças de origem genética) e a atuação do ambiente (HOULSTON; TOMLINSON, 1998).

Atualmente, tem-se relatado a ação de outros genes sobre o fenótipo, sendo responsáveis, geralmente pela variabilidade clínica. Os genes que modulam a gravidade e variabilidade são denominados de modificadores e diversas estratégias têm sido elaboradas para sua identificação e caracterização (HOULSTON; TOMLINSON, 1998).

Um locus modificador é distinto daquele da doença e acarreta variação quantitativa e/ou qualitativa no fenótipo da doença (SOFERMAN, 2006). Os genes modificadores podem atuar por diferentes caminhos, sendo as principais possibilidades:

- (i) em células ou tecidos específicos, ou ter ação sistêmica;
- (ii) (ii) efeitos qualitativos ou quantitativos, ambos em nível da proteína ou no fenótipo da doença;
- (iii) (iii) ação específica na apresentação da doença, bem como ação inespecífica;
- (iv) (iv) ação direta ou controlada sobre a mutação que acarretada a doença, bem como, sobre condições ambientais específicas (SLIEKER et al., 2005).

Muitos genes têm sido estudados como candidatos a agentes modificadores e a maioria deles está envolvida no controle de infecção, imunidade e inflamação (STANKE et al., 2011), outros estão relacionados ao tráfego de proteínas e canais iônicos alternativos (MERLO; BOYLE, 2003) (.

Na FC, a lista de genes candidatos é longa e inclui genes que podem corrigir ou aumentar as anormalidades no transporte de cloro ou modular o ciclo de inflamação e infecção que leva à doença pulmonar progressiva (Davies et al., 2005). As respostas encontradas para as variações ainda não estão totalmente esclarecidas em relação à FC, mas sabe-se que diferenças podem ser observadas quanto aos aspectos clínicos que compõe a FC (CULLING; OGLE, 2010).

Na FC a determinação da modulação gênica é complexa, já que, vários mecanismos estão associados à apresentação clínica, e múltiplos genes ligados a vias metabólicas diferentes podem ser candidatos a modificadores. Ocorre adicionalmente dificuldade na caracterização clínica divergente entre os pacientes, e a influência diferenciada dos genes modificadores e ambiente em relação às variáveis clínicas (CUTTING, 2010).

Diferentes variantes em genes modificadores, que podem estar atuando na alteração do quadro clínico pulmonar, foram estudadas, ocorrendo em exóons, regiões reguladoras, sítios de “splicing” ou de processamento e regiões conservadas (DAVIES; GRIESENBACH; ALTON, 2005)

Alguns trabalhos têm demonstrado que realmente os polimorfismos podem modular a gravidade clínica da FC. Como exemplo, polimorfismos que resultam em concentração elevada de TNF- α ou diminuída de MBL foram associados a gravidade maior da doença pulmonar, ao contrário, o menor grau pode estar relacionado com a α -1-antitripsina (A1AT) (FARIA et al., 2005)

No estudo de Drumm e colaboradores (DRUMM et al., 2005), 808 pacientes com FC (homozigotos delF508) foram divididos em dois grupos caracterizados como portadores de doença pulmonar grave ou não, sendo que nestes grupos 16 polimorfismos em 10 genes modificadores para a doença pulmonar foram denotados. Somente foi observada correlação com o grau de gravidade da doença em relação ao gene TGF β 1, sendo o códon 10CC responsável pelo valor baixo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) desses indivíduos.

O gene TGF β -1 estaria atuando sobre o fenótipo por ter diversas funções no organismo tais como: crescimento e diferenciação, resposta imune, efeitos antiinflamatórios, próinflamatórios e produção da matriz extracelular. Em outro estudo, Arkwright e colaboradores (ARKWRIGHT, 2000) observaram redução da função pulmonar em indivíduos com FC portadores do polimorfismo CC no códon 10, relacionado à expressão gênica elevada. Stanke e colaboradores (STANKE et al., 2006) genotiparam marcadores em 37 famílias com irmãos homozigotos para a mutação delF508 e a relacionaram com a variação clínica, em busca de potenciais modificadores da gravidade da doença. Nesse estudo, os autores encontraram associação dos genes S1ACCE, S1GCCE e do TNF- α como moduladores da gravidade da FC, já que estes genes estariam influenciando na mucosa das vias aeríferas e na resposta inflamatória do hospedeiro. Além do mais, em 69 pacientes italianos com FC, homozigotos delF508, que possuíam o alelo R13L do gene receptor da imunoglobulina γ apresentaram o risco 4 vezes maior de serem infectados cronicamente pela *P. aeruginosa*, sugerindo que variações deste locus contribuem com a susceptibilidade bacteriana.

Além da doença pulmonar, altamente variável em gravidade clínica entre pacientes portadores do mesmo genótipo CFTR, outras manifestações clínicas também podem estar associadas a polimorfismos em genes moduladores. Um exemplo é a associação do polimorfismo rs5335, no gene ENDRA (Receptor endotelial tipo A), com a penetrância da Agenesia Congênita Bilateral de Vasos Deferentes (ACBVD) nos pacientes com FC, sendo portadores do genótipo CC associados à frequência maior dessa manifestação clínica (HAVASI et al., 2010)

Dessa forma, diversos genes modificadores têm sido estudados em relação a FC. Esse entendimento pode levar a um melhor prognóstico da doença, bem como a possíveis alvos terapêuticos.

Gene ACE

O gene ACE (*angiotensin I converting enzyme*) está localizado no cromossomo 17 na região q23.3. Também é conhecido pelas siglas ACE1, CD143, DCP1.

A partir desse gene, por processamento alternativo, são formados 21 transcritos diferentes. É um gene com 26 exons com um tamanho de 22.520 bp. O gene ACE codifica uma enzima envolvida na regulação da pressão arterial e no equilíbrio eletrolítico. Catalisa a conversão da angiotensina I em um peptídeo fisiologicamente ativo, a angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasopressor e peptídeo estimulante da aldosterona que controla a pressão arterial e o equilíbrio hidroeletrolítico. Essa enzima conversora de angiotensina (ECA) também inativa a proteína vasodilatadora, a bradicinina. Consequentemente, a enzima codificada aumenta a pressão arterial (RIGAT et al., 1990)

Essa enzima também desempenha um papel na fertilidade por meio de sua capacidade de clivar e liberar proteínas de membrana ancoradas por GPI em espermatozoides.

Existe um gene ACE2, homólogo ao ACE, que pode estar envolvida na progressão da doença causada por vários coronavírus humanos, incluindo SARS-CoV e SARS-CoV-2. O splicing alternativo existente nesse gene, resulta em múltiplas variantes de transcrição que codificam isoformas somáticas (sACE) e testiculares específicas para homens (tACE).

Tem também uma função pró-inflamatória que é ativada pela citocina TGF- β 1. Talvez por essa função, estaria associada a gravidade do quadro pulmonar em fibrocísticos (K-RAMAN et al., 2010).

Muitos estudos associaram a presença ou ausência de um elemento de repetição Alu de 287 pb no íntron 16 neste gene (alelo D) com os níveis de enzima circulante e da membrana de células endoteliais e (RIGAT et al., 1990)

Indivíduos com o genótipo II (sem deleção) apresentam concentrações baixas de ECA, enquanto portadores do genótipo DD têm concentrações elevadas. Já o genótipo ID associa-se com níveis intermediários.

Estas variantes, bem como mutações neste gene, têm sido implicadas em uma ampla variedade de doenças, incluindo fisiopatologias cardiovasculares, psoríase, doença renal, fibrose cística, acidente vascular cerebral e doença de Alzheimer

Estudo realizado por Arkwright e colaboradores (ARKWRIGHT, 2000), verificou-se que o genótipo DD estava associado ao declínio do VEF1 abaixo dos 50% do esperado para a população normal em pacientes fibrocísticos. O VEF1 é um importante marcador da função pulmonar, por ser

relacionado com o grau de obstrução das vias aeríferas determinando o grau da doença pulmonar obstrutiva.

Marson et al., em 2012, encontrou associação do genótipo D/D com o início precoce das manifestações clínicas, colonização da bactéria *Burkholderia cepacia* e escore de Bhalla. Essa associação foi observada em subgrupos de pacientes que foram definidos por seu genótipo de mutação CFTR (mutações identificadas e não identificadas) (MARSON et al., 2012).

Gene GCLC

O gene Glutamato-cisteína ligase (GCLC), também conhecido como gama-glutamilcisteína sintetase, localiza-se no cromossomo 6, na região p12.1 e tem 16 exons. É a primeira enzima limitante da síntese de glutathione (GSH). A enzima consiste em duas subunidades, uma subunidade catalítica pesada (GCLC) e uma subunidade reguladora leve (GCLL) (Liu et al., 2007). Este locus codifica a subunidade catalítica, de 367 aminoácidos e 72.773 kDa, enquanto a subunidade reguladora é codificada por um gene diferente localizado no cromossomo 1p22-p21.

A regulação da síntese do GSH pela GCL garante o mecanismo de proteção contra disfunção e ativação do oxidante endotelial induzido, o qual se relaciona com a doença patogenética cardiovascular e com outras doenças (KOIDE et al., 2003); além disso, a GSH age como antioxidante pulmonar importante, sendo essencial na proteção do epitélio contra injúrias e processos inflamatórios (LIU et al., 2007), ambos comuns a FC.

Muitas variantes no gene GCLC foram relatadas. McKone, (MCKONE et al., 2006) encontrou que em pacientes com FC com um genótipo CFTR mais leve, existe uma forte associação entre uma variante ((GAG) trinucleotide repeat (TNR) logo acima do códon de início da tradução do gene GCLC) e a gravidade da doença pulmonar na FC. Assim, quanto maior o número de repetições GAG presentes havia uma piora na avaliação da função pulmonar.

Na região promotora do gene, há duas variantes -129C>T e -350A>G, que foram associadas a uma redução na síntese de GSH (LIU et al., 2007)). Marsom et al., em 2014, encontrou uma associação entre a variante GCLC-129C > T com uma maior frequência do genótipo mucóide a CC de *Pseudomonas aeruginosa* e na variante GCLC-350 A > G uma frequência mais elevada do genótipo *P. aeruginosa* não mucóide (NMPA). Nesse estudo havia a limitação da genotipagem CFTR.

2. OBJETIVOS GERAIS

- Reanalisar os dados obtidos pelo Prof. Dr. Fernando Marson, a luz do conhecimento atual dos genótipos CFTR dos pacientes, verificando a associação do genótipo CFTR, com diferentes marcadores clínicos de gravidade da doença, bem como variantes dos possíveis genes modificadores ACE e GCLC

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se existe associação entre os genótipos CFTR com marcadores de gravidade clínica e laboratorial;
- Verificar se existe associação entre os polimorfismos GCLC 129C>T, GCLC 350A>G e a deleção de 278 pb do gene ACE e marcadores da condição pulmonar.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O projeto teve aprovação do comitê de ética em pesquisa da FCM/UNICAMP, segundo o parecer 5.713.178 (Anexo I). Trata-se de uma reanálise estatística dos dados do Prof. Dr. Fernando Augusto Marson, uma vez que atualmente os genótipos CFTR são conhecidos.

3.1 Caracterização da amostra- Casuística

Foram incluídos na pesquisa 174 pacientes com FC que estão em acompanhamento no Ambulatório de Fibrose Cística/Mucoviscidose do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, que é o Centro de Referência da região para o diagnóstico e tratamento da Fibrose Cística.

Local do estudo e tipo de estudo

O trabalho foi realizado na FCM/UNICAMP no período compreendido entre 2020 e 2022. A genotipagem dos polimorfismos e a triagem de mutações no gene CFTR foram realizadas no Laboratório de Genética Molecular sob supervisão da Dr^a Carmen Silvia Bertuzzo e Dr^a Luciana Cardoso Bonadia a partir de 1993. Todos os dados clínicos foram obtidos pelo Dr. Fernando Marson, em estudo anterior,

3.2 Critérios para a avaliação clínica

Escore de Shwachman-Kulczycki: Esse escore avalia o estado geral do paciente utilizando variáveis a nutrição, atividade geral, exames físicos e achados radiológicos. A tabela com o escore encontra-se em seguida, onde pode se analisar as características para cada pontuação. Esse escore foi levantado para cada paciente do ambulatório por três profissionais habilitados e consta nos resultados do Dr. Fernando Marson. (SANTOS et al., 2004)

Pontuação	Atividade Geral	Achados Radiológicos
25	Atividade normal plena; joga bola; vai a escola regularmente	campos pulmonares limpos
20	falta resistência e cansa ao final do dia; boa frequência escolar	mínimas marcas de acentuação broncovascular; enfisema primário
15	descansa voluntariamente durante o dia; cansa facilmente após exercício; frequência escolar satisfatória	enfisema leve; sinais de atelectasias; marcas de aumento broncovascular
10	professor particular; repousa muito; dispnéia após caminhada curta;	enfisema moderado; áreas de atelectasias difusas com áreas de infecção sobrepostas; bronquiectasias mínimas
05	ortopnéia; confinado a cama ou cadeira	extensivas alterações com fenômeno pulmonar obstrutivo e infecção; atelectasias lobares e bronquiectasias
Pontuação	Nutrição	Exame Físico
25	mantém peso e altura próximo do percentil 25; bom tônus e massa muscular; fezes bem formadas- quase normais	normal: s/ tosse; FC e FR normais; pulmões limpos; boa postura
20	peso e altura aproximadamente no percentil de 15 a 20; fezes levemente anormais; tônus e massa muscular	Tosse rara ou "pigarro"; FC e FR normais no repouso; mínimo enfisema; pulmões limpos; s/ baqueteamento
15	tônus e massa muscular satisfatórios peso e altura acima do percentil 3; fezes usualmente anormais, volumosas e pobremente formadas; tônus pobre e massa muscular reduzida; pouca distensão abdominal (se tiver)	tosse ocasional (ao levantar pela manhã); FR levemente elevada; enfisema suave; MV rude; roncos localizados raramente; baqueteamento precoce
10	peso e altura abaixo do percentil 3; fezes pouco formadas, volumosas, ofensivamente gordurosas; músculo fraco e massa reduzida; distensão abdominal suave/moderada	tosse freqüente, usualmente produtiva; retração torácica; enfisema moderado; deformidade torácica; roncos usualmente presentes; baqueteamento 2/3
05	marcada má-nutrição; protuberância abdominal abundante; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Tosse grave paroxística, taquipnéia e taquicardia; alteração pulmonar extensa; sinais de falência cardíaca direita; 3/4 baqueteamento
Classificação		Pontos
grave		< 40
moderado		55 - 41
leve		70 - 56
bom		85 - 71
excelente		100 - 86
(Quadros elaborados a partir do artigo original de Shwachman, 1958)		

(Santos, Camila Isabel da Silva, et al)

Escore de Kanga: É um escore de avaliação da exacerbação pulmonar aguda, tem alta correlação com a prova de função pulmonar e que detecta mudanças clínicas diárias. Avalia critérios objetivos como tosse, produção de secreção, perda de apetite, dispneia e perda de energia, mas avalia critérios subjetivos como temperatura, peso, frequência respiratória, chiado e estertoração. O paciente pode receber de 1 a 5 pontos em cada critério e a maior pontuação ocorre no indivíduo mais acometido (SANTOS et al., 2004). Abaixo é possível verificar os pontos e critérios desse escore. Há relatos que esse escore é de mais facilidade na sua utilização do que o escore anterior.

CrITÉrios objetivos	1	2	3	4	5
Tosse	Sem	C/ exercício ou fisio	Frequente	Dia e noite	Dia e noite com dor torácica
Secreção	Sem	Ocasional ou c/ fisio	Frequente	Aumento na viscosidade	Abundante e com sangue
Apetite	Excelente	Bom	Usual	Diminuído	Pobre
Dispneia	Sem	Ao exercício	Escadas	AVDs	Sempre
Energia	Excelente	Bom	Bom	Pobre	Letargia
CrITÉrios Subjetivos	1	2	3	4	5
Temperatura	≤ 37.1	37.2-37.9	38-38.3	38.4- 38.8	≥ 38.9
Peso (Kg)	≥ 1	0.4- 0.99	0.39	0.4 – 0.99	≥ 1
FR e retrações	Normal	2SD Normal	3SD Média	4 SD moderada	5 SD grave
MV/Chiado	0 lobos	1	2	3-4	>4
Estertoração	0 lobos	1	2	3-4	>4

(Marsom et al., 2011).

Escore de Bhalla: Esse escore se baseia principalmente em achados tomográficos, sendo o mais preciso dos escores utilizados. Além disso, tem uma variação muito pequena quando executado por avaliadores diferentes . Tem nove categorias, com valor de 3 pontos cada O resultado final do escore deve ser subtraído de 25, e quanto maior o resultado, mais grave é o quadro pulmonar do paciente (SANTOS et al., 2004). Abaixo verificamos as pontuações do escore de Bhalla.

CATEGORIA	0	1	2	3
GRAVIDADE DA BRONQUIECTASIA	ausente	Leve (luz sutilmente maior que vaso adjacente)	Moderada (luz 2/3 x maior que o vaso adjacente)	Grave (luz 3x maior que o vaso adjacente)
ESPESSAMENTO PERIBRÔNQUICO	ausente	Leve (espessamento da parede igual vaso)	moderado (espessamento maior/dobro do vaso)	Grave (espessamento 2x maior que o vaso)
EXTENSÃO DA BRONQUIECTASIA (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1-5	6 - 9	>9
EXTENSÃO DE ROLHAS DE MUCO (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1-5	6 - 9	>9
ABCESSOS OU SACULAÇÕES (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1-5	6 - 9	>9
GENERALIDADES DA DIVISÃO BRONQUIAL ENVOLVIDA (bronquiectasia/rolha)	ausente	acima da 4ª geração	acima da 5ª geração	acima da 6ª geração e distal
NÚMERO DE BOLHAS	ausente	unilateral (não >4)	bilateral (não >4)	>4
ENFISEMA(nº segmentos BP)	ausente	1 - 5	> 5	
COLAPSO / CONSOLIDAÇÃO	ausente	subsegmental	segmental lobar	
(Quadro elaborado a partir do artigo original de Bhalla, 1991)				

Os dados foram analisados em seu valor absoluto por possibilitar acuracidade maior nas análises.

Índice de Massa Corpórea (IMC): Esse índice classifica os pacientes como peso ideal, abaixo do peso, acima do peso e obesidade, levando-se em conta a altura do paciente. É calculado pela fórmula $IMC = \text{peso}/(\text{altura})^2$ e os dados classificados de acordo com o quadro abaixo:

Situação	Valor do IMC	Agrupamento
Abaixo do peso ideal	Abaixo de 18,5	Grupo 0: magreza e magreza acentuada
Peso ideal	Entre 18,5 e 25	Grupo 1: eutrofia, sobrepeso e obeso
Sobrepeso	Entre 25 e 30	
Obeso	Acima de 30	

Pacientes com menos de 19 anos, os dados de IMC foram corrigidos pelo Z-escore .

3.3 Idade do paciente e idade ao diagnóstico: Idade do paciente (em dezembro de 2010) e idade na qual houve o primeiro teste de suor alterado. A idade do diagnóstico dos pacientes foi utilizada como marcador de gravidade para amenizar o fator idade atual (que apresentou grande variação) para os pacientes incluídos no estudo, sendo mais grave o quadro clínico, quanto antes o diagnóstico realizado, excetuando-se o viés de amostragem, que inclui o diagnóstico por triagem neonatal.

3.4.Primeiros sintomas clínicos: classificado de acordo com a primeira apresentação clínica relatada pelos pais, tanto do quadro pulmonar, como o digestivo.

3.5.Marcadores da condição pulmonar

Período até a 1ª colonização: marcador importante da condição clínica do paciente, já que a evolução clínica pior é associada à colonização precoce, principalmente pela *P. aeruginosa*. Essa bactéria foi selecionada por se associar a maior gravidade clínica e ser frequentemente isolada nos pacientes, permitindo análise estatística melhor dos dados.

Microrganismos isolados: foi realizado o levantamento da microbiota pulmonar de cada paciente, sendo os principais microrganismos associados à FC, a *P.aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *B. cepacia*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* e *S. aureus*.

Os protocolos de análise utilizados para a identificação dos microrganismos fazem parte da rotina diagnóstica laboratorial do laboratório de Patologia Clínica, não sendo objetivo deste estudo. A colonização/infecção crônica (isolamento do microrganismo em pelo menos duas amostras de escarro a cada ano) foi relacionada aos genótipos encontrados. Como marcadores de gravidade nesta pesquisa foram utilizadas as bactérias: *P.aeruginosa* mucóide e não mucóide, *A. xylosoxidans*, *B. cepacia* e *S. aureus*, por apresentarem importância clínica e por terem frequência elevada no exame de cultura de escarro. As análises foram realizadas tendo duas possibilidades: a presença da bactéria (exame positivo) e a ausência dela (exame negativo).

Espirometria: exame que caracteriza o comprometimento pulmonar através de prova de função pulmonar, sendo utilizado como marcadores a CVP(%), o VEF1(%), o VEF1/CVF% e o FEF25-75%. Os dados foram obtidos em associação com o CIPED/UNICAMP e comparados com os genótipos dos pacientes. O exame de espirometria foi realizado nos pacientes com idade superior a sete anos. Os exames foram realizados pelo Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), localizado

no CIPED, utilizando-se o espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA). Os dados foram registrados pelo software BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT (ERS, 2011; ATS, 2011). O teste foi realizado com o paciente em pé, utilizando um clipe nasal. Inicialmente o paciente realizou uma inspiração máxima, até atingir a capacidade pulmonar total (CPT). O bocal do espirômetro foi colocado sobre a língua, entre os dentes e com os lábios cerrados, evitando o vazamento de ar. Após uma pausa pós-inspiratória (cerca de 3 segundos), o paciente realizou uma manobra expiratória vigorosa e prolongada, de maneira a atingir o critério de reprodutibilidade da manobra de CVF. Durante o teste, foram avaliados os seguintes parâmetros:

Capacidade vital forçada (CVF): diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, medidas ao nível da boca, realizada rapidamente e com esforço máximo, medida em litros. Obtida solicitando que o paciente realize uma inspiração máxima, até o nível da CPT, seguida por uma expiração intensa, mas prolongando sua duração, até que todo o ar seja expirado.

Volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF1): volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF, sendo obtido a partir da manobra para obtenção da CVF.

Índice de Tiffenau (TIFF): relação entre o VEF1 e a CVF ($VEF1/CVF$), expresso em porcentagem.

Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF25-75%): fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF). Medido em litros por segundo (l/seg).

Todos os parâmetros avaliados foram comparados com o valor predito, baseado na CPT de cada indivíduo, e a partir destes dados foram obtidos os percentuais (%) de cada parâmetro com relação aos valores preditos. Os resultados obedeceram às recomendações da European Respiratory Society (ERS) e American Thoracic Society (ATS).

Para a comparação tivemos como parâmetro na análise que a melhor condição pulmonar está associada a valores elevados para as variáveis incluídas na prova de função pulmonar.

3.6. Genotipagem CFTR

Inicialmente a análise molecular dos pacientes eram restritas a análise da variante F508del por Reação em Cadeia da Polimerase por análise de formação de hetroduplex. Com o tempo, incluímos má reação em cadeia da Polimerase associada a digestão enzimática para análise de outras

mutação (G551D, R553X, G542X, N1303K e R1162X). Com o Avanço das metodologias diagnósticas, hoje, de rotina utiliza-se o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e MLPA.

NGS:

Extração e purificação do DNA genômico a partir da amostra recebida, utilizando DNeasy® Blood & Tissue Kit da Qiagen®. Amplificação mediante um "Community Panel" para CFTR desenvolvido com o software Ampliseq™ para amplificar o gene CFTR e análise por sequenciamento de amplicons mediante Post-Light™ Ion Semicondutor Sequencing (Next Generation Sequencing) na plataforma Ion Personal Genome Machine® System. A amplificação mediante a utilização deste pool de primers permite amplificar 100 % da sequência codificante do gene CFTR e regiões intrônicas flanqueantes, além de 2 regiões intrônicas profundas de interesse na busca de mutações conhecidas como causadoras de FC (1811+1.6kb A>G y 3849 + 10 kb C>T). Identificação de variantes relacionadas ao genoma humano de referência hg19 (Assembly GRCh37). Foram analisadas as variantes exônicas e as regiões intrônicas ao redor do éxon (distância menor ou igual a 13 pares de bases). Foi utilizado o Software Ingenuity Variant Analysis™ para registrar as variantes encontradas e para a interpretação do significado clínico das mesmas. Busca das variantes detectadas nas bases de dados internacionais, entre elas HGMD, CFTR1, CFTR2 e bibliografia disponível. As variantes se classificam de acordo com as guias do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG). As categorias de classificação são: patogênicas, provavelmente patogênicas, variantes de significado incerto, variantes provavelmente benignas e benignas. As variantes benignas não são reportadas, seguindo as recomendações das guias europeias (DEQUEKER et al., 2009). Realizado sequenciamento, pelo método Sanger, da região do íntron 8 próxima ao éxon 9 com repetidos TG e um poli-T.

MLPA:

Extração e purificação do DNA genômico a partir da amostra recebida. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) utilizando o kit - P091-D1 para CFTR da MRC-Holland®. Análise por sequenciador automático dos fragmentos obtidos. Estudo dos rearranjos genômicos, duplicações e deleções, nas regiões codificante do gene CFTR, contendo sondas para os 27 éxons de CFTR, e uma segunda sonda para o éxon 1, 11, 13 e 27. Além disso, se analisa, mediante uma sonda para o éxon 11, a detecção do alelo selvagem (wt) para a mutação DF508. A Sequência de Referência utilizada foi CFTR: NM_000492.3.

No caso de resultado positivo por NGS (presença de duas mutações patogênicas), não se realizou a análise de grandes rearranjos.

Genotipagem ACE e GCLC

A análise das variantes nos genes ACE e GCLC foram realizadas utilizando a reação em cadeia Polimerase seguida de digestão enzimática com enzimas específicas que diferenciam os alelos. O procedimento foi realizado por Marson et al, em 2011.

3.7. Análise Estatística

No presente estudo, os dados com distribuição categórica estão apresentados pela frequência absoluta e pela frequência relativa. Os dados com distribuição numérica estão apresentados pela média $\pm$ desvio padrão, mediana (percentil 25 a percentil 75). Os genótipos dos participantes e os agrupamentos dos mesmos foram associados com os marcadores clínicos pelo uso dos testes de qui-quadrado (ou Exato de Fisher) e Teste de Kruskal-Wallis (ou Teste U de Mann-Whitney). Análise estatística foi realizada no software Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0). Um alpha de 0,05 foi adotado em todas as análises realizadas.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 174 pacientes fibrocísticos sendo 87 do sexo feminino, 160 (92%) apresentavam pele branca e 14 negra. Apresentavam a idade média de 209, 25 meses, com desvio padrão de 187,44 meses, mediana de 152 meses. Os dados descritivos da amostra encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1- Dados Descritivos da Amostra de Fibrocísticos

Variável	Média (Desvio Padrão) Mediana (Mínimo- Máximo) Resultados	N
Idade (em anos)	28,68 (13,69) 24,67 (12,35 - 88,59)	174
Índice de massa corpórea	17,24 (3,93) 16,30 (6,50 - 35,67)	174
Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses	34,69 (108,54) 3,00 (0,00 - 720,00)	170
Período em meses da primeira infecção de <i>P. aeruginosa</i>	102,60 (173,47) 31,00 (2,00 - 872,00)	131
Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros	79,29 (23,55) 82,00 (19,00 - 135,00)	133
Variação de volume entre inspiração máxima e a expiração completa	0,76 (9,97) 0,00 (27,00 - 32,00)	98
Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF	71,29 (27,47) 72,00 (17,00 - 132,00)	131
Variação de volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF	2,10 (9,11) 2,00 (-24,00 - 31,00)	98
Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.	83,46 (15,95) 86,00 (37,00 - 137,00)	130
Variação de litros entre a VEF e a CVF	2,85 (9,65) 2,00 (19,00 - 47,00)	95
Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)	59,05 (35,55) 57,00 (5,00 - 150,00)	131
Variação de litros durante a parte central da CVF (entre 25–75% da curva da CVF)	8,15 (34,74) 5,00 (75,00 - 149,00)	95
Bhalla	8,83 (5,70) 8,00 (0-25)	174
Kanga	18,82 (5,855) 17,00 (10-40)	174

SK	65,57 (16,914) 65,00 (20-95)	174
----	---------------------------------	-----

Os genótipos CFTR dos pacientes encontram-se listados na tabela 2.

Tabela 2- Distribuição genotípica do gene CFTR em 174 pacientes fibrocísticos.

Genótipo	No. pacientes	%	% acumulada
1274X/1274X	1	0,6	0,6
1716+18672A>G/1716+18672A>G	1	0,6	1,1
1812-1G>A/G542X	1	0,6	1,7
2183AA>G/2183AA>G	1	0,6	2,3
2183AA>G/R1066C	1	0,6	2,9
2752-26 A>G/2752-26A>G	1	0,6	3,4
2789+5G>A/N1303K	1	0,6	4,0
3120+1G>A/3120+1G>A	1	0,6	4,6
3120+1G>A/L206W	1	0,6	5,2
3120+1G>A/N1303K	1	0,6	5,7
3120+1G>A/R1066C	1	0,6	6,3
3272-26A>G/3272-26A>G	1	0,6	6,9
3849+10kbc>T/3849+10kbc>T	4	2,3	9,2
3849+10kbc>T/711+1G>T	1	0,6	9,8
4006-1G>A/3272-26A>G	1	0,6	10,3
508/1716+18672A>G	2	1,1	11,5
508/1717-1G>A	1	0,6	12,1
508/1717-A>G	1	0,6	12,6
508/1812-1G>A	2	1,1	13,8
508/2183AA>G	6	3,4	17,2
508/2184insA	1	0,6	17,8
508/2556ins AT	3	1,7	19,5
508/2789+5G>A	1	0,6	20,1
508/3120+1G>A	1	0,6	20,7
508/3272-26A>G	2	1,1	21,8
508/508	49	28,2	50,0
508/621+1G>C	1	0,6	50,6
508/621+1G>T	1	0,6	51,1
508/622-2A>G	1	0,6	51,7
508/A561E	1	0,6	52,3
508/D1152H	1	0,6	52,9
508/dele14b; dupl17A	1	0,6	53,4

508/Duplicação exon 6B a 16	1	0,6	54,0
508/G542X	16	9,2	63,2
508/G85E	1	0,6	63,8
508/I618T	1	0,6	64,4
508/N1303K	5	2,9	67,2
508/P205S	3	1,7	69,0
508/Q890X	1	0,6	69,5
508/R1162X	5	2,9	72,4
508/R334W	3	1,7	74,1
508/R347P	1	0,6	74,7
508/R553X	3	1,7	76,4
508/S4X	1	0,6	77,0
508/S549R	1	0,6	77,6
508/Y913X	1	0,6	78,2
621+1G>T/711+1G>T	1	0,6	78,7
622-2A>G/711+1G>T	1	0,6	79,3
A561E / A561E	1	0,6	79,9
A561E/P205S	1	0,6	80,5
A561E/Y913X	1	0,6	81,0
D110H/D110H	1	0,6	81,6
D110H/V232D	2	1,1	82,8
D110H/V232H	1	0,6	83,3
D1152H/D1152H	2	1,1	84,5
G542X/1717-1A>G	1	0,6	85,1
G542X/2183AA>G	1	0,6	85,6
G542X/I618T	1	0,6	86,2
G542X/N1303K	1	0,6	86,8
G542X/P205S	3	1,7	88,5
G542X/R1162X	2	1,1	89,7
G542X/R334W	2	1,1	90,8
G85E/3120+1G>A	1	0,6	91,4
L365P/P205S	1	0,6	92,0
N1303K/2789+5G>A	1	0,6	92,5
N1303K/3120+1G>A	1	0,6	93,1
R1066C/A561E	1	0,6	93,7
R1162X/G542X	1	0,6	94,3
R1162X/R1162X	1	0,6	94,8
R334W/D1152H	1	0,6	95,4
R334W/R1066C	1	0,6	96,0
R334W/R334W	4	2,3	98,3
S466X/A561E	2	1,1	99,4

S466X/G542X	1	0,6	100,0
Total	174	100,0	

Classificando as mutações encontradas dentro das classes de variantes CFTR encontramos a distribuição mostrada na Tabela 3.

Tabela 3- Classes de mutações encontradas nos pacientes Fibrocísticos. A=I, B=II, C=III, D=IV, E=V e F=VI

<i>Combinação de Classes</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>A/A</i>	12	6.9
<i>A/B</i>	50	28.7
<i>A/D</i>	4	2.3
<i>A/E</i>	4	2.3
<i>B/B</i>	59	33.9
<i>B/C</i>	1	0.6
<i>B/D</i>	10	5.7
<i>B/E</i>	17	9.8
<i>D/D</i>	3	1.7
<i>D/E</i>	1	0.6
<i>D/F</i>	1	0.6
<i>E/E</i>	12	6.9
<i>TOTAL</i>	174	100.0

Para as análises estatísticas, Os genótipos foram agrupados em Grave e leve. O grupo grave constou os pacientes que possuíam mutações de grupos I, II e III, as demais mutações, foram agrupados como Grupo leve (tabela 4)

Tabela 4- Grupamento das variantes em Grave e Leve

		No. de Pacientes	%
Válido	Grave	122	70,1

	Leve	52	29,9
	Total	174	100,0

Com relação a deleção de 278 pb do gene *ACE*, encontramos uma frequência genotípica de 0,39 para o genótipo de ausência da deleção (-/-), para o heterozigoto da deleção, obtivemos 0,47 e para o homozigoto da deleção, 0,14. Está em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Com uma frequência alélica da deleção de 0,37. (Tabela 5)

Tabela 5- Frequência genotípica da Deleção de 278 pb do gene *ACE* em pacientes fibrocísticos.

Genótipo		N	Frequência Genotípica	Equilibrio de Hardy-Weinberg	
				χ^2	P
	-/-	68	0,39	0.0083	0.9273
	+/-	82	0,47		
	+/+	24	0,14		
	Total	174	1		

Com relação a variante 129 C>T no gene *GCLC*, encontramos uma frequência genotípica de 0,80 para o homozigoto CC, para o heterozigoto CT 0,16 e para o homozigoto TT, 0,04. Essa variante não está em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Com uma frequência alélica do alelo T de 0,12. (Tabela 6)

Tabela 6- Frequência genotípica da variante 129 C>T do gene *GCLC* em pacientes fibrocísticos

Genótipo		N	Frequência Genotípica	Equilibrio de Hardy-Weinberg	
				χ^2	P
Válido	C/C	139	0,80	10.1758	0,001
	C/T	28	0,16		
	T/T	7	0,04		
	Total	174	1		

Com relação a variante 350 A>G no gene *GCLC*, encontramos uma frequência genotípica de 0,65 para o homozigoto AA, para o heterozigoto AG 0,32 e para o homozigoto GG, 0,03. Essa variante está em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Com uma frequência alélica do alelo G de 0,19. (Tabela 7)

Tabela 7- Frequência genotípica da variante 350 A>G do gene *GCLC* em pacientes fibrocísticos

Genótipo		N	Frequência Genotípica	Equilíbrio de Hardy-Weinberg	
				χ^2	P
Válido	A/A	114	0,65	0,5931	0,2854
	A/G	55	0,32		
	G/G	5	0,03		
	Total	174	1		

4.1. COMPARAÇÃO CFTR e VARIÁVEIS CLÍNICAS

Comparando as variáveis sexo, cor de pele, presença de *P. aeruginosa* mucóide (PAM), presença de *P. aeruginosa* não mucóide (PANM), Presença do microrganismo *Achromobacter xylosoxidans* (AX), Presença do microrganismo *B. Cepacia* (BC) e Presença do microrganismo *S. aureus* (AS) apenas com o genótipo CFTR temos os resultados mostrados na Tabela 8. Foi encontrada associação estatística entre PANM e BC e o Grupo Grave do CFTR.

Tabela 8- Análise da associação do Grupo de Gravidade CFTR com as variáveis sexo, cor de pele, presença de *P. aeruginosa* mucóide (PAM), presença de *P. aeruginosa* não mucóide (PANM), Presença do microrganismo *Achromobacter xylosoxidans* (AX), Presença do microrganismo *B. Cepacia* (BC) e Presença do microrganismo *S. aureus* (AS)

		Sexo		Total	$\chi^2_{(2)}$	P
		F	M			
CFTR grupos	Grave	61	61	122	0,000	1,000
	Leve	26	26	52	0,000	1,000
Total		87	87	174	0,000	1,000
		Cor de pele		Total	$\chi^2_{(2)}$	P
		Branca	Negra			
CFTR grupos	Grave	110	12	122	1,768	0,235
	Leve	50	2	52		
Total		160	14	174		
		PAM		Total	$\chi^2_{(2)}$	P
		-	+			
CFTR grupos	Grave	63	59	122	5,681	0,019
	Leve	37	15	52		
Total		100	74	174		
		PANM		Total	$\chi^2_{(2)}$	P
		-	+			
CFTR grupos	Grave	43	79	122	10,277	0,002

	Leve	32	20	52		
Total		75	99	174		
		AX		Total	$\chi^2 (2)$	P
		-	+			
CFTR grupos	Grave	106	16	122	3,377	0,100
	Leve	50	2	52		
Total		156	18	174		
		BC		Total	$\chi^2 (2)$	P
		-	+			
CFTR grupos	Grave	100	22	122	6,171	0,015
	Leve	50	2	52		
Total		150	24	174		
		AS		Total	$\chi^2 (2)$	P
		-	+			
CFTR grupos	Grave	23	99	122	2,133	0,163
	Leve	15	37	52		
Total		38	136	174		

Qui-quadrado de Pearson

Com análise das variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e os Grupos CFTR, só encontramos correlação com a idade.(Tabela 9)

...

Tabela 9- Análise da associação do Grupo de Gravidade CFTR com as variáveis idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A (Teste U de Mann-Whitney)

Variável	Grave Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	Leve Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	P
Idade (meses)	177,26±83,99; 153,00 (115 a 228,25)	258,14±119,099; 223,00 (174,25 a 362,25)	<0,001
IMC	16,90±2,97; 16,61 (14,30 a 19,20)	17,42± 3,54; 17,34 (15,53a 18,76)	0,034
Bhalla	8,90± 4,69; 8,50 (6,00a 10,00)	9,05± 6,07; 9,00 (4,75a 11,00)	0,194
Kanga	19,03± 5,57; 17,50 (15,75 a 22,00)	21,36± 7,23; 19,50 (15,75a 25,00)	0,305
SK	64,52± 15,64; 65,00 (55,00 a 76,25)	68,41± 19,173; 70,00 (55,00 a 85,00)	0,334
CVFA	80,79± 23,52; 82,50 (64,00 a 96,00)	80,59± 21,62; 77,00 (68,75 a 94,00)	0,860
VEF1A	73,60± 26,764; 71,50 (54,50a 94,25)	71,41± 26,764; 73,00 (74,50 a 97,00)	0,678
TIFFA	84,52± 15,697; 86,00 (47,50a 93,25)	79,95± 15,867; 83,50 (68,25 a 94,00)	0,475
FEF2575A	61,66± 33,926; 61,50 (37,00a 83,00)	56,73± 34,256; 51,50 (25,00 a 82,50)	0,466

4.2. COMPARAÇÃO CFTR/DELEÇÃO ACE

Prosseguimos analisando em conjunto os Grupos de Gravidade CFTR, agora adicionada a deleção no gene ACE e as variáveis clínicas. Utilizamos o Qui-quadrado de Pearson quando todas as células tinham N maior que 5 , quando havia menor que 5 , utilizamos o Teste Exato de Fisher. (Tabela 10). Foi encontrada correlação entre o Grupo CFTR leve, os genótipos ACE e sexo.

Tabela 10: Correlação entre Grupo de Gravidade CFTR, deleção no gene ACE e variáveis clínicas

CFTR grupos			Sexo		Total	χ^2 (2)	P
			F (%)	M			
Grave	ACE	-/-	20	21	41	2,057	0,377
		+/-	35	29	64		
		+/+	6	11	17		
	Total		61	61	122		
Leve	ACE	-/-	15	12	27	7,245	0,025
		+/-	5	13	18		
		+/+	6	1	7		
	Total		26	26	52		
Total	ACE	-/-	35	33	68	0,108	0,977
		+/-	40	42	82		
		+/+	12	12	24		
	Total		87	87	174		

CFTR grupos			Cor de pele		Total	χ^2 (2)	P
			Branca	Negra			
Grave	ACE	-/-	37	4	41	0,260	1,000
		+/-	57	7	64		
		+/+	16	1	17		
	Total		110	12	122		
Leve	ACE	-/-	26	1	27	0,745	1,000
		+/-	17	1	18		
		+/+	7	0	7		
	Total		50	2	52		
Total	ACE	-/-	63	5	68	0,856	0,700
		+/-	74	8	82		
		+/+	23	1	24		
	Total		160	14	174		

CFTR grupos			PAM		Total	χ^2 (2)	P
			-	+			
Grave	ACE	-/-	20	21	41	0,202	0,937
		+/-	34	30	64		

		+/+	9	8	17		
		Total	63	59	122		
	Leve	ACE	-/-	19	8	27	
			+/-	14	4	18	
			+/+	4	3	7	
		Total	37	15	52		
Total	ACE	-/-	39	29	68	0,146	0,933
		+/-	48	34	82		
		+/+	13	11	24		
	Total		100	74	174		

PANM							
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	ACE	-/-	16	25	41	0,531	0,725
		+/-	22	42	64		
		+/+	5	12	17		
	Total		43	79	122		
Leve	ACE	-/-	16	11	27	1,971	0,452
		+/-	13	5	18		
		+/+	3	4	7		
	Total		32	20	52		
Total	ACE	-/-	32	36	68	1,374	0,513
		+/-	35	47	82		
		+/+	8	16	24		
	Total		75	99	174		

AX							
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	ACE	-/-	35	6	41	5,625	0,063
		+/-	59	5	64		
		+/+	12	5	17		
	Total		106	16	122		
Leve	ACE	-/-	26	1	27	0,745	1,000
		+/-	17	1	18		
		+/+	7	0	7		
	Total		50	2	52		
Total	ACE	-/-	61	7	68	3,657a	0,148
		+/-	76	6	82		
		+/+	19	5	24		
	Total		156	18	174		

BC							
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	ACE	-/-	31	10	41	1,852	0,397

			+/-	55	9	64		
			+/+	14	3	17		
Total				100	22	122		
Leve	ACE	-/-	25	2	27	1,396	0,633	
		+/-	18	0	18			
		+/+	7	0	7			
		Total			50			2
Total	ACE	-/-	56	12	68	1,431	0,519	
		+/-	73	9	82			
		+/+	21	3	24			
		Total			150			24
AS								
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P	
Grave	ACE	-/-	5	36	41	2,015	0,385	
		+/-	15	49	64			
		+/+	3	14	17			
		Total			23			99
Leve	ACE	-/-	5	22	27	5,499	0,064	
		+/-	9	9	18			
		+/+	1	6	7			
		Total			15			37
Total	ACE	-/-	10	58	68	5,055a	0,086	
		+/-	24	58	82			
		+/+	4	20	24			
		Total			38			136

Com análise das variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo ACE, encontramos correlação com VEF1A, TIFFA e FEF2575A.(Tabela 11). Foi encontrada associação estatística entre PANM e BC e o Grupo Grave do CFTR.

Tabela 11 – Correlação variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo ACE (-) ausência da deleção), (+) presença da deleção.

Variável	Genótipo Deleção ACE			P
	-/-	+/-	+/+	
	Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	Média±Desvio Padrão; mediana	

	(percentil 25 a percentil 75)			
Idade (meses)	240,15±225,73; 178,00 (127,25 a 447,00)	179,50±156,090; 139,50 (128,50 a 534,50)	224,63±156,666; 168,50 (143,00 a 577,00)	0,145
IMC	17,7628±4,48309; 16,5050 (14,48 a 21,64)	16,8680± 3,21462; 16,1300 (16,46 a 20,7875)	16,2561±3,94120; 15,7400 (12,16 a 20,81)	0,555
Bhalla	9,19± 6,358; 8,00 (6,00a 13,00)	8,43± 5,001; 8,17 (5 a 11,00)	9,00±5,94; 8,00 (0 a 13,25)	0,914
Kanga	19,80± 7,103; 18,00 (15,00 a 26,00)	18,59± 4,839; 17,00 (15,75a 21,00)	16,50±3,746; 16,50 (12,00 a 20,75)	0,292
SK	63,36± 19,385; 65,00 (42,50 a 72,50)	68,58± 13,646; 65,00 (55,00 a 80,00)	62,23±18,155; 60,00 (53,75 a 90,00)	0,215
CVFA	78,72± 25,524; 78,50 (60,25 a 102,50)	82,00± 23,312; 86,00 (69,25 a 87,75)	70,24±17,718; 67,00 (52,00 a 89,00)	0,147
VEF1A	68,49± 29,405; 70,00 (39,50 a 96,00)	76,98± 25,783; 82,00 (58,75 a 89,25)	60,29±21,948; 60,38 (35,50 a 81,50)	0,049
TIFFA	81,96± 18,046; 85,00 (67,50 a 95,00)	87,04± 13,047; 89,00 (81,00 a 94,00)	77,41±14,496; 83,00 (55,50 a 87,00)	0,035
FEF2575A	56,28± 39,035; 48,00 (23,00 a 4,00)	65,69± 31,443; 73,00 (35,00 a 83,25)	43,88±27,069; 37,00 (17,00 a 61,50)	0,042

Quando adicionada a análise a variável Grupos CFTR (Grave e Leve), apenas a correlação com VEF1A no grupo grave se mantêm (Tabela 12).

Tabela 12 – Correlação entre Genótipo CFTR, idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo ACE (-) ausência da deleção, (+) presença da deleção.

	Grupo CFTR Grave	Grupo CFTR Leve
Idade (meses)	0,188	0,914
IMC	0,480	0,453
Bhalla	0,511	0,391
Kanga	0,413	0,515
SK	0,081	0,323
CVFA	0,128	0,618
VEF1A	0,047	0,588
TIFFA	0,108	0,416
FEF2575A	0,064	0,151

4.3. COMPARAÇÃO CFTR/VARIANTE -129 C>T NO GENE GCLC

Prosseguimos analisando em conjunto os Grupos de Gravidade CFTR, agora adicionada a variante -129 C>T no gene GCLC e as variáveis clínicas. Utilizamos o Qui-quadrado de Pearson quando todas as células tinham N maior que 5 , quando havia menor que 5 , utilizamos o Teste Exato de Fisher. (Tabela 13). Não foram encontradas associações estatísticas.

Tabela 13: Correlação entre Grupo de Gravidade CFTR, variante 129 C>T no gene GCLC e variáveis clínicas

CFTR grupos		Sexo		Total	χ^2 (2)	P
		F	M			
Grave	GCLC129	C/C	49	47	0,363	0,929
		C/T	10	12		
		T/T	2	2		
	Total		61	61		
Leve	GCLC129	C/C	22	21	1,095	0,745
		C/T	2	4		
		T/T	2	1		
	Total		26	26		
Total	GCLC129	C/C	71	68	0,832	0,741
		C/T	12	16		
		T/T	4	3		
	Total		87	87		
CFTR grupos		Cor da Pele		Total	χ^2 (2)	P
		Branca	Negra			
Grave	GCLC129	C/C	85	11	0,733	0,645
		C/T	21	1		
		T/T	4	0		
	Total		110	12		
Leve	GCLC129	C/C	42	1	3,492	0,319
		C/T	5	1		
		T/T	3	0		
	Total		50	2		
Total	GCLC129	C/C	127	12	0,130	1,000
		C/T	26	2		
		T/T	7	0		
	Total		160	14		
CFTR grupos		PAM		Total	χ^2 (2)	P
		-	+			
Grave	GCLC129	C/C	46	50	4,467	0,108
		C/T	13	9		
		T/T	4	0		
	Total		63	59		
Leve	GCLC129	C/C	30	13	0,627	0,846
		C/T	5	1		
		T/T	2	1		

	Total		37	15	52		
Total	GCLC129	C/C	76	63	139	3,045	0,206
		C/T	18	10	28		
		T/T	6	1	7		
	Total		100	74	174		
			PANM				
CFTR grupos			-	+	Total	$\chi^2 (2)$	P
Grave	GCLC129	C/C	33	63	96	0,652	0,792
		C/T	8	14	22		
		T/T	2	2	4		
	Total		43	79	122		
Leve	GCLC129	C/C	27	16	43	0,644	0,850
		C/T	3	3	6		
		T/T	2	1	3		
	Total		32	20	52		
Total	GCLC129	C/C	60	79	139	0,787	0,711
		C/T	11	17	28		
		T/T	4	3	7		
	Total		75	99	174		
			AX				
CFTR grupos			-	+	Total	$\chi^2 (2)$	P
Grave	GCLC129	C/C	82	14	96	0,447	0,849
		C/T	20	2	22		
		T/T	4	0	4		
	Total		106	16	122		
Leve	GCLC129	C/C	41	2	43	0,987	1,000
		C/T	6	0	6		
		T/T	3	0	3		
	Total		50	2	52		
Total	GCLC129	C/C	123	16	139	0,506	0,881
		C/T	26	2	28		
		T/T	7	0	7		
	Total		156	18	174		
			BC				
CFTR grupos			-	+	Total	$\chi^2 (2)$	P
Grave	GCLC129	C/C	79	17	96	0,790	0,615
		C/T	17	5	22		
		T/T	4	0	4		
	Total		100	22	122		
Leve	GCLC129	C/C	41	2	43	0,987	1,000
		C/T	6	0	6		

		T/T	3	0	3		
Total			50	2	52		
Total	GCLC129	C/C	120	19	139	1,025	0,594
		C/T	23	5	28		
		T/T	7	0	7		
	Total		150	24	174		
		AS					
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC129	C/C	19	77	96	0,783	0,714
		C/T	3	19	22		
		T/T	1	3	4		
	Total		23	99	122		
Leve	GCLC129	C/C	14	29	43	1,300	0,577
		C/T	1	5	6		
		T/T	0	3	3		
	Total		15	37	52		
Total	GCLC129	C/C	33	106	139	1,183	0,599
		C/T	4	24	28		
		T/T	1	6	7		
	Total		38	136	174		
		Sexo					
CFTR grupos			F	M	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC129Grupo	C/C	49	47	96	0,196	0,825
		C/T+T/T	12	14	26		
	Total		61	61	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	22	21	43	0,134	1,000
		C/T+T/T	4	5	9		
	Total		26	26	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	71	68	139	0,322	0,706
		C/T+T/T	16	19	35		
	Total		87	87	174		
		Raça					
CFTR grupos			Branca	Negra	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC129Grupo	C/C	85	11	96	1,337	0,305
		C/T+T/T	25	1	26		
	Total		110	12	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	42	1	43	1,553	0,319
		C/T+T/T	8	1	9		
	Total		50	2	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	127	12	139	0,322	0,738
		C/T+T/T	33	2	35		

Total	160	14	174		
-------	-----	----	-----	--	--

			PAM		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+			
Grave	GCLC129Grupo	C/C	46	50	96	2,500	0,127
		C/T+T/T	17	9	26		
	Total		63	59	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	30	13	43	0,233	0,712
		C/T+T/T	7	2	9		
	Total		37	15	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	76	63	139	2,209	0,181
		C/T+T/T	24	11	35		
	Total		100	74	174		

			PANM		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+			
Grave	GCLC129Grupo	C/C	33	63	96	0,150	0,817
		C/T+T/T	10	16	26		
	Total		43	79	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	27	16	43	0,165	0,719
		C/T+T/T	5	4	9		
	Total		32	20	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	60	79	139	0,001	1,000
		C/T+T/T	15	20	35		
	Total		75	99	174		

			AX		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+			
Grave	GCLC129Grupo	C/C	82	14	96	0,853	0,518
		C/T+T/T	24	2	26		
	Total		106	16	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	41	2	43	0,435	1,000
		C/T+T/T	9	0	9		
	Total		50	2	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	123	16	139	1,013	0,376
		C/T+T/T	33	2	35		
	Total		156	18	174		

			BC		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+			
Grave	GCLC129Grupo	C/C	79	17	96	0,032	1,000
		C/T+T/T	21	5	26		
	Total		100	22	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	41	2	43	0,435	1,000

		C/T+T/T	9	0	9		
Total			50	2	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	120	19	139	0,009	0,925
		C/T+T/T	30	5	35		
	Total		150	24	174		
		AS					
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC129Grupo	C/C	19	77	96	0,260	0,780
		C/T+T/T	4	22	26		
	Total		23	99	122		
Leve	GCLC129Grupo	C/C	14	29	43	1,668	0,257
		C/T+T/T	1	8	9		
	Total		15	37	52		
Total	GCLC129Grupo	C/C	33	106	139	1,464	0,261
		C/T+T/T	5	30	35		
	Total		38	136	174		

Com análise das variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo da variante -129 C>T no Gene GCLC, não foram encontradas correlações. (Tabela 14)

Tabela 14 – Correlação variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo. -129 C>T GCLC.

Variável	Genótipo 129 C>T No Gene GCLC			
	C/C Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	C/T Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	T/T Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	P
Idade (meses)	212,12±195,233; 150,00 (98 a 270)	181,89±138,635; 157,00 (94 a 237)	257,71±202,370; 166,50 (108 a 502)	0,668
IMC	17,0307±16,0800; 16,0800 (14,3850 a 18,6750)	17,2357± 4,10972; 16,9800 (14,5550 a 19,9475)	19,2050±4,68258; 17,5550 (15,7600 a 23,8550)	0,351
Bhalla	8,89± 5,563; 8,50 (5,25 a 11,00)	8,45± 5,910; 7,50 (4,75 a 11,00)	9,20±8,556; 9,00 (2,5 a 16,00)	0,848
Kanga	18,69± 5,328; 18,00 (15,00 a 22,00)	19,24± 7,806; 16,00 (14,00 a 23,50)	19,40±6,309; 17,00 (15,00 a 25,00)	0,875
SK	65,3036± 16,197; 65,00 (55,00 a 80,00)	67,40,58± 19,532; 75,00 (60,00 a 82,50)	63,57±20,759; 70,00 (40,00 a 80,00)	0,648
CVFA	78,59± 24,768;	79,26± 19,587;	86,80±24,356;	0,609

	80,00 (62,00 a 94,00)	86,00 (64,00 a 94,00)	96,00 (65,00 a 104,00)	
VEF1A	69,48± 27,378; 71,00 (48,00 a 92,50)	77,30± 26,665; 77,00 (53,00 a 98,00)	74,20±31,729948; 76,00 (49,00 a 98,50)	0,433
TIFFA	82,7196± 14,724; 85,00 (72,00 a 94,75)	87,70± 19,800; 93,00 (73,00 a 100,00)	80,60±15,978; 86,00 (66,00 a 92,50)	0,309
FEF2575A	56,00± 33,948; 54,00 (26,50 a 81,50)	69,74± 37,431; 73,00 (37,00 a 106,00)	61,20±38,971; 62,00 (27,50 a 94,50)	0,258

Mesmo adicionando a variável Grupos Grave e Leve do Genótipo CFTR, nenhuma associação foi encontrada (Tabela 15). Foram realizadas as mesmas análises estatísticas agrupando os genótipos C/T e TT da variante -129 C>T GCLC, e o grupo do genótipo CFTR, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo mas não foi encontrada nenhuma associação estatística

Tabela 15 – Correlação entre Grupo de Genótipo CFTR, idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo. -129 C>T GCLC.

	Grupo CFTR Grave	Grupo CFTR Leve
Idade (meses)	0,713	0,909
IMC	0,666	0,325
Bhalla	0,830	0,975
Kanga	0,794	0,911
SK	0,551	0,963
CVFA	0,328	0,875
VEF1A	0,219	0,626
TIFFA	0,657	0,077
FEF2575A	0,215	0,385

4.4 COMPARAÇÃO CFTR/VARIANTE 350 A>G NO GENE GCLC

Prosseguimos analisando em conjunto os Grupos de Gravidade CFTR, agora adicionada a variante 350 A>G no gene GCLC e as variáveis clínicas. Utilizamos o Qui-quadrado de Pearson quando todas as células tinham N maior que 5, quando havia menor que 5, utilizamos o Teste Exato de Fisher. (Tabela 16). Foi encontrada uma correlação quando se agrupava os genótipos AG e GG, no grupo CFTR leve e a presença de PANM.

Tabela 16: Correlação entre Grupo de Gravidade CFTR, variante 350 A>G no gene GCLC e variáveis clínicas

			Sexo		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			F	M			
Grave	GCLC350	A/A	42	39	81	1,086	0,703
		A/G	18	19	37		
		G/G	1	3	4		
		Total	61	61	122		
Leve	GCLC350	A/A	17	16	33	1,208	0,771

		A/G	8	10	18		
		G/G	1	0	1		
Total			26	26	52		
Total	GCLC350	A/A	59	55	114	0,576	0,763
		A/G	26	29	55		
		G/G	2	3	5		
		Total	87	87	174		
			Raça			χ^2 (2)	P
CFTR grupos			Branca	Negra	Total		
Grave	GCLC350	A/A	75	6	81	2,272	0,319
		A/G	31	6	37		
		G/G	4	0	4		
		Total	110	12	122		
Leve	GCLC350	A/A	31	2	33	2,325	0,552
		A/G	18	0	18		
		G/G	1	0	1		
		Total	50	2	52		
Total	GCLC350	A/A	106	8	114	0,903	0,599
		A/G	49	6	55		
		G/G	5	0	5		
		Total	160	14	174		
			PAM			χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+	Total		
Grave	GCLC350	A/A	40	41	81	1,072	0,660
		A/G	20	17	37		
		G/G	3	1	4		
		Total	63	59	122		
Leve	GCLC350	A/A	21	12	33	2,534	0,359
		A/G	15	3	18		
		G/G	1	0	1		
		Total	37	15	52		
Total	GCLC350	A/A	61	53	114	2,454	0,303
		A/G	35	20	55		
		G/G	4	1	5		
		Total	100	74	174		
			PANM			χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+	Total		
Grave	GCLC350	A/A	26	55	81	1,407	0,542
		A/G	15	22	37		
		G/G	2	2	4		
		Total	43	79	122		

Leve	GCLC350	A/A	17	16	33	3,898	0,101
		A/G	14	4	18		
		G/G	1	0	1		
	Total		32	20	52		
Total	GCLC350	A/A	43	71	114	4,007	0,159
		A/G	29	26	55		
		G/G	3	2	5		
	Total		75	99	174		
AX							
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350	A/A	73	8	81	3,083	0,214
		A/G	29	8	37		
		G/G	4	0	4		
	Total		106	16	122		
Leve	GCLC350	A/A	32	1	33	2,089	1,000
		A/G	17	1	18		
		G/G	1	0	1		
	Total		50	2	52		
Total	GCLC350	A/A	105	9	114	2,854	0,242
		A/G	46	9	55		
		G/G	5	0	5		
	Total		156	18	174		
BC							
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350	A/A	68	13	81	1,568	0,410
		A/G	28	9	37		
		G/G	4	0	4		
	Total		100	22	122		
Leve	GCLC350	A/A	33	0	33	4,802	0,154
		A/G	16	2	18		
		G/G	1	0	1		
	Total		50	2	52		
Total	GCLC350	A/A	101	13	114	2,497	,274
		A/G	44	11	55		
		G/G	5	0	5		
	Total		150	24	174		
AS							
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350	A/A	14	67	81	1,277	0,539
		A/G	9	28	37		
		G/G	0	4	4		

	Total		23	99	122		
Leve	GCLC350	A/A	10	23	33	0,519	1,000
		A/G	5	13	18		
		G/G	0	1	1		
	Total		15	37	52		
Total	GCLC350	A/A	24	90	114	1,327	0,557
		A/G	14	41	55		
		G/G	0	5	5		
	Total		38	136	174		

			Sexo		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			F	M			
Grave	GCLC350Grupo	A/A	42	39	81	0,331	0,702
		A/G+G/G	19	22	41		
		Total	61	61	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	17	16	33	0,083	1,000
		A/G+G/G	9	10	19		
		Total	26	26	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	59	55	114	0,407	0,632
		A/G+G/G	28	32	60		
		Total	87	87	174		

			Raça		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			Branca	Negra			
Grave	GCLC350Grupo	A/A	75	6	81	1,603	0,334
		A/G+G/G	35	6	41		
		Total	110	12	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	31	2	33	1,198	0,527
		A/G+G/G	19	0	19		
		Total	50	2	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	106	8	114	0,473	0,561
		A/G+G/G	54	6	60		
		Total	160	14	174		

			PAM		Total	χ^2 (2)	P
CFTR grupos			-	+			
Grave	GCLC350Grupo	A/A	40	41	81	0,491	0,566
		A/G+G/G	23	18	41		
		Total	63	59	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	21	12	33	2,487	0,203
		A/G+G/G	16	3	19		
		Total	37	15	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	61	53	114	2,124	0,151
		A/G+G/G	39	21	60		

Total			100	74	174		
			PANM				
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350Grupo	A/A	26	55	81	1,046c	0,323
		A/G+G/G	17	24	41		
		Total	43	79	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	17	16	33	3,834d	0,076
		A/G+G/G	15	4	19		
		Total	32	20	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	43	71	114	3,908	0,055
		A/G+G/G	32	28	60		
		Total	75	99	174		

			AX				
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350Grupo	A/A	73	8	81	2,218	0,161
		A/G+G/G	33	8	41		
		Total	106	16	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	32	1	33	0,163	1,000
		A/G+G/G	18	1	19		
		Total	50	2	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	105	9	114	2,140	0,190
		A/G+G/G	51	9	60		
		Total	156	18	174		

			BC				
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350Grupo	A/A	68	13	81	0,641	0,460
		A/G+G/G	32	9	41		
		Total	100	22	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	33	0	33	3,613	0,129
		A/G+G/G	17	2	19		
		Total	50	2	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	101	13	114	1,588	0,249
		A/G+G/G	49	11	60		
		Total	150	24	174		

			AS				
CFTR grupos			-	+	Total	χ^2 (2)	P
Grave	GCLC350Grupo	A/A	14	67	81	0,388	0,625
		A/G+G/G	9	32	41		
		Total	23	99	122		
Leve	GCLC350Grupo	A/A	10	23	33	0,093	1,000

		A/G+G/G	5	14	19		
Total			15	37	52		
Total	GCLC350Grupo	A/A	24	90	114	0,120	0,847
		A/G+G/G	14	46	60		
		Total	38	136	174		

Com relação a análise das variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo da variante -350 A>G no Gene GCLC, foi encontrada correlação apenas com a idade.(Tabela 17), mas não se manteve quando da análise agrupada dos genótipos Ag e GG, nem quando adicionada a variável grupos CFTR.

Tabela 17 – Correlação variáveis a idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo -350 A>G no gene GCLC

Variável	Genótipo -350 A>G No Gene GCLC			
	A/A	A/G	G/G	P
	Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	Média±Desvio Padrão; mediana (percentil 25 a percentil 75)	
Idade (meses)	229,55±199,197; 168,50 (105,75 a 286,00)	175,59±162,332; 132,00 (83,00 a 204,25)	109,80±36,148; 97,00 (79,50 a 146,50)	0,037
IMC	17,1712±3,51228; 16,5850 (14,5100 a 19,2150)	17,1427± 4,66611; 15,9100 (14,0500 a 18,9000)	16,4080±2,09306; 15,7400 (14,6600 a 18,4900)	0,616
Bhalla	9,12± 6,003; 9,00 (5,00 a 11,00)	8,62± 5,225; 8,00 (5,50 a 10,50)	5,40±2,074; 6,00 (3,50 a 7,00)	0,180
Kanga	19,48± 6,102; 18,00 (15,00 a 23,00)	17,58± 5,212; 16,50 (15,00 a 20,00)	15,5±3,00; 16,00 (12,50 a 18,00)	0,146
SK	64,04± 16,506; 65,00 (55,00 a 75,00)	68,21± 18,240; 70,00 (55,00 a 85,00)	74,00±8,216; 80,00 (65,00 a 80,00)	0,145
CVFA	77,77± 24,768; 69,00 (64,00 a 94,00)	81,58± 25,150; 87,00 (60,250 a 99,75)	83,50±10,724; 86,00 (72,25 a 92,25)	0,669
VEF1A	68,92± 27,722; 69,00 (48,00 a 91,50)	74,81± 27,481; 81,50 (50,75 a 96,00)	84,50±8,347; 82,50 (77,75 a 93,25)	0,283
TIFFA	82,43±16,805; 84,50 (70,25 a 95,00)	84,81 ± 13,608; 87,00 (77,25 a 93,75)	95,75±4,787; 97,00 (90,75 a 99,50)	0,126
FEF2575A	55,54± 35,868; 49,00 (24,50 a 82,00)	62,86± 32,647; 70,50 (36,25 a 82,50)	70,30±12,069; 90,00 (77,75 a 100,75)	0,061

Adicionando a variável Grupos Grave e Leve do Genótipo CFTR, foi encontrada uma associação com a idade (Tabela 18). Foram realizadas as mesmas análises estatísticas agrupando os genótipos AG e GG da variante -350 C>T GCLC, e o grupo do genótipo CFTR, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore

de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A, foi mantida a associação com a idade ($P=0,011$).

Tabela 18 – Correlação entre Grupos CFTR, idade, IMC, Escore de Bhalla, Escore de Kanga, Escore de Shwachman e Kulczycki, CVFA, VEF1A, TIFFA e FEF2575A e o Genótipo -350 A>G no gene GCLC

	Grupo CFTR Grave	Grupo CFTR Leve
Idade (meses)	0,298	0,036
IMC	0,851	0,143
Bhalla	0,481	0,262
Kanga	0,263	0,173
SK	0,193	0,550
CVFA	0,941	0,103
VEF1A	0,841	0,114
TIFFA	0,210	0,416
FEF2575A	0,274	0,151

5. DISCUSSÃO

Fibrose Cística tem uma apresentação clínica com expressividade variável. O gene principal é o CFTR, mas o fenótipo apresenta grandes oscilações. É comum termos pacientes com o mesmo genótipo CFTR, mas com manifestações clínicas opostas. É interessante adicionar nessa equação o fator ambiental, principalmente na questão das manifestações pulmonares. Vários estudos mostraram a influência da poluição atmosférica, do clima, da umidade, da temperatura, da poeira e da exposição à fumaça de cigarro, no quadro pulmonar dos pacientes fibrocísticos. Além dos efeitos de fatores puramente ambientais (por exemplo, poluição e clima), vários outros fatores, como idade, sexo, nível socioeconômico e proximidade de um centro de FC também podem ter influência sobre o fenótipo das pessoas com FC (Park et al., 2011). Mas essa variação fenotípica ocorre até mesmo entre irmãos, com influência ambiental semelhante, com mesmo genótipo CFTR e com uma evolução da doença completamente diferente. Daí, temos que somar a essa equação outro fator importante, outros produtos gênicos que possam estar interferindo no fenótipo.

A amostra do presente estudo, selecionada por Marson em 2011, todos os pacientes são originados de uma mesmo centro de referência (HC/Unicamp), financiado pelo sistema público de saúde (SUS) que possibilita acesso igualitário a todos pacientes incluídos na pesquisa. No Centro todos os pacientes têm acompanhamento nutricional, fisioterápico, psicológico e de várias especialidades médicas.

Com relação a amostra estudada, quando comparada aos dados Mundiais do Registro da Cystic Fibrosis Foundation (2021), verificamos que nossos pacientes são mais jovens, média de idade de 17,4 anos contra 23,8 anos da população mundial. Já com relação a cor da pele, nossa amostra encontra-se na mesma proporção, mesmo com nossa população sendo altamente miscigenada. Com relação ao sexo, a fibrose cística, por ser uma alteração genética autossômica recessiva, acomete igualmente ambos os sexos, o que se evidencia na população mundial e em nossos pacientes.

Atualmente, uma das maiores preocupações com os pacientes fibrocísticos é a evolução do quadro pulmonar. É a maior causa de mortalidades na FC.

Com relação aos dados da espirometria, são muito próximos com os índices mundiais, por exemplo o Índice de Tiffenau médio, em nossa amostra é de 83,46%, enquanto o índice do registro é de 76,2%. Portanto, nossos pacientes têm recebido um tratamento e acompanhamento similar aos pacientes de fora do Brasil.

Como o atual estudo faz uma reanálise dos dados de Marson (2011), vamos centrar as discussões nas associações encontradas nos dois estudos. Mas sempre lembrando que a classificação dos grupos CFTR para o estudo comparativo foi diversa entre os dois estudos e muitas vezes apenas os grupos graves podem ser comparáveis. Em 2011, mesmo sem ter a genotipagem completa do CFTR dos pacientes, algumas associações foram encontradas.

Com relação ao Genótipo CFTR, o estudo de 2011 encontrou que “o genótipo dos pacientes com uma, e principalmente duas mutações não identificadas, estava associado à clínica de menor gravidade e, dessa forma, possivelmente, a mutação não identificada seja pertencente às classes IV, V e VI. Para a variável início das manifestações clínicas, independentemente do quadro clínico analisado (doença pulmonar ou digestiva), pacientes com nenhuma mutação identificada no gene CFTR tiveram maior idade em relação aos pacientes com mutações identificadas (uma ou duas). Em relação ao diagnóstico dos pacientes, se observou maior idade para pacientes com nenhuma mutação identificada, porém, a idade do diagnóstico também foi elevada nesta população. Pacientes que tiveram nenhum alelo identificado ou apenas um, tiveram diagnóstico mais tardio provavelmente em consequência das manifestações clínicas leves e/ou inespecíficas”. Relembrando, no estudo anterior, havia a identificação em ambos os alelos no gene CFTR em 47,75% dos pacientes; em apenas um alelo, 28,73% e em nenhum alelo mutado em 26,52%.

No presente estudo, 70,1% dos pacientes tinham variantes Classes I, II e III, as mais graves (Lommatzsch e Aris, 2009), mostrando que na análise de Marson, na verdade muitas das variantes não identificadas, pertenciam a grupos grave de manifestação (I, II ou III). Com relação as variáveis clínicas, os pacientes graves eram mais jovens, concordando com os dados da análise de 2011.

Já com relação a colonização por *P.aeruginosa*, é conhecido que há uma evolução da cepa não mucoide para mucoide. A colonização inicial do trato respiratório por *P.aeruginosa* ocorre frequentemente por cepas de fenótipo não mucoide (PANM), característico da espécie. As colônias deste grupo são circulares e lisas, com pigmentação azul ou verde e de odor específico. Quando microaspirada para o trato respiratório inferior, visando à instalação de uma infecção pulmonar crônica, este microrganismo adapta-se ao fenótipo mucoide (PAM) pela hiperprodução de um polissacarídeo denominado alginato (um polímero de ácido D-manurônico e ácido L-glicurônico) que possibilita maior capacidade para formação de biofilme. O biofilme é uma rede de bactérias estruturadas, embebidas em uma matriz polimérica autoproduzida que confere maior virulência, capacidade de adesão celular e resistência à ação de antimicrobianos ao microrganismo. Nesta situação, sabe-se que o

tratamento com antibióticos é prejudicado, pois apenas uma parcela dos organismos selvagens (PANM) é eliminada, facilitando uma nova exacerbação por não ter eliminado inicialmente toda a composição do biofilme. Dessa forma, há grande preocupação quanto ao isolamento laboratorial do fenótipo mucoide, pois a sua presença em amostra respiratória está relacionada à falha terapêutica, podendo propiciar danos irreparáveis ao paciente e consequentemente levar a uma pior evolução do quadro pulmonar (HANSEN et al., 2012).

Verificamos em nosso grupo Grave um predomínio de PANM, enquanto que no grupo leve, um predomínio de PAM. Esse mesmo dado foi encontrado na análise 2011. Esse resultado é inesperado, uma vez que esperaríamos encontrar uma predominância de PAM entre os casos graves. Uma possível explicação é que esses dados poderiam espelhar uma fotografia do momento e não da evolução do quadro pulmonar. Pode ser que os casos graves já tenham sido manejados para uma diminuição da colonização.

Já para a presença do microorganismo *B. Cepacia* (BC), encontramos uma associação com o Grupo Grave enquanto que no estudo de 2011 foi encontrada uma associação negativa com o grupo sem mutações CFTR identificadas. Na verdade, apesar de grupos de pacientes diferentes, esses resultados não são excludentes. O complexo *B. cepacia* - CBC, é considerado um importante agente patogênico na FC. Geralmente, pacientes com *B. cepacia* apresentam pior evolução clínica e menor expectativa de vida, conhecer a dinâmica da contaminação pode se constituir uma ferramenta importante de evitar que ocorram contaminações cruzadas e agravantes adicionais associados à colonização/infecção bacteriana, possibilitando aumento na expectativa de vida e melhor rotina ambulatorial. Muitos estudos ainda serão necessários com o intuito de compreender o envolvimento do CBC e a clínica da FC (ZLOSNIK et al., 2011), devido à alta variabilidade genética presente no CBC, que dificulta a caracterização dos diferentes genovares que compõem o complexo.

Um ponto importante no manejo desses pacientes para impedir a contaminação cruzada é ter vários dias de atendimento ambulatorial, agrupando para os mesmos dias pacientes com o mesmo tipo de colonização bacteriana.

Com relações aos genes modificadores estudados é importante lembrar, resumidamente, que a proteína ACE apresenta propriedade pró inflamatória e que a proteína GCLC é atuante no ciclo de síntese e ação da GSH, importante antioxidante presente no parênquima pulmonar. Os dois genes incluídos em nosso estudo têm expressão no sistema respiratório. O sistema respiratório é a principal causa de mortalidade e morbidade aos pacientes com FC, e é associado como principal fator de variabilidade clínica na FC.

Com relação a variante do gene ACE, em nosso estudo encontramos, no Grupo Leve CFTR, um predomínio de mulheres genótipo ACE +/+, e de homens +/- . Mas isso pode ser um efeito do tamanho amostral. Em 2011 essa análise não foi realizada.

Foi encontrada associação em nossa análise com os índices de espirometria VEF1A, TiffE e FEF2575A e os Genótipos ACE, com melhores índices do três índices no genótipo +/-.. Quando adicionamos a variável grupo CFTR, essa associação persisti no grupo grave no VEF1A. Já a análise anterior, em 2011, não encontrou nenhuma associação entre genótipos ACE, grupos CFTR e esses índices da espirometria. Essa associação entre o ACE e o VEF1A em pacientes graves CFTR é importante, pois a doença pulmonar é caracterizada por episódios recorrentes de piora aguda dos sintomas pulmonares, conhecidos como exacerbações pulmonares (EP). As EP têm um grande impacto na sobrevida em longo prazo, na qualidade de vida e na deterioração da função pulmonar. A gravidade da doença pulmonar é justamente avaliada pelo VEF1a, que é um preditor de mortalidade bem documentado e que é usado como desfecho em ensaios clínicos e como parâmetro para indicar e monitorar respostas terapêuticas, bem como para encaminhar pacientes para transplante de pulmão. O VEF1 também é usado rotineiramente como um dos parâmetros para o diagnóstico de EP, que se estabelece com base em características clínicas e resultados de espirometria (AQUINO; RODRIGUES; SILVA-FILHO, 2022). Essa relação entre o VEF1a e genótipos ACE tem sido amplamente mostrada entre doenças pulmonares obstrutivas mostrando que o genótipo +/- estaria relacionada com baixos FEV1a. Mas em fibrose cística, esse estudo é o primeiro que encontra essa correlação. Bartlett et al., em. 2009 analisou a relação entre os genótipos da deleção no gene ACE e alterações hepáticas em pacientes fibrocísticos, mas não encontrou essa associação(FAN et al., 2018).

As recentes publicações relativas ao gene ACE e a fibrose cística, estão mais relacionadas a ligação com o vírus SARS-CoV- 2 (COVID19) (STANTON; HAMPTON; ASHARE, 2020).

Com relação ao gene *GCLC*, na análise da variante -129, não encontramos nenhuma associação clínica. Já Marson em 2011 encontrou associação com a presença da PAM em pacientes com as duas mutações CFTR identificadas com os genótipos CC da variante -129 C>T no gene *GCLC*.

Já na variante -350 A>G no gene *GCLC*, em nosso estudo encontramos correlação com a idade dos pacientes, tanto na análise apenas do *GCLC*, quanto na análise que adicionava o grupo CFTR. Assim, os pacientes com genótipo AA, seriam mais velhos e com um quadro leve CFTR.

No estudo de Marson, a associação encontrada, foi do genótipo AA com o isolamento do *A. xylosoxidans*, quando o paciente não apresentou mutações identificadas no gene CFTR. Essa relação não foi encontrada em nosso estudo.

Na literatura, até o momento, além do estudo de Marson, McKone em 2006 analisou outra variante do gene *GCLC* (variante GAG) e observou que pacientes com o genótipo para o gene CFTR com mutações de gravidade menor tinham prova de função pulmonar melhor (dado pelo VEF1a), quanto maior o número de repetições GAG observadas.

Um importante ponto a ser lembrado é o tamanho amostral, que impossibilita conclusões assertivas, além do fato de haver pouquíssimos estudos sobre esses dois genes e FC. A medida que novos estudos forem realizados, novos dados forem acumulados, meta-análises forem realizadas, poderemos ter afirmações sobre essa questão.

Vale lembrar, que como o CFTR é o gene principal, a influência de genes modificadores deverá ser pequena e dependerá da distribuição genotípica desses genes na população.

De qualquer maneira, o estudo desses genes poderá trazer informações importantes que poderá desde trazer informações de interações com outras doenças, como no caso da COVID 19, até trazer novos alvos terapêuticos (KO et al., 2022).

6. CONCLUSÕES

- A variante ACE poderia influenciar o quadro clínico pulmonar dos pacientes fibrocísticos, uma vez que heterozigotos dessa variante teriam melhores VEF1A.

- A variante -350 A>G no gene GCLC poderia influenciar o fenótipo da Fibrose Cística uma vez que pacientes com o genótipo AA foram relacionados a idade mais elevada e Grupo Leve de Mutação CFTR.

-Nossos dados corroboram, portanto, a possibilidade dos genes ACE e GCLC serem moduladores de gravidade. Com isso, novos estudos deveriam ser realizados nessa linha de investigação.

7. BIBLIOGRAFIA

AQUINO, C. S. B. DE; RODRIGUES, J. C.; SILVA-FILHO, L. V. R. F. DA. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia**, v. 48, n. 3, p. e20210237, 2022.

ARKWRIGHT, P. D. TGF-beta 1 genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 55, n. 6, p. 459–462, 1 jun. 2000.

BONADIA, L. C. et al. CFTR genotype and clinical outcomes of adult patients carried as cystic fibrosis disease. **Gene**, v. 540, n. 2, p. 183–190, maio 2014.

COLOMBO, C. Liver disease in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 13, n. 6, p. 529–536, nov. 2007.

CULLING, B.; OGLE, R. Genetic Counselling Issues in Cystic Fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 11, n. 2, p. 75–79, jun. 2010.

CUTTING, G. R. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1214, p. 57–69, dez. 2010.

DAVIES, J. C.; GRIESENBACH, U.; ALTON, E. Modifier genes in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 39, n. 5, p. 383–391, maio 2005.

DEQUEKER, E. et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. **European Journal of Human Genetics**, v. 17, n. 1, p. 51–65, 6 jan. 2009.

DRUMM, M. L. et al. Genetic Modifiers of Lung Disease in Cystic Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 14, p. 1443–1453, 6 out. 2005.

FAN, H. et al. Stability and Transport of Spent Hen-Derived ACE-Inhibitory Peptides IWHHT, IWH, and IW in Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 43, p. 11347–11354, 31 out. 2018.

FARIA, E. J. DE et al. Associação entre deficiência de alfa-1-antitripsina e a gravidade da fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 6, p. 485–490, dez. 2005.

FARRELL, M. H. et al. Vulnerable Child Syndrome and Newborn Screening Carrier Results for Cystic Fibrosis or Sickle Cell. **Journal of Pediatrics**, v. 224, 2020.

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, 2011.

GILLJAM, M. et al. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis Among Patients With Diagnosis in Adulthood. **Chest**, v. 126, n. 4, p. 1215–1224, out. 2004.

HANSEN, S. K. et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. **The ISME Journal**, v. 6, n. 1, p. 31–45, 30 jan. 2012.

HAVASI, V. et al. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 6, p. 2122–2127, nov. 2010.

HONÓRIO, L. F. O. ET AL. Avaliação da triagem neonatal para fibrose cística no Estado de Santa Catarina. **J. bras. pneumol**, v. 32, n. 1, p. 1–16, 2006.

HOULSTON, R. S.; TOMLINSON, I. P. Modifier genes in humans: strategies for identification. **European journal of human genetics : EJHG**, v. 6, n. 1, p. 80–8, jan. 1998.

KEREM, B.-S. et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073–1080, 8 set. 1989.

KO, W. et al. Efficient suppression of endogenous CFTR nonsense mutations using anticodon-engineered transfer RNAs. **Molecular therapy. Nucleic acids**, v. 28, p. 685–701, 14 jun. 2022.

KOIDE, S. et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 4, p. 539–545, fev. 2003.

K-RAMAN, P. et al. INCREASED ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IS ASSOCIATED WITH INCREASED INFLAMMATION AND NEOVASCULARIZATION IN PERIPHERAL VASCULAR DISEASE: MECHANISTIC ROLE OF ANGIOTENSIN II TYPE I RECEPTOR, INTERLEUKIN-6, AND TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN DIABETIC ATHEROSCLEROSIS. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 10, p. A156.E1463, mar. 2010.

LIU, S. et al. Genetic analysis of CC16, OGG1 and GCLC polymorphisms and susceptibility to COPD. **Respirology**, v. 12, n. 1, p. 29–33, jan. 2007.

LUDWIG NETO, N. **Fibrose cística: enfoque multidisciplinar**. 2. ed. Florianópolis: [s.n.], v. 1

MARSON, F. A. L. **Análise de genes modificadores relacionados à gravidade clínica da fibrose cística**. Mestrado—Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2011.

MARSON, F. A. L. et al. The ACE gene D/I polymorphism as a modulator of severity of cystic fibrosis. **BMC pulmonary medicine**, v. 12, p. 41, 8 ago. 2012.

MARSON, F. A. L.; BERTUZZO, C. S.; RIBEIRO, J. D. Classification of CFTR mutation classes. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 4, n. 8, p. e37–e38, ago. 2016.

MCKONE, E. F. et al. Variants in the Glutamate-Cysteine-Ligase Gene Are Associated with Cystic Fibrosis Lung Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, n. 4, p. 415–419, 15 ago. 2006.

MERLO, C. A.; BOYLE, M. P. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 141, n. 4, p. 237–241, abr. 2003.

NICK, J. A.; RODMAN, D. M. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. **Current Opinion in Internal Medicine**, v. 5, n. 1, p. 68–73, fev. 2006.

RANG, C. et al. Re-imagining cystic fibrosis care: next generation thinking. **The European respiratory journal**, v. 55, n. 5, maio 2020.

RASKIN, S. **Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras**. Doutorado—Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2001.

REIS, F.; MELO, S. O.; VERGARA, A. A. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FIBROSE CÍSTICA): aspectos clínicos e laboratoriais. **J. bras. pneumol**, v. 32, n. 1, p. 1–16, 2006.

RIGAT, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **The Journal of clinical investigation**, v. 86, n. 4, p. 1343–6, out. 1990.

RIORDAN, J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science (New York, N.Y.)**, v. 245, n. 4922, p. 1066–73, 8 set. 1989.

ROWLAND, M. et al. Outcome in Cystic Fibrosis Liver Disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 1, p. 104–109, jan. 2011.

SANTOS, C. I. DA S. et al. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: estado da arte. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 3, p. 286–298, jun. 2004.

SCRIVER, C. R. et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. **Biochemistry (Moscow)**, v. 67, n. 8, p. 611–612, 2002.

SLIEKER, M. G. et al. Disease modifying genes in cystic fibrosis. **Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. 4 Suppl 2, p. 7–13, ago. 2005.

SOFERMAN, R. Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. **The Israel Medical Association journal : IMAJ**, v. 8, n. 1, p. 44–8, jan. 2006.

STANKE, F. et al. The TNF α receptor TNFRSF1A and genes encoding the amiloride-sensitive sodium channel ENaC as modulators in cystic fibrosis. **Human Genetics**, v. 119, n. 3, p. 331–343, 4 abr. 2006.

STANKE, F. et al. Genes that determine immunology and inflammation modify the basic defect of impaired ion conductance in cystic fibrosis epithelia. **Journal of medical genetics**, v. 48, n. 1, p. 24–31, jan. 2011.

STANTON, B. A.; HAMPTON, T. H.; ASHARE, A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 319, n. 3, p. L408–L415, 1 set. 2020.

ZIELENSKI, J.; TSUI, L. C. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. **Annual review of genetics**, v. 29, p. 777–807, 1995.

ZLOSNIK, J. E. A. et al. Muroid and Nonmuroid Burkholderia cepacia Complex Bacteria in Cystic Fibrosis Infections. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 1, p. 67–72, 1 jan. 2011.

8. ANEXOS

8.1 PARECER DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (FCM)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 09/08/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 528/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0422.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDO DA PRESENÇA DE POLIMORFISMOS NOS GENES MODIFICADORES *ACE*, *GCLC*, *GST* (M1, T1 E P1) E *NOS-1* EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A GRAVIDADE APRESENTADA NO QUADRO CLÍNICO”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Fernando Augusto de Lima Marson

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 08/07/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/07/09 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Averiguar a prevalência de determinados polimorfismos nos genes modificadores *ACE*, *GCLC*, *GST* e *NOS-1*, em pacientes com fibrose cística com diagnóstico conhecido para as mutações no gene *CFTR*, e correlacionar os dados assim obtidos com as mutações nesse gene e em relação ao quadro clínico dos pacientes.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo transversal do tipo analítico. O trabalho será desenvolvido no Laboratório de Genética Médica da FCM/UNICAMP em associação com o Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas/UNICAMP. Pretende-se identificar polimorfismos dos genes modificadores em 70 pacientes do Ambulatório de Pediatria/HC que apresentam resultados alterados em pelo menos dois teste do suor (um teste específico para diagnóstico de fibrose cística caracterizado pela dosagem de cloreto no suor), com valores de cloro superiores a 60 mEq/L e que apresentam duas mutações no gene *CFTR*, conhecidas. Serão excluídos do estudo pacientes que não se enquadrem no critério acima e aqueles cujos pais não concordarem com a participação no estudo. A pesquisa se baseará na obtenção do DNA de leucócitos a partir da coleta de sangue periférico dos pacientes, amplificação gênica do mesmo por PCR, identificação das mutações do gene *CFTR* e dos polimorfismos nos genes modificadores, bem como na caracterização do comprimento pulmonar e digestivo. O estado geral dos pacientes será analisado através do Escore de Shwachman e serão feitas correlações entre os genótipos dos genes modificadores com o índice de massa corporal, sexo e raça. A metodologia proposta é adequada e está baseada na literatura recente na área do projeto. As condições a serem usadas no estudo bem como os critérios de inclusão/exclusão são estabelecidos adequadamente.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A proposta de trabalho esta baseada na literatura recente. Os procedimentos estão descrito com clareza e são adequados à proposta do estudo. Os riscos e desconfortos associados à punção venosa são mínimos. Foi apresentado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que está adequado aos propósitos desde estudo. Foi apresentado um valor de orçamento total de R\$ 30.000,00. O projeto prevê o armazenamento de material biológico humano.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e suas complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, assim como todos os anexos incluídos, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, da Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro



centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de julho de 2008.

Prof. Dr. Sebastião Araújo

**VICE-PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP**

8.2 - PARECER DE COMITÊ DE ÉTICA (USF)

UNIVERSIDADE
SÃO FRANCISCO-
SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Associação da resposta ao broncodilatador inalatório na prova de função pulmonar na fibrose cística e na asma alérgica de acordo com variantes genéticas em genes modificadores

Pesquisador: Fernando Augusto de Lima Marson

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 4

CAAE: 29710420.1.1001.5514

Instituição Proponente: Universidade São Francisco-SP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.713.178

Apresentação do Projeto:

Serão incluídos um total de 150 pacientes e com diagnóstico de FC que fazem acompanhamento do ambulatório de pediatria do Hospital Universitário da Universidade Estadual

de Campinas. O número de pacientes incluído no estudo contempla apenas pacientes do ambulatório de pediatria e que possuem a idade mínima de 5-6 anos para realizar o exame de espirometria. O DNA dos pacientes será solicitado ao Biobanco de DNA do laboratório de Genética Médica e Medicina Genômica sob a responsabilidade da Professora Doutora Carmen Sílvia Bertuzzo. A extração do DNA será realizada pelo uso do QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen®; Toronto, Ontario, Canadá). Após a realização da extração do DNA será realizada a quantificação do material no espectrofotômetro Epoch (Bio-TEK Instruments®, Highland Park, Winooski, VT05404, USA), seguida pela diluição para 50 ng/μL de todas as amostras que serão armazenadas em tubo criogênico e alocadas no freezer -80°C. Para a genotipagem das variantes genéticas as amostras de DNA genômico dos pacientes serão submetidas a ensaios TaqMan® SNP Genotyping (Waltham, Massachusetts, EUA) no equipamento QuantStudio™ 3 System PCR Systems (Waltham, Massachusetts, EUA). A técnica utilizada se baseia na combinação da hibridação e da atividade exonucleásica 5' da DNA-polimerase, somada à detecção de fluorescência, o que confere elevada especificidade e sensibilidade nos resultados. O resultado da reação é tido como produto amplificado (amplicon) na curva de dissociação após a termociclagem. No ensaio serão utilizados primers sintéticos para flanquear a sequência de interesse associados às sondas TaqMan® (Waltham, Massachusetts, EUA), específicas para cada alelo, que possuem um marcador fluorescente na extremidade 5' e um "quencher" (não fluorescente) na extremidade 3'. Cada um dos marcadores tem emissão em um espectro de onda, o que permite a discriminação dos alelos durante a reação, enquanto o "quencher" serve como um inibidor da fluorescência por captação. Durante a fase de extensão da reação, a enzima cliva apenas a sonda que é perfeitamente compatível, que na ausência do inibidor, libera o sinal, desencadeando no aumento exponencial da fluorescência, a cada ciclo da reação em cadeia da polimerase (PCR), enquanto a sonda não correspondente permanece intacta e sem sinal. Os primers serão adquiridos na empresa TaqMan® SNP Genotyping (Waltham, Massachusetts, EUA), sendo que o desenho dos mesmos é automaticamente projetado por um algoritmo desenvolvido pela empresa e que garante a validade, confiabilidade e segurança dos resultados a serem obtidos. Os ensaios serão realizados em placas óticas de 96 poços, sendo 92 amostras de pacientes e quatro controles negativos sem DNA, de acordo com as instruções do fabricante. As placas serão lacradas com selos óticos específicos. Para a reação de amplificação serão utilizados: dois μL de DNA genômico (20 ng/μL); 6,25 μL de LuminoCt® qPCR ReadyMix (St. Louis, Missouri, EUA); 0,625 μL do ensaio (sonda e primers); 0,01 μL de Dye; e 3,635 μL H₂O Milli-q em um volume final de 12,51 μL (~12 μL). Os seguintes ciclos serão utilizados na PCR (com pequenos ajustes de acordo com a normativa do fabricante indicada para cada reação a ser realizada): dois minutos a 60°C, uma fase inicial de desnaturação de 10 minutos a 95°C, seguida por 40 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por um minuto. A análise dos resultados será realizada na plataforma online Thermo Fisher® Cloud 2.0 (Waltham, Massachusetts, EUA).



Objetivo da Pesquisa:

No estudo, o objetivo será avaliar a influência de variantes gênicas, em genes candidatos a modificadores, na resposta ao broncodilatador inalatório avaliada pelo exame de função pulmonar (espirometria) tendo como base duas doenças distintas, a saber, a asma e a FC.

- (i) descrever os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos dos pacientes com asma de seis a 18 anos e em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade São Francisco na Providência de Deus;
- (ii) atualizar os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos dos pacientes com FC de seis a 18 anos (ou maiores de 18 anos e ainda em acompanhamento no ambulatório de pediatria) e em

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 12.916-900

UF: SP

Município:

BRAGANCA PAULISTA

Telefone: (11)2454-8302

E-mail: comiteetica@usf.edu.br

Página 02 de 06

UNIVERSIDADE SÃO
FRANCISCO-SP



Continuação do Parecer: 5.713.178

acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas;

- (i) descrever a resposta ao broncodilatador inalatório [prova de função pulmonar avaliada pela espirometria e contemplando todos os marcadores descritos em percentual de variação] nos pacientes com asma de seis a 18 anos e em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade São Francisco na Providência de Deus e nos pacientes com FC e em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas, caracterizando a resposta a droga em duas populações distintas;
- (ii) associar o genótipo da variante rs2230739 no ADCY9 com a resposta ao broncodilatador inalatório em ambas as populações, a saber, asma e FC, bem como comparar a distribuição dessa variante com uma população de indivíduos controles e saudáveis;
- (iii) associar o genótipo das variantes rs10427143, rs10427144 e rs1800888 no ADRB2 com a resposta ao broncodilatador inalatório em pacientes com asma e comparar a distribuição dessas variantes com uma população de indivíduos controles e saudáveis;
- (iv) associar o genótipo da variante rs2781667 no ARG1 com a resposta ao broncodilatador inalatório em ambas as populações, a saber, asma e FC, bem como comparar a distribuição dessa variante com uma população de indivíduos controles e saudáveis;
- (v) associar o genótipo das variantes rs3742879 e rs17249437 no ARG2 com a resposta ao broncodilatador inalatório em ambas as populações, a saber, asma e FC, bem como comparar a distribuição da variante rs3742879 com uma população de indivíduos controles e saudáveis;

- (vi) associar o genótipo da variante rs73294475 no CRHR2 com a resposta ao broncodilatador inalatório em ambas as populações, a saber, asma e FC, bem como comparar a distribuição dessa variante com uma população de indivíduos controles e saudáveis;
- (vii) associar o genótipo das variantes rs4073, rs2227306 e rs2227307 no CXCL8 com a resposta ao broncodilatador inalatório na população com asma, bem como comparar a distribuição dessas variantes com uma população de indivíduos controles e saudáveis;
- (viii) associar o genótipo das variantes rs37972 e rs37973 no GCL1 com a resposta ao broncodilatador inalatório na população de pacientes com asma;
- (ix) associar o genótipo da variante rs1544791 no PDE4D com a resposta ao broncodilatador inalatório na população de pacientes com asma;
- (x) associar o genótipo da variante rs10917696 no RGS5 com a resposta ao broncodilatador inalatório na população de pacientes com asma;
- (xi) associar o genótipo da variante rs892940 no THRB com a resposta ao broncodilatador inalatório em ambas as populações, a saber, asma e FC, bem como comparar a distribuição dessa



Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 12.916-900

UF: SP

Município:

BRAGANCA PAULISTA

Telefone: (11)2454-8302

E-mail: comiteetica@usf.edu.br

Página 03 de 06

UNIVERSIDADE SÃO
FRANCISCO-SP



Continuação do Parecer: 5.713.178

variante com uma população de indivíduos controles e saudáveis;

- (xiv) associar o genótipo da variante rs3752120 no ZNF432 com a resposta ao broncodilatador inalatório em ambas as populações, a saber, asma e FC, bem como comparar a distribuição dessa variante com uma população de indivíduos controles e saudáveis.



Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os procedimentos a serem realizados no estudo fazem parte do atendimento do mesmo, exceto, a coleta de sangue para a análise genética. Os efeitos adversos que poderão ocorrer durante as coletas de sangue incluem a dor local e a presença de hematomas; Benefícios: Verificar a associação fenótipo- genótipo para a resposta ao broncodilatador inalatório e, dessa forma, favorecer um potencial manejo terapêutico rápido e eficaz aos pacientes com variações genéticas em que o tratamento convencional implica em consequências, possivelmente, neutras ou negativas para sua saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se da quarta versão do projeto, que também apresenta uma ementa referente a inclusão de pesquisador. Nome: BÁRBARA DE FREITAS CARLI; CPF: 440.541.528-56; Currículo: <http://lattes.cnpq.br/5003618253771985>. Atuação no projeto: Suporte na interpretação das variantes genéticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, não foram encontrados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

APÓS REUNIÃO DO DIA 13/10/2022 O COLEGIADO DELIBEROU PELA APROVAÇÃO DA NOTIFICAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 12.916-900
UF: SP	Município: BRAGANCA PAULISTA
Telefone: (11)2454-8302	E-mail: comiteetica@usf.edu.br

**UNIVERSIDADE SÃO
FRANCISCO-SP**



Continuação do Parecer: 5.713.178

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2027072_É1.pdf	06/10/2022 20:12:27		Aceito
Outros	Emenda.docx	06/10/2022 20:10:30	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3988409.pdf	07/05/2020 15:43:28	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Outros	CartaProjetoLutti.pdf	07/05/2020 15:43:04	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLuttiVersao3.pdf	07/05/2020 15:42:44	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Outros	TALE.pdf	07/05/2020 15:42:26	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoConsentimentoLuttiVersao2.pdf	30/03/2020 19:46:07	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLuttiVersao2.pdf	30/03/2020 19:45:52	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ConcordanciaInstitucionalLutti.PDF	04/03/2020 21:24:03	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Outros	ConfidencialidadeLutti.PDF	04/03/2020 21:22:35	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoConsentimentoLutti.pdf	04/03/2020 21:22:08	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Cronograma	CronogramaLutti.pdf	04/03/2020 21:21:30	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal.pdf	04/03/2020 21:21:05	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito
Folha de Rosto	CapaLutti.pdf	04/03/2020 21:20:30	Fernando Augusto de Lima Marson	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não



Endereço: **Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central**

CEP: **12.916-900**

UF: **SP** Município: **BRAGANCA PAULISTA**

Telefone: **(11)2454-8302**

E-mail: **comiteetica@usf.edu.br**

Página 05 de 06

**UNIVERSIDADE
SÃO FRANCISCO-
SP**



Continuação do Parecer: 5.713.178



**BRAGANCA PAULISTA, 20 de
outubro de 2022**

Assinado por:
CARLOS EDUARDO PULZ ARAUJO
(Coordenador(a))

8.3 DADOS BRUTOS

QUADRO 1: Análise descritiva de variáveis quantitativas

Variável	Resultados
Índice de massa corpórea	
Média (Desvio Padrão)	17,24 (3,93)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	16,30 (14,55 - 19,23)
Mínimo - Máximo (n válido)	6,50 - 35,67 (178)
Idade (em anos)	
Média (Desvio Padrão)	28,68 (13,69)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	24,67 (20,04 - 32,08)
Mínimo - Máximo (n válido)	12,35 - 88,59 (179)
Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses	
Média (Desvio Padrão)	34,69 (108,54)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	3,00 (1,00 - 12,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	0,00 - 720,00 (170)
Período em meses da primeira infecção de <i>P. aeruginosa</i>	
Média (Desvio Padrão)	102,60 (173,47)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	31,00 (12,00 - 108,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	2,00 - 872,00 (131)
Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros	
Média (Desvio Padrão)	79,29 (23,55)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	82,00 (63,00 - 95,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	19,00 - 135,00 (133)
Variação de volume entre inspiração máxima e a expiração completa	
Média (Desvio Padrão)	0,76 (9,97)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	0,00 (-4,00 - 5,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	-27,00 - 32,00 (98)
Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF	
Média (Desvio Padrão)	71,29 (27,47)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	72,00 (49,50 - 93,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	17,00 - 132,00 (131)
Variação de volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF	
Média (Desvio Padrão)	2,10 (9,11)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	2,00 (-3,00 - 8,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	-24,00 - 31,00 (98)
Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.	
Média (Desvio Padrão)	83,46 (15,95)

Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	86,00 (73,00 - 95,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	37,00 - 137,00 (130)
Variação de litros entre a VEF e a CVF	
Média (Desvio Padrão)	2,85 (9,65)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	2,00 (-1,00 - 5,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	-19,00 - 47,00 (95)
Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)	
Média (Desvio Padrão)	59,05 (35,55)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	57,00 (29,00 - 83,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	5,00 - 150,00 (131)
Variação de litros durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)	
Média (Desvio Padrão)	8,15 (34,74)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	5,00 (-12,00 - 22,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	-75,00 - 149,00 (95)

QUADRO 2: Análise descritiva de variáveis qualitativas

Variável	Resultados
Genótipo do gene CFTR	
-/-	43 (23,89%)
3120+1G>A/-	1 (0,56%)
3120+1G>A/3120+1G>A	1 (0,56%)
3120+1G>A/R1066C	1 (0,56%)
508/-	40 (22,22%)
508/2184insA	1 (0,56%)
508/508	48 (26,67%)
508/Duplicação exon 6B a 16	1 (0,56%)
508/G542X	13 (7,22%)
508/N1303K	4 (2,22%)
508/R1162X	5 (2,78%)
508/R553X	2 (1,11%)
622-2A>G/711+1G>T	1 (0,56%)
D110H/V232H	1 (0,56%)
F508del/1717-1G>A	1 (0,56%)
G542X/-	5 (2,78%)
G542X/2183AA>G	1 (0,56%)
G542X/I618T	1 (0,56%)
G542X/P205S	1 (0,56%)
G542X/R1162X	1 (0,56%)
G542X/R334W	1 (0,56%)
I507V/-	1 (0,56%)

Variável	Resultados
R1162X/-	1 (0,56%)
R1162X/R1162X	1 (0,56%)
R334W/R1066C	1 (0,56%)
R334W/R334W	1 (0,56%)
S4X/508	1 (0,56%)
TG11-5T/-	1 (0,56%)
Categorização das mutações do gene CFTR	
I	4 (2,94%)
II	117 (86,03%)
II/I	9 (6,62%)
II/IV	3 (2,21%)
II/V	1 (0,74%)
IV	1 (0,74%)
IV/II	1 (0,74%)
Identificação das mutações no gene CFTR	
MI/MI (Identificada)	80 (44,44%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	51 (28,33%)
MNI/MNI (Não identificada)	49 (27,22%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	
Ausência / Ausência	72 (40,00%)
Presença / Ausência	84 (46,67%)
Presença / Presença	24 (13,33%)
Genótipo do alelo 129 do GCLC	
Citosina / Citosina	144 (80,00%)
Citosina / Tirosina	29 (16,11%)
Tirosina / Tirosina	7 (3,89%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
Citosina / Citosina	144 (80,00%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	36 (20,00%)
Genótipo do alelo 350 do GCLC	
Adenina / Adenina	119 (66,11%)
Adenina / Guanina	56 (31,11%)
Guanina / Guanina	5 (2,78%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
Adenina / Adenina	119 (66,11%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	61 (33,89%)
Sexo	
Feminino	90 (50,00%)
Masculino	90 (50,00%)
Raça do paciente	
Branco(a)	165 (91,67%)
Negro(a)	15 (8,33%)
Presença do microrganismo P. aeruginosa mucóide	
Ausência	104 (57,78%)
Presença	76 (42,22%)
Presença do microrganismo P. aeruginosa não mucóide	
Ausência	79 (43,89%)
Presença	101 (56,11%)

Variável	Resultados
Presença do microrganismo <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	
Ausência	162 (90,00%)
Presença	18 (10,00%)
Presença do microrganismo <i>B. Cepacia</i>	
Ausência	156 (86,67%)
Presença	24 (13,33%)
Presença do microrganismo <i>S. aureus</i> ,	
Ausência	39 (21,67%)
Presença	141 (78,33%)
Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses	
Sintomas digestivos com até 3 meses ou sintomas pulmonares com até 6 meses	97 (57,06%)
Sintomas digestivos com mais de 3 meses ou sintomas pulmonares com mais de 6 meses	73 (42,94%)
Classe relacionada ao Escore de Bhalla	
Ausente	67 (51,15%)
Leve	64 (48,85%)
Classe relacionada ao Escore de Kanga	
Ausente	70 (51,09%)
Critérios subjetivos vide tabela	67 (48,91%)
Classe relacionada ao Escore de Shwachman e Kulczycki	
Grave	18 (11,84%)
Moderado	24 (15,79%)
Leve	55 (36,18%)
Bom	42 (27,63%)
Excelente	13 (8,55%)
Classe relacionada a distúrbios restritivos, baseado na diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa	
Normal	84 (63,64%)
Leve	21 (15,91%)
Moderado	9 (6,82%)
Grave	18 (13,64%)
Classe relacionada à volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF	
Normal	65 (49,62%)
Muito acentuado	18 (13,74%)
Acentuado	15 (11,45%)
Grave	10 (7,63%)
Moderado	17 (12,98%)
Leve	6 (4,58%)
Classe relacionada a relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.	
Normal	14 (10,77%)
Leve	71 (54,62%)
Moderado	41 (31,54%)
Severo	4 (3,08%)

Variável	Resultados
Classe relacionada a fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25–75% da curva da CVF)	
Alterado	66 (50,38%)
Normal	65 (49,62%)

QUADRO 3: Análise descritiva de “Classe relacionada ao Escore de Shwachman e Kulczycki” em relação aos achados moleculares

Variável	Classe relacionada ao Escore de Shwachman e Kulczycki				
	Grave	Moderado	Leve	Bom	Excelente
Identificação das mutações no gene CFTR					
MI/MI (Identificada)	8 (44,44%)	10 (41,67%)	31 (56,36%)	16 (38,10%)	6 (46,15%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	3 (16,67%)	8 (33,33%)	14 (25,45%)	16 (38,10%)	4 (30,77%)
MNI/MNI (Não identificada)	7 (38,89%)	6 (25,00%)	10 (18,18%)	10 (23,81%)	3 (23,08%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE					
Ausência / Ausência	11 (61,11%)	5 (20,83%)	20 (36,36%)	17 (40,48%)	7 (53,85%)
Presença / Ausência	3 (16,67%)	15 (62,50%)	25 (45,45%)	23 (54,76%)	3 (23,08%)
Presença / Presença	4 (22,22%)	4 (16,67%)	10 (18,18%)	2 (4,76%)	3 (23,08%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC					
Citosina / Citosina	12 (66,67%)	21 (87,50%)	48 (87,27%)	31 (73,81%)	9 (69,23%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	6 (33,33%)	3 (12,50%)	7 (12,73%)	11 (26,19%)	4 (30,77%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC					
Adenina / Adenina	14 (77,78%)	17 (70,83%)	38 (69,09%)	28 (66,67%)	6 (46,15%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	4 (22,22%)	7 (29,17%)	17 (30,91%)	14 (33,33%)	7 (53,85%)

QUADRO 4: Regressão multinomial acumulada de “Classe relacionada ao Escore de Shwachman e Kulczycki” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Classe relacionada ao Escore de Shwachman e Kulczycki*						
Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	0,0452	1,0460	0,4990	2,1940	0,9049
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	0,5398	1,7160	0,7740	3,8050	0,1841
	MNI/MNI (Não identificada)	Referência	-	-	-	-
	Presença / Ausência	0,0353	1,0360	0,5500	1,9500	0,9130

Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Presença	-0,5481	0,5780	0,2420	1,3820	0,2178
	Ausência / Ausência	Referência	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	0,4030	1,4960	0,7230	3,0980	0,2777
	Citosina / Citosina	Referência	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	0,6091	1,8390	0,9660	3,4990	0,0635
	Adenina / Adenina	Referência	-	-	-	-

* Categoria = Excelente. Probabilidades modeladas de forma cumulativa

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 5: Análise descritiva de “Classe relacionada ao Escore de Bhalla” em relação aos achados moleculares

Variável	Classe relacionada ao Escore de Bhalla	
	Ausente	Leve
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	34 (50,75%)	25 (39,06%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	19 (28,36%)	19 (29,69%)
MNI/MNI (Não identificada)	14 (20,90%)	20 (31,25%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	30 (44,78%)	28 (43,75%)
Presença / Ausência	27 (40,30%)	29 (45,31%)
Presença / Presença	10 (14,93%)	7 (10,94%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	52 (77,61%)	52 (81,25%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	15 (22,39%)	12 (18,75%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	42 (62,69%)	46 (71,88%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	25 (37,31%)	18 (28,12%)

QUADRO 6: Regressão logística de “Classe relacionada ao Escore de Bhalla” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Classe relacionada ao Escore de Bhalla*						
Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior	valor p

					RC - IC (95%)	
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-0,6356	0,5300	0,2220	1,2640	0,1522
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-0,3628	0,6960	0,2720	1,7820	0,4497
	MNI/MNI (Não identificada)	Referência	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	0,1474	1,1590	0,5440	2,4680	0,7023
	Presença / Presença	-0,2501	0,7790	0,2560	2,3650	0,6591
	Ausência / Ausência	Referência	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-0,2524	0,7770	0,3230	1,8690	0,5730
	Citosina / Citosina	Referência	-	-	-	-
	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	-0,3794	0,6840	0,3170	1,4760	0,3332
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Adenina	Referência	-	-	-	-

* Categoria = Presente

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 7: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação ao IMC

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Índice de massa corpórea			
Média (Desvio Padrão)	16,33 (2,87)	16,78 (3,53)	19,16 (5,05)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	15,87 (14,28 - 17,91)	16,05 (14,50 - 18,49)	18,29 (15,50 - 21,64)
Mínimo - Máximo (n válido)	11,68 - 25,53 (79)	6,50 - 26,75 (50)	11,44 - 35,67 (49)

QUADRO 8: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação ao IMC

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Índice de massa corpórea			
Média (Desvio Padrão)	17,84 (4,41)	16,99 (3,42)	16,26 (3,94)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	16,56 (14,57 - 19,59)	16,13 (14,63 - 18,99)	15,74 (13,88 - 19,18)
Mínimo - Máximo (n válido)	11,96 - 35,67 (72)	12,01 - 28,22 (83)	6,50 - 22,89 (23)

QUADRO 9: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação ao IMC

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Índice de massa corpórea		
Média (Desvio Padrão)	17,17 (3,88)	17,52 (4,17)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	16,13 (14,48 - 19,05)	17,23 (14,63 - 19,86)
Mínimo - Máximo (n válido)	11,44 - 35,67 (143)	6,50 - 26,75 (35)

QUADRO 10: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação ao IMC

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Índice de massa corpórea		
Média (Desvio Padrão)	17,29 (3,63)	17,13 (4,48)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	16,61 (14,55 - 19,50)	15,91 (14,48 - 18,90)
Mínimo - Máximo (n válido)	6,50 - 28,22 (117)	11,44 - 35,67 (61)

QUADRO 11: Regressão linear de IMC em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: IMC

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-2,7842	0,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-2,3246	0,0026
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-0,5809	0,3491
	Presença / Presença	-1,4251	0,1170
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	0,3639	0,6148
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	0,1790	0,7717
	Adenina / Adenina	-	-

QUADRO 12: Regressão linear de IMC em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: IMC

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-2,8249	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-2,3752	0,0020
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-

QUADRO 13: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação a Idade (em anos)

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR			Valor p
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)	
Idade (em anos)				
Média (Desvio Padrão)	23,82 (7,06)	27,61 (11,04)	37,94 (19,17)	< 0,001
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	22,66 (19,54 - 26,48)	24,93 (19,35 - 31,75)	31,07 (24,22 - 48,23)	
Mínimo - Máximo (n válido)	12,35 - 48,08 (80)	13,67 - 53,29 (51)	12,93 - 88,59 (48)	

QUADRO 14: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação a Idade (em anos)

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE			Valor p
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença	
Idade (em anos)				
Média (Desvio Padrão)	30,22 (14,98)	26,86 (12,68)	30,50 (12,86)	0,2000
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	26,43 (20,09 - 35,77)	23,58 (19,80 - 30,34)	25,87 (21,49 - 38,56)	
Mínimo - Máximo (n válido)	13,67 - 88,59 (71)	12,35 - 76,32 (84)	16,31 - 59,62 (24)	

QUADRO 15: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação a Idade (em anos)

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		Valor p
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	
Idade (em anos)			
Média (Desvio Padrão)	28,78 (14,02)	28,27 (12,42)	0,9594
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	24,44 (20,13 - 32,58)	25,66 (19,82 - 31,47)	
Mínimo - Máximo (n válido)	12,35 - 88,59 (144)	14,92 - 65,71 (35)	

QUADRO 16: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação a Idade (em anos)

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		Valor p
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	
Idade (em anos)			
Média (Desvio Padrão)	30,03 (14,01)	26,01 (12,75)	0,0171
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	26,03 (20,73 - 34,87)	22,83 (19,19 - 27,32)	
Mínimo - Máximo (n válido)	12,93 - 84,10 (119)	12,35 - 88,59 (60)	

QUADRO 17: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação a Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses			
Média (Desvio Padrão)	6,23 (14,07)	10,41 (34,93)	116,55 (193,97)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	2,00 (0,00 - 5,50)	2,00 (0,00 - 4,00)	12,00 (4,25 - 108,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	0,00 - 108,00 (79)	0,00 - 228,00 (49)	0,00 - 720,00 (42)

QUADRO 18: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação a Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses			
Média (Desvio Padrão)	40,41 (117,96)	37,48 (115,96)	10,00 (18,93)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	2,00 (1,00 - 12,00)	3,00 (1,00 - 12,00)	2,50 (0,75 - 7,25)
Mínimo - Máximo (n válido)	0,00 - 720,00 (63)	0,00 - 666,00 (83)	0,00 - 84,00 (24)

QUADRO 19: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação a Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses		
Média (Desvio Padrão)	38,80 (117,24)	17,64 (58,56)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	3,00 (1,00 - 12,00)	3,00 (0,00 - 11,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	0,00 - 720,00 (137)	0,00 - 336,00 (33)

QUADRO 20: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação a Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses		
Média (Desvio Padrão)	41,03 (123,58)	22,12 (69,05)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	2,00 (1,00 - 12,00)	3,00 (0,00 - 8,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	0,00 - 720,00 (113)	0,00 - 456,00 (57)

QUADRO 21: Regressão linear de Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-108,9245	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-105,4660	<,0001
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	1,8031	0,9141
	Presença / Presença	-27,5253	0,2464
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-22,3066	0,2526
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	-11,8842	0,4736
	Adenina / Adenina	-	-

QUADRO 22: Regressão linear de Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: Primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-110,3198	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-106,1395	<,0001
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-

QUADRO 23: Análise descritiva de “Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses” em relação aos achados moleculares

Variável	Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses	
	Sintomas digestivos com até 3 meses ou sintomas pulmonares com até 6 meses	Sintomas digestivos com mais de 3 meses ou sintomas pulmonares com mais de 6 meses
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	52 (53,61%)	27 (36,99%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	35 (36,08%)	14 (19,18%)
MNI/MNI (Não identificada)	10 (10,31%)	32 (43,84%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	39 (40,21%)	24 (32,88%)
Presença / Ausência	44 (45,36%)	39 (53,42%)
Presença / Presença	14 (14,43%)	10 (13,70%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	78 (80,41%)	59 (80,82%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	19 (19,59%)	14 (19,18%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	64 (65,98%)	49 (67,12%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	33 (34,02%)	24 (32,88%)

QUADRO 24: Regressão logística de “Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses*

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-1,9139	0,1470	0,0610	0,3540	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-2,0826	0,1250	0,0480	0,3220	<,0001
	MNI/MNI (Não identificada)	Referência	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	0,5107	1,6660	0,7930	3,5010	0,1777
	Presença / Presença	0,2286	1,2570	0,4400	3,5910	0,6695
	Ausência / Ausência	Referência	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-0,0224	0,9780	0,4160	2,2990	0,9591
	Citosina / Citosina	Referência	-	-	-	-
	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	0,1228	1,1310	0,5510	2,3220	0,7381
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Adenina	Referência	-	-	-	-

* Categoria = Sintomas digestivos com mais de 3 meses ou sintomas pulmonares com mais de 6 meses

QUADRO 25: Regressão logística de “Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses” em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: Classificação de acordo com primeira apresentação clínica relatada pelos pais, em meses*

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-1,8186	0,1620	0,0690	0,3790	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-2,0794	0,1250	0,0490	0,3210	<,0001
	MNI/MNI (Não identificada)	Referência	-	-	-	-

* Categoria = Sintomas digestivos com mais de 3 meses ou sintomas pulmonares com mais de 6 meses

QUADRO 26: Análise descritiva de “Presença do microrganismo *P. aeruginosa* mucóide” em relação aos achados moleculares

Variável	Presença do microrganismo <i>P. aeruginosa</i> mucóide	
	Ausência	Presença
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	42 (40,38%)	38 (50,00%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	25 (24,04%)	26 (34,21%)
MNI/MNI (Não identificada)	37 (35,58%)	12 (15,79%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	41 (39,42%)	31 (40,79%)
Presença / Ausência	50 (48,08%)	34 (44,74%)
Presença / Presença	13 (12,50%)	11 (14,47%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	79 (75,96%)	65 (85,53%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	25 (24,04%)	11 (14,47%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	64 (61,54%)	55 (72,37%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	40 (38,46%)	21 (27,63%)

QUADRO 27: Regressão logística de “Presença do microrganismo *P. aeruginosa* mucoide” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Presença do microrganismo *P. aeruginosa* mucoide *

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	1,2387	3,4510	1,5090	7,8940	0,0033
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,1843	3,2680	1,3690	7,8030	0,0076
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-0,2784	0,7570	0,3810	1,5020	0,4260
	Presença / Presença	0,0557	1,0570	0,4000	2,7920	0,9104
	Ausência / Ausência	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-0,8033	0,4480	0,1960	1,0220	0,0562
	Citosina / Citosina	-	-	-	-	-
	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	-0,7625	0,4660	0,2340	0,9320	0,0308
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Adenina	-	-	-	-	-

/* Categoria = Presente

QUADRO 28: Regressão logística de “Presença do microrganismo *P. aeruginosa* mucoide” em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: Presença do microrganismo *P. aeruginosa* mucoide *

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	1,0259	2,7900	1,2720	6,1170	0,0104
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,1652	3,2070	1,3680	7,5150	0,0073
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-

* Categoria = Presente

QUADRO 29: Análise descritiva de “Presença do microrganismo *P. aeruginosa* não mucóide” em relação aos achados moleculares

Variável	Presença do microrganismo <i>P. aeruginosa</i> não mucóide	
	Ausência	Presença
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	28 (35,44%)	52 (51,49%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	19 (24,05%)	32 (31,68%)
MNI/MNI (Não identificada)	32 (40,51%)	17 (16,83%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	34 (43,04%)	38 (37,62%)
Presença / Ausência	37 (46,84%)	47 (46,53%)
Presença / Presença	8 (10,13%)	16 (15,84%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	63 (79,75%)	81 (80,20%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	16 (20,25%)	20 (19,80%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	46 (58,23%)	73 (72,28%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	33 (41,77%)	28 (27,72%)

QUADRO 30: Regressão logística de “Presença do microrganismo *P. aeruginosa* não mucoide” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Presença do microrganismo *P. aeruginosa* não mucóide*

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	1,4690	3,2550	1,4060	7,5340	0,0003
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,1802	0,9290	0,4700	1,8380	0,0058
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-0,0734	0,9290	0,4700	1,8380	0,8330
	Presença / Presença Ausência / Ausência	0,5465	1,7270	0,6290	4,7430	0,2891
		-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-0,1985	0,8200	0,3730	1,8050	0,6219
	Citosina / Citosina	-	-	-	-	-
	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	-0,8895	0,4110	0,2070	0,8170	0,0112
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Adenina	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-

* Categoria = Presente

QUADRO 31: Regressão logística de “Presença do microrganismo *P. aeruginosa* não mucoide” em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: Presença do microrganismo *P. aeruginosa* não mucóide*

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	1,4327	4,1900	1,9200	9,1440	0,0003
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,1991	3,3170	1,4430	7,6260	0,0048
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	-0,8339	0,4340	0,2220	0,8480	0,0146
	Adenina / Adenina	-	-	-	-	-

* Categoria = Presente

QUADRO 32: Análise descritiva de “Presença do microrganismo *S. aureus*” em relação aos achados moleculares

Variável	Presença do microrganismo <i>S. aureus</i>	
	Ausência	Presença
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	15 (38,46%)	65 (46,10%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	12 (30,77%)	39 (27,66%)
MNI/MNI (Não identificada)	12 (30,77%)	37 (26,24%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	10 (25,64%)	62 (43,97%)
Presença / Ausência	25 (64,10%)	59 (41,84%)
Presença / Presença	4 (10,26%)	20 (14,18%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	34 (87,18%)	110 (78,01%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	5 (12,82%)	31 (21,99%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	25 (64,10%)	94 (66,67%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	14 (35,90%)	47 (33,33%)

QUADRO 33: Regressão logística de “Presença do microrganismo *S. aureus*” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Presença do microrganismo *S. aureus**

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	0,5738	1,7750	0,7150	4,4060	0,2161
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	0,0554	1,0570	0,4100	2,7280	0,9089
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-1,1157	0,3280	0,1400	0,7670	0,0101
	Presença / Presença	-0,2695	0,7640	0,2130	2,7380	0,6791
	Ausência / Ausência	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	0,6469	1,9100	0,6680	5,4560	0,2272
	Citosina / Citosina	-	-	-	-	-
	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	-0,2371	0,7890	0,3590	1,7330	0,5548
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Adenina	-	-	-	-	-

* Categoria = Presente

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 34: Análise descritiva de “Presença do microrganismo S. Cepacia” em relação aos achados moleculares

Variável	Presença do microrganismo B. Cepacia	
	Ausência	Presença
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	65 (41,67%)	15 (62,50%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	44 (28,21%)	7 (29,17%)
MNI/MNI (Não identificada)	47 (30,13%)	2 (8,33%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	60 (38,46%)	12 (50,00%)
Presença / Ausência	75 (48,08%)	9 (37,50%)
Presença / Presença	21 (13,46%)	3 (12,50%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	125 (80,13%)	19 (79,17%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	31 (19,87%)	5 (20,83%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	106 (67,95%)	13 (54,17%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	50 (32,05%)	11 (45,83%)

QUADRO 35: Regressão logística de “Presença do microrganismo *S. Cepacia*” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Presença do microrganismo *B. Cepacia**

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coeficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	1,7419	5,7080	1,2150	26,8260	0,0274
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,3365	3,8060	0,7430	19,4880	0,1088
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-0,6585	0,5180	0,1960	1,3650	0,1830
	Presença / Presença	-0,4477	0,6390	0,1580	2,5820	0,5297
	Ausência / Ausência	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina	0,1077	1,1140	0,3660	3,3910	0,8496
	ou Tirosina / Tirosina					
	Citosina / Citosina	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina	0,4312	1,5390	0,6140	3,8560	0,3574
	ou Guanina / Guanina					
	Adenina / Adenina	-	-	-	-	-

* Categoria = Presente

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 36: Análise descritiva de “Presença do microrganismo *Achromobacter xylosoxidans*” em relação aos achados moleculares

Variável	Presença do microrganismo <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	
	Ausência	Presença
Identificação das mutações no gene CFTR		
MI/MI (Identificada)	68 (41,98%)	12 (66,67%)
MI/MNI (Identificada / Não identificada)	47 (29,01%)	4 (22,22%)
MNI/MNI (Não identificada)	47 (29,01%)	2 (11,11%)
Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
Ausência / Ausência	65 (40,12%)	7 (38,89%)
Presença / Ausência	78 (48,15%)	6 (33,33%)
Presença / Presença	19 (11,73%)	5 (27,78%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC		
Citosina / Citosina	128 (79,01%)	16 (88,89%)
Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	34 (20,99%)	2 (11,11%)
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC		
Adenina / Adenina	110 (67,90%)	9 (50,00%)
Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	52 (32,10%)	9 (50,00%)

QUADRO 37: Regressão logística de “Presença do microrganismo *Achromobacter xylosoxidans*” em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Presença do microrganismo *Achromobacter xylosoxidans*, *

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	Razão de Chances (RC)	Limite Inferior RC - IC (95%)	Limite Superior RC - IC (95%)	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	1,4575	4,2950	0,8780	21,0070	0,0719
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	0,6278	1,8740	0,3220	10,8950	0,4846
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-	-	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-0,5250	0,5920	0,1810	1,9350	0,3852
	Presença / Presença	0,8179	2,2660	0,6100	8,4120	0,2217
	Ausência / Ausência	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina	-0,6714	0,5110	0,1070	2,4300	0,3987
	ou Tirosina / Tirosina					
	Citosina / Citosina	-	-	-	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina	0,3958	1,4860	0,5180	4,2630	0,4618
	ou Guanina / Guanina					
	Adenina / Adenina	-	-	-	-	-

* Categoria = Presente

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 38: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação ao Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa*

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Período em meses da primeira infecção de <i>P. aeruginosa</i>			
Média (Desvio Padrão)	39,94 (47,68)	67,44 (90,29)	350,17 (279,52)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	21,00 (10,00 - 53,00)	34,00 (16,00 - 84,50)	221,00 (131,50 - 552,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	3,00 - 229,00 (69)	2,00 - 383,00 (39)	3,00 - 872,00 (23)

QUADRO 39: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação ao Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa*

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Período em meses da primeira infecção de <i>P. aeruginosa</i>			
Média (Desvio Padrão)	120,00 (190,79)	83,35 (160,90)	121,45 (170,32)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	39,50 (12,00 - 128,75)	23,00 (10,50 - 76,00)	51,00 (27,75 - 100,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	4,00 - 872,00 (48)	2,00 - 697,00 (63)	8,00 - 571,00 (20)

QUADRO 40: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação ao Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa*

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Período em meses da primeira infecção de <i>P. aeruginosa</i>		
Média (Desvio Padrão)	105,53 (179,87)	92,28 (151,23)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	30,00 (12,00 - 109,50)	31,00 (12,00 - 91,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	2,00 - 872,00 (102)	3,00 - 603,00 (29)

QUADRO 41: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação ao Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa*

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Período em meses da primeira infecção de <i>P. aeruginosa</i>		
Média (Desvio Padrão)	111,41 (176,26)	82,55 (167,40)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	36,00 (12,00 - 119,00)	26,50 (10,75 - 57,75)
Mínimo - Máximo (n válido)	2,00 - 852,00 (91)	3,00 - 872,00 (40)

QUADRO 42: Regressão linear de Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa* em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa*

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-308,5780	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-283,9103	<,0001
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	-12,7993	0,6222
	Presença / Presença	1,9955	0,9552
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-8,9942	0,7504
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	5,3492	0,8376
	Adenina / Adenina	-	-

QUADRO 43: Regressão linear de Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa* em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: Período em meses da primeira infecção de *P. aeruginosa*

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-310,2319	<,0001
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-282,7380	<,0001
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-

QUADRO 44: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação a Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros			
Média (Desvio Padrão)	79,30 (24,22)	79,59 (19,39)	79,05 (25,85)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	82,00 (63,00 - 95,00)	77,00 (67,00 - 92,50)	86,50 (54,75 - 97,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	28,00 - 135,00 (57)	45,00 - 118,00 (32)	19,00 - 121,00 (44)

QUADRO 45: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação a Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros			
Média (Desvio Padrão)	79,93 (24,93) 81,00 (62,00 -	80,47 (23,32)	73,00 (19,54)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	100,00)	82,00 (66,50 - 94,00)	73,00 (57,00 - 91,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	29,00 - 131,00 (57)	19,00 - 135,00 (59)	41,00 - 99,00 (17)

QUADRO 46: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação a Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros		
Média (Desvio Padrão)	79,51 (24,36)	78,35 (20,30)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	82,00 (63,50 - 95,50)	81,50 (61,00 - 94,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	19,00 - 135,00 (107)	42,00 - 111,00 (26)

QUADRO 47: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação a Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros		
Média (Desvio Padrão)	78,14 (23,48)	81,76 (23,80)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	78,00 (63,50 - 94,50)	87,00 (62,50 - 96,25)
Mínimo - Máximo (n válido)	19,00 - 135,00 (91)	41,00 - 131,00 (42)

QUADRO 48: Regressão linear de Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, em litros			
Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-0,2352	0,9615
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,0920	0,8450
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	1,1367	0,8011
	Presença / Presença	-7,2555	0,2748
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-1,0177	0,8496
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	4,2199	0,3620
	Adenina / Adenina	-	-

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 49: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação à Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF			
Média (Desvio Padrão)	72,53 (27,22)	70,00 (24,47)	70,58 (30,26)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	71,00 (55,00 - 91,00)	66,00 (51,00 - 95,00)	77,00 (40,50 - 93,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	18,00 - 132,00 (57)	29,00 - 117,00 (31)	17,00 - 116,00 (43)

QUADRO 50: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação à Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF			
Média (Desvio Padrão)	69,61 (29,74)	75,33 (26,26)	63,06 (22,17)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	67,50 (46,75 - 96,00)	78,00 (64,25 - 94,25)	66,00 (52,00 - 76,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	18,00 - 132,00 (56)	17,00 - 126,00 (58)	25,00 - 94,00 (17)

QUADRO 51: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação à Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF		
Média (Desvio Padrão)	70,66 (27,36)	73,85 (28,31)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	72,00 (50,00 - 93,00)	75,50 (49,25 - 94,25)
Mínimo - Máximo (n válido)	17,00 - 132,00 (105)	25,00 - 126,00 (26)

QUADRO 52: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação à Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF		
Média (Desvio Padrão)	69,00 (27,89)	76,14 (26,20)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	69,00 (48,00 - 90,00)	81,50 (57,25 - 96,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	17,00 - 126,00 (89)	23,00 - 132,00 (42)

QUADRO 53: Regressão linear de Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF			
Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	0,4101	0,9419
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	0,9202	0,8878
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	6,3084	0,2301
	Presença / Presença	-6,9217	0,3656
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	3,1121	0,6152
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	8,7043	0,1044
	Adenina / Adenina	-	-

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.

QUADRO 54: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação a Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.			
Média (Desvio Padrão)	84,14 (14,85)	81,52 (16,19)	83,98 (17,43)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	86,00 (78,00 - 97,00)	81,00 (71,00 - 94,00)	89,00 (71,00 - 96,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	37,00 - 107,00 (57)	56,00 - 137,00 (31)	40,00 - 113,00 (42)

QUADRO 55: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação a Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.			
Média (Desvio Padrão)	80,84 (17,39)	87,51 (14,47)	78,53 (13,08)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	85,50 (69,75 - 95,00)	89,00 (80,00 - 97,00)	81,00 (70,00 - 86,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	37,00 - 113,00 (56)	55,00 - 137,00 (57)	55,00 - 99,00 (17)

QUADRO 56: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação a Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.		
Média (Desvio Padrão)	83,46 (15,61)	83,46 (17,57)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	85,00 (73,75 - 95,00)	87,50 (72,25 - 96,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	40,00 - 137,00 (104)	37,00 - 106,00 (26)

QUADRO 57: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação a Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem.		
Média (Desvio Padrão)	81,60 (15,94)	87,36 (15,44)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	84,00 (70,75 - 94,00)	89,00 (79,50 - 96,75)
Mínimo - Máximo (n válido)	37,00 - 107,00 (88)	55,00 - 137,00 (42)

QUADRO 58: Regressão linear de Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem, durante o primeiro segundo da CVF em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-1,0613	0,7406
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	-1,4252	0,7010
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	7,3389	0,0150
	Presença / Presença	-2,6368	0,5422
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	-0,3619	0,9179
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	6,7530	0,0269
	Adenina / Adenina	-	-

QUADRO 59: Regressão linear de Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem, durante o primeiro segundo da CVF em relação às possíveis variáveis preditoras com seleção pelo método *stepwise backward*

Variável Dependente: Relação entre o VEF1 e a CVF (VEF1/CVF), expresso em porcentagem

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	7,3062	0,0132
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Presença	-2,6799	0,5306
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	6,7747	0,0213
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Adenina	-	-

QUADRO 60: Análise descritiva de “Identificação das mutações no gene CFTR” em relação a Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)

Variável	Identificação das mutações no gene CFTR		
	MI/MI (Identificada)	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	MNI/MNI (Não identificada)
Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)			
Média (Desvio Padrão)	60,40 (33,34)	57,42 (39,37)	58,42 (36,29)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	61,00 (37,00 - 81,00)	48,00 (25,50 - 71,00)	61,00 (20,50 - 85,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	5,00 - 134,00 (57)	10,00 - 150,00 (31)	7,00 - 131,00 (43)

QUADRO 61: Análise descritiva de “Presença ou ausência da mutação no gene ACE” em relação a Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)

Variável	Presença ou ausência da mutação no gene ACE		
	Ausência / Ausência	Presença / Ausência	Presença / Presença
Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)			
Média (Desvio Padrão)	57,20 (39,57)	64,69 (33,01)	45,88 (26,30)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	48,50 (24,75 - 81,25)	72,00 (40,25 - 88,25)	43,00 (28,00 - 64,00)
Mínimo - Máximo (n válido)	5,00 - 150,00 (56)	8,00 - 134,00 (58)	10,00 - 90,00 (17)

QUADRO 62: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC” em relação a Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	
	Citosina / Citosina	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina
Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)		
Média (Desvio Padrão)	57,87 (35,14)	63,81 (37,48)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	54,00 (30,00 - 82,00)	66,50 (28,75 - 91,25)
Mínimo - Máximo (n válido)	5,00 - 150,00 (105)	12,00 - 131,00 (26)

QUADRO 63: Análise descritiva de “Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC” em relação a Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)

Variável	Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	
	Adenina / Adenina	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina
Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF)		
Média (Desvio Padrão)	55,06 (35,79)	67,50 (33,90)
Mediana (1º Quartil - 3º Quartil)	48,00 (25,00 - 82,00)	75,50 (44,25 - 84,50)
Mínimo - Máximo (n válido)	5,00 - 150,00 (89)	8,00 - 138,00 (42)

QUADRO 64: Regressão linear de Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25e75% da curva da CVF), durante o primeiro segundo da CVF em relação às possíveis variáveis preditoras

Variável Dependente: Fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF (entre 25–75% da curva da CVF)

Variável Independente	Categoria da Variável Independente	Coefficiente Beta	valor p
Identificação das mutações no gene CFTR	MI/MI (Identificada)	-0,6261	0,9306
	MI/MNI (Identificada / Não identificada)	1,4504	0,8618
	MNI/MNI (Não identificada)	-	-
Presença ou ausência da mutação no gene ACE	Presença / Ausência	8,5317	0,2039
	Presença / Presença	-11,8936	0,2241
	Ausência / Ausência	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 129 do GCLC	Citosina / Tirosina ou Tirosina / Tirosina	6,3866	0,4196
	Citosina / Citosina	-	-
Grupo relacionado ao Genótipo do alelo 350 do GCLC	Adenina / Guanina ou Guanina / Guanina	15,1645	0,0274
	Adenina / Adenina	-	-

Ao realizar a seleção de variáveis preditoras pelo método *stepwise backward*, não restaram variáveis independentes com valor p inferior a 0,05.