

PREDISPOSIÇÕES GENÉTICAS E AVALIAÇÃO DE RISCO DAS OPÇÕES REPRODUTIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FIBROSE CÍSTICA

Lara Fachini Galvão ¹
Rafael Medeiros Pigozzi ²

RESUMO: A genética é uma área que abrange tanto a biologia quanto a medicina e estuda como características biológicas são transmitidas entre as gerações. Compreender que a herança genética funciona com base em probabilidades e não em regras rígidas é fundamental para evitar mal-entendidos na interpretação dos resultados de exames. A fibrose cística, também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética que se transmite de forma hereditária, seguindo um padrão recessivo autossômico, ou seja, passa de pais para filhos. Para que uma pessoa desenvolva essa condição, é necessário herdar duas cópias alteradas do gene CFTR, uma de cada progenitor. Aqueles que possuem apenas uma cópia alterada são considerados portadores e geralmente não apresentam sinais da doença. O sintoma mais típico da fibrose cística é o acúmulo de secreções grossas nos pulmões, no trato digestivo e em outras partes do corpo. Este estudo visa promover reflexões sobre as modificações genéticas associadas à fibrose cística, utilizando métodos probabilísticos e estatísticos para examinar e ilustrar os dados. A ênfase está na identificação de possíveis combinações de genótipos e na evidência da relevância da análise genética, tanto para o diagnóstico de condições em indivíduos quanto como ferramenta de aconselhamento genético. Para alcançar esse objetivo, foi adotado um método de pesquisa bibliográfica, revisando publicações e estudos relacionados a essa condição, resultante de alterações no gene CFTR, localizado no cromossomo 7. A avaliação realizada possibilitou concluir que a probabilidade de um filho desenvolver fibrose cística é de 1 em 4, ou 25%, quando ambos os pais são portadores da mutação. A probabilidade de uma pessoa afetada pela fibrose cística ter filhos com a mesma condição depende da genética do parceiro; se o parceiro for heterozigoto, essa probabilidade é de 50%. Devido à complexidade dos dados genéticos ligados à fibrose cística e às novas opções reprodutivas disponíveis, é crucial que o aconselhamento genético seja acessível para pacientes e suas famílias.

Palavras-chave: Fibrose cística; gene CFTR; aconselhamento genético.

GENETIC PREDISPOSITIONS AND RISK ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE OPTIONS FOR THE OCCURRENCE OF CYSTIC FIBROSIS

ABSTRACT: Genetics is a field spanning both biology and medicine that studies how biological traits are transmitted across generations. Understanding that genetic inheritance operates based on probabilities rather than rigid rules is essential to avoid misunderstandings when interpreting test results. Cystic fibrosis—also known as mucoviscidosis—is a genetic disease transmitted hereditarily following an autosomal recessive pattern; in other words, it is passed from parents to offspring. To develop this condition, an individual must inherit two altered copies of the *CFTR* gene, one from each parent. Those possessing only one altered copy are considered carriers and generally do not exhibit symptoms of the disease. The most characteristic symptom of cystic fibrosis is the accumulation of thick secretions in the lungs, digestive tract, and other parts of the body. This study aims to foster reflection on the genetic alterations associated with cystic fibrosis, employing probabilistic and statistical methods to examine and illustrate the data. Emphasis is placed on identifying potential genotype combinations and highlighting the importance of genetic analysis, both for diagnosing conditions in individuals and as a tool for genetic counseling. To achieve this objective, a literature review method was adopted, examining publications and studies related to this condition, which results from alterations in the *CFTR* gene located on chromosome 7. The assessment concluded that the probability of a child developing cystic fibrosis is 1 in 4 (or 25%) when both parents are carriers of the mutation. The likelihood of an individual affected by cystic fibrosis having children with the same condition depends on the partner's genetics; if the partner is heterozygous, this probability is 50%. Given the complexity of genetic data linked to cystic fibrosis and the new reproductive options available, it is crucial that genetic counseling be accessible to patients and their families.

Keywords: Cystic fibrosis; CFTR gene; genetic counseling.

¹ Graduanda em Medicina – UNIMAR: fachinigalvaolara@gmail.com

² Graduado em Medicina – UNIMAR: Rafamedeirospigozzi@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A genética é uma área que abrange tanto a biologia quanto a medicina e estuda como características biológicas são transmitidas entre as gerações. É essencial compreender que a herança genética é baseada em probabilidades, não em certezas, para evitar mal-entendidos sobre os resultados dos testes. Assim, a conexão entre genética e probabilidade é crucial para compreender a transmissão de características hereditárias, doenças e predisposições. A genética médica examina não só o paciente, mas toda a sua família. A identificação de doenças hereditárias torna-se mais exata e pode, inclusive, ser evitada através da análise da genética familiar, antes que essas condições sejam transferidas para a próxima geração.

Existem diversos fatores que podem elevar a probabilidade de desenvolver doenças genéticas, como antecedentes familiares, a idade dos pais na hora da concepção, contato com substâncias nocivas, hábitos alimentares, modos de vida, entre outros. Dessa forma, ter parentes que sofrem de uma condição genética particular aumenta a chance de uma pessoa também apresentar a mesma enfermidade.

Mais de cinco mil doenças genéticas estão catalogadas, e a fibrose cística é uma das mais conhecidas. Essa doença afeta, em sua maioria, os pulmões e o sistema digestivo, resultando na produção excessiva de muco e dificuldades respiratórias. Trata-se de uma enfermidade que impacta múltiplos sistemas, afetando as glândulas e podendo se manifestar em vários tipos de células epiteliais, o que provoca uma produção excessiva de muco nos órgãos envolvidos (ROSA et al., 2008; RATJEN & DÖRING, 2003; RATJEN et al., 2015; MARTIN et al., 2018).

A fibrose cística, frequentemente chamada de mucoviscidose, é uma doença hereditária que se passa de forma autossômica recessiva, ou seja, é transmitida de pais para filhos. Para que uma pessoa desenvolva essa condição, precisa herdar duas cópias alteradas do gene CFTR, uma de cada um dos pais. Aqueles que possuem apenas uma cópia mutante é considerado portador e, geralmente, não apresenta sintoma.

A característica mais marcante da fibrose cística é a presença de secreções espessas que se acumulam nos pulmões, no sistema digestivo e em outras partes do corpo. A condição surge quando o gene defeituoso que a criança herda de seus pais faz com que seu organismo produza esse excesso de "muco", levando ao seu acúmulo nas vias respiratórias e no pâncreas. Esse acúmulo pode ocasionar infecções pulmonares, o que representa um perigo à vida do paciente. A fibrose cística também pode impactar as glândulas sudoríparas e o sistema reprodutivo masculino. Na maioria dos casos, as crianças são diagnosticadas com essa condição entre o nascimento e os dois anos de idade; no entanto, há situações raras em que o diagnóstico ocorre a partir dos dezoito anos, geralmente apresentando uma forma mais leve da enfermidade.

O gene responsável pelo desenvolvimento da fibrose cística encontra-se no braço longo do cromossomo 7, especificamente no locus q31 (BATTESTIN, 2016). Ele codifica uma proteína conhecida como Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística, composta por 1.480 aminoácidos, que transporta cloro nas membranas apicais das células epiteliais exócrinas, contribuindo para a regulação e o movimento de eletrólitos através das membranas celulares (GOMIDE et al., 2007). Até o momento, já foram identificadas mais de 1.500 mutações distintas nesse gene (WAGENER; HEADLEY, 2003). A mutação mais comum ocorre devido a uma deleção de três pares de bases, resultando na perda de um aminoácido (fenilalanina) na posição 508 (DF508) da proteína CFTR (BIAZOTTI et al., 2015). De acordo com Alvarez et al. (2004), 81% dos indivíduos com fibrose cística que foram estudados na Universidade de Campinas (UNICAMP) apresentavam a mutação DF508.

Essa situação é vivida por inúmeras famílias brasileiras: calcula-se que aproximadamente 6.112 indivíduos no Brasil lidam com a fibrose cística (REBRAFC – 2020), apresentando uma frequência de 1 para cada 7.500 a 15.000 nascimentos. Dentre esses,

acredita-se que 73,56% dos afetados pela FC têm menos de 18 anos (GBEFC, 2021). Contudo, essa taxa de ocorrência pode apresentar variações conforme as diferentes populações. Por exemplo, a taxa varia entre 1 para 4.000 a 1 para 10.000 entre latino-americanos e chega a ser de 1 para 350.000 no Japão. Para pessoas de origem europeia, a taxa estimada é de 1 para 2.500 nascimentos.

Cerca de 90 mil indivíduos em todo o mundo são impactados por essa condição (LEE et al., 2021), principalmente entre a população branca (MALL; MAYER-HAMBLETT; ROWE, 2020), com cerca de mil novos diagnósticos anuais. Desse total, 90% apresentam formas graves da doença, incluindo altas taxas de mortalidade associadas a três tipos específicos de mutação genética (RAFEEQ; MURAD, 2017). Portanto, é importante entender como essas mutações prejudiciais afetam o funcionamento dos canais e sua conexão com os fenótipos observados. Estima-se que, no decorrer dos anos, a quantidade de pessoas com fibrose cística aumentará em 50% (ANGYAL et al., 2021). Portanto, é fundamental adotar uma perspectiva que vá além das definições clínicas e epidemiológicas de incidência em populações, a fim de trazer à luz as experiências dos indivíduos em suas existências, incluindo os caminhos que levam ao diagnóstico e ao cuidado.

Desde as pesquisas de Gregor Mendel no século XIX, a probabilidade se consolidou como uma ferramenta essencial para antecipar padrões de herança, estimar riscos de doenças e auxiliar na tomada de decisões clínicas. Atualmente, com o progresso da medicina personalizada e da genômica, a probabilidade relacionada ao gene se tornou ainda mais significativa, sendo aplicada em testes preditivos, aconselhamento reprodutivo e análise de risco poligênico. Dentro desse panorama, em que essas complicações geram graves e irreversíveis consequências à qualidade de vida do indivíduo acometido de fibrose cística, o aconselhamento genético se estabelece como uma forma de intercâmbio que trata de questões relacionadas à presença ou à potencialidade de uma doença genética em integrantes de uma família. Ele oferece suporte e informações, ajudando tanto o indivíduo quanto seus parentes a entenderem o diagnóstico, o papel da hereditariedade no surgimento da condição e as opções reprodutivas disponíveis. Essa abordagem deve ser oferecida, preferencialmente, a pessoas diagnosticadas com fibrose cística e seus familiares, por uma equipe multidisciplinar capacitada, que inclua um geneticista clínico.

De acordo com Medeiros, Alves e Kimura (2026), para entender mais completamente os padrões de herança genética e para identificar a manifestação de características específicas dentro de uma família, o emprego de diagramas na forma de uma árvore genealógica contendo informações de múltiplas gerações representa um recurso valioso. Essas representações atuam como tabelas organizadas, auxiliando estudantes e pesquisadores no registro e análise de dados genéticos dos parentes, facilitando a detecção de padrões e a realização de previsões baseadas em conhecimento. Uma árvore genealógica torna possível observar e estudar os traços hereditários entre os membros familiares, oferecendo uma clara representação visual das conexões familiares. Isso permite que os investigadores registrem e examinem a presença ou a ausência de determinadas características ao longo das gerações. Com essas informações, é possível identificar padrões de herança e estimar a probabilidade de certas características serem transmitidas para as futuras gerações.

Assim, este trabalho tem como objetivo promover considerações sobre as alterações genéticas associadas à fibrose cística, utilizando probabilidade e estatística para examinar e ilustrar as informações. A ênfase se dá na descoberta de eventuais combinações de genótipos e na evidência da importância da análise genética, tanto para o diagnóstico de condições em pessoas quanto como ferramenta para orientação genética.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho ofereceu uma revisão de literatura baseada em fontes pesquisadas, enfatizando a relevância do aconselhamento genético para pessoas afetadas pela fibrose cística. Para atingir essa meta, foi empregado o método de pesquisa bibliográfica, revisando publicações e investigações relacionadas a essa enfermidade, resultante de alterações no gene CFTR (Regulador de Condutância da Fibrose Cística), situado no cromossomo 7. Este gene é crucial para a síntese de uma proteína que controla o transporte de sódio e cloro nas membranas celulares. Quando ocorrem mutações, essa função é comprometida, resultando na produção de secreções espessas e pegajosas que afetam predominantemente o sistema respiratório e o trato digestivo. A pesquisa avaliou o modo de herança associado ao gene responsável por fenótipos como a fibrose cística e indivíduos saudáveis, utilizando um diagrama genealógico que abrange 25 pessoas ao longo de quatro gerações de uma extensa família. Além de identificar as combinações de genótipos de todos os indivíduos sempre que possível, foi calculada, com base nas informações coletadas, a probabilidade de que cruzamentos entre as gerações I, II, III e IV gerassem descendentes com combinações genéticas da fibrose cística, além de fornecer as porcentagens de probabilidade para cada classe genotípica. Com os dados obtidos do diagrama, também foi realizada uma análise do perfil genético da família, considerando os princípios da dinâmica populacional definidos no modelo de Hardy-Weinberg (HARDY, 1908; WEINBERG, 1908, segundo BEIGUELMAN, 2008). Essa metodologia possibilitou uma compreensão mais aprofundada sobre as probabilidades genéticas e suas repercussões no aconselhamento genético referente à fibrose cística.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No contexto da fibrose cística, a identificação do gene CFTR trouxe um novo nível de otimismo para o desenvolvimento de tratamentos curativos. Esse gene, localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q), pode apresentar alterações em alguns casos e é responsável pela codificação da proteína CFTR, que funciona como um canal de transporte de íons de cloro pelas membranas celulares. Até o momento, foram descobertas mais de 2.200 variações nesse gene, incluindo algumas que podem resultar em doenças e outras que não têm impacto clínico. Para que a fibrose cística se manifeste, é necessário que mutações prejudiciais estejam presentes em ambos os alelos do gene CFTR, caracterizando-a, portanto, como uma condição de origem hereditária.

A fibrose cística foi mencionada pela primeira vez em 1930 (HANSSENS; DUCHATEAU; CASIMIR, 2021). Este distúrbio é caracterizado por uma herança genética autossômica recessiva, e a literatura aponta a existência de mais de 2000 variantes, sendo a mais frequente a perda de fenilalanina (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021) na posição 508 (RIMESSI et al., 2021). Não há um acordo na pesquisa sobre quantas classes de mutações existem; algumas fontes falam de quatro, outras de seis e até de sete classes diferentes de mutações (LEE et al., 2021; LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021), que provocam falhas na produção de proteínas em várias fases, como formação, manipulação, controle e transporte, resultando na inativação ou diminuição da eficácia do canal.

Como resultado dessas mutações, a atividade enzimática da proteína CFTR é desregulada, o que provoca um desequilíbrio hidrossalino nas células epiteliais das vias respiratórias, afetando a consistência do muco, que se torna mais denso e seco do que o habitual (Figura 2), dificultando a eliminação de secreções. Em um corpo saudável, as células epiteliais que revestem os pulmões têm a capacidade de secretar substâncias que eliminam bactérias,

enquanto a camada mucociliar dessas células remove os resíduos celulares resultantes desse processo (depuração mucociliar).

A progressão da enfermidade varia entre os indivíduos: enquanto alguns experimentam um avanço lento por muitos anos, outros podem enfrentar uma queda acentuada em poucos meses. Geralmente, a evolução é contínua e letal, com uma expectativa de vida média de dois a quatro anos após o diagnóstico, embora novas terapias tenham como objetivo aumentar esse intervalo. Os principais sinais da fibrose pulmonar incluem:

- Manifestações de falta de ar que pioram gradualmente;
- Tosse seca que persiste por mais de seis meses;
- Cansaço e, em fases mais avançadas, uma coloração azulada nas extremidades (dedos) devido à insuficiência de oxigenação.

A condição pode ter momentos chamados de "exacerbações agudas", episódios de agravamento súbito dos sintomas que podem ocorrer a qualquer instante, frequentemente necessitando de oxigenoterapia. Crianças com fibrose cística podem enfrentar diversos desafios de saúde, como dificuldades respiratórias, infecções pulmonares e problemas de crescimento. A fibrose cística é mais prevalente em indivíduos de etnia branca e afeta igualmente meninos e meninas.

Gene CFTR

Em 1983, pesquisadores observaram que o epitélio de pacientes com fibrose cística não permitia a passagem de íons cloreto, levando à suspeita de que algum canal responsável pelo transporte desse íon apresentava falhas. As pesquisas culminaram na descoberta do gene da fibrose cística, conhecido como CFTR, que é um regulador da condutância transmembranar e codifica a proteína CFTR, funcionando como um canal iônico. Este gene está situado no braço longo do cromossomo 7 (7q31.2) e possui 27 éxons e 26 íntrons (RIBEIRO, 2002; YOUNG, 2007).

O CFTR é um gene extenso, abrangendo 250 quilobases (Kb) de DNA genômico, que contém 27 éxons. O cDNA possui 4.560 pares de nucleotídeos, que codificam uma glicoproteína composta por 1.480 aminoácidos (VOGEL, MOTUSLSKY, 2000).

A proteína CFTR é formada por 1.480 aminoácidos e, como mencionado anteriormente, funciona como um canal para cloreto (Cl⁻) e bicarbonato (HCO₃⁻), regulando o balanço hídrico. No entanto, essa proteína também desempenha um papel na regulação de outros canais iônicos, influenciando a composição dos fluidos nos tecidos epiteliais. A CFTR é encontrada na membrana apical das células epiteliais. Embora a falta dessa proteína afete vários órgãos, cada um deles manifesta essa disfunção de maneiras distintas. Nos pulmões, a falha no transporte de cloreto e sódio resulta em uma redução no volume de fluidos na superfície das vias respiratórias, prejudicando a depuração mucociliar.

Dentre todas as mutações do gene CFTR, a mais comum é a mutação F508 (Figura 1), que consiste na deleção de um códon para a fenilalanina na posição 508 da proteína, estando presente em aproximadamente 66% dos alelos globalmente (FEREC & CUTTING, 2012). A frequência e a distribuição das mutações no gene CFTR variam conforme a origem étnica dos pacientes com fibrose cística. A população brasileira é extremamente diversa, com alta taxa de miscigenação. Uma das consequências disso é a considerável heterogeneidade alélica do gene CFTR, com a frequência das mutações variando de estado para estado.

De acordo com Pepermans et al. (2016), a mutação F508del (classe II), além de ser a mais prevalente no Brasil, onde 43,89% dos brasileiros com fibrose cística apresentam essa variante em um dos alelos, também tem alta frequência no norte da Europa (ROMMENS et al., 1989; STREIT et al., 2003). Outro estudo realizado pelos autores Bernardino et al. (2000) na

região central da Argentina também confirmou a mutação F508del como a mais frequentemente identificada.

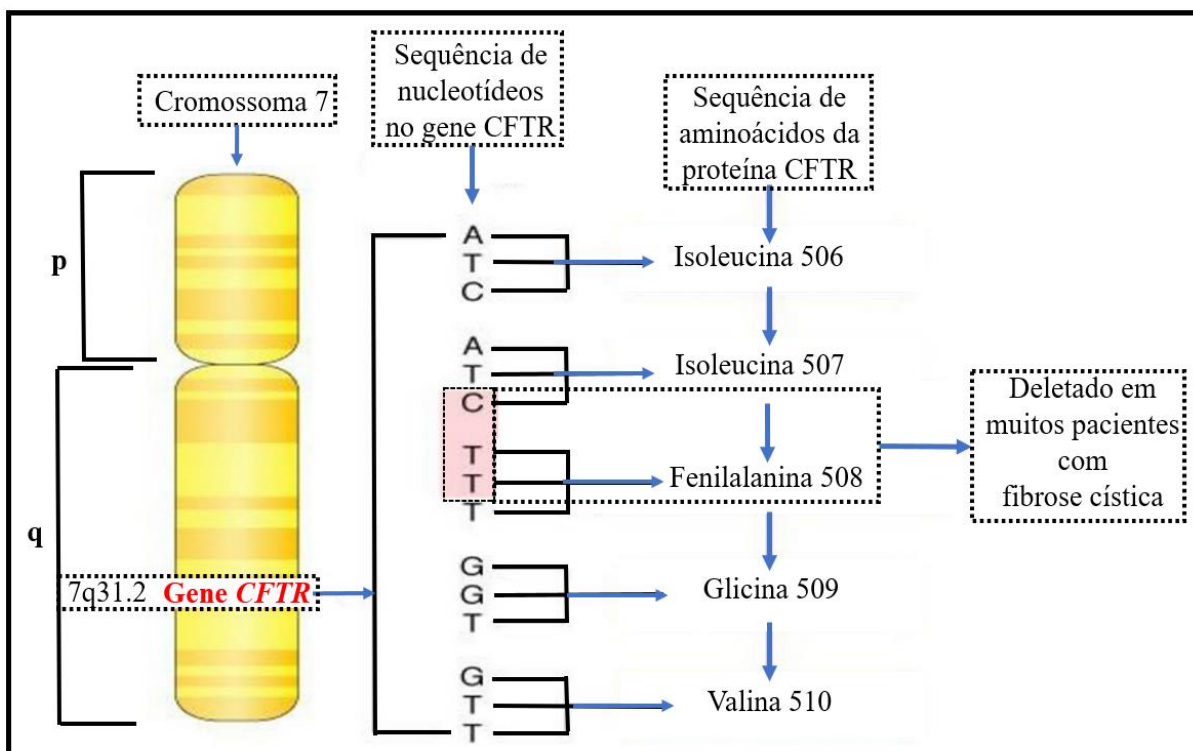


Figura 1. Representação esquemática da posição do gene CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7 humano, região 3, banda 1, sub-banda 2.

Na Figura 2, o sistema respiratório é afetado de maneira gradual e severa, resultando em uma diminuição da função pulmonar do paciente. Dentro dos pulmões, secreções densas nos brônquios obstruem as pequenas passagens aéreas, que acabam ficando contaminadas e inflamadas. Conforme a condição avança, as paredes dos brônquios se tornam mais espessas, as passagens aéreas se enchem de secreções contaminadas, partes do pulmão se contraem e os gânglios linfáticos aumentam, aumentando o risco de infecções bacterianas, inflamação crônica e, por fim, bronquiectasias, que podem levar à insuficiência respiratória (RATJEN et al. 2015; PESSOA et al., 2015; MICHELS, 2017; WALLIS, 2018).

A ventilação pulmonar é essencial para a entrada e saída de ar dos pulmões, permitindo a realização adequada das trocas gasosas e o fornecimento de oxigênio aos tecidos. Durante a inspiração, o O₂, microrganismos e diversas partículas são puxados para o sistema respiratório; entretanto, substâncias nocivas para a saúde tendem a se aderir à camada líquida das superfícies aéreas, que é coberta por muco hidratado, preenchendo o espaço respiratório (LEWIS; PATIAL; SAINI, 2019).

O muco presente nas vias respiratórias é formado por várias moléculas: água (90-95%), proteínas como a mucina, lipídios e eletrólitos, sendo produzido por glândulas submucosas e células caliciformes. A mucina é particularmente importante no muco devido às suas propriedades viscoelásticas, que favorecem a adesão de microrganismos. Algumas citocinas, como IL-13 e IL-1, estão envolvidas na regulação da produção de muco, pois estimulam as células caliciformes. Assim, condições que favorecem a criação dessas substâncias químicas podem aumentar a secreção, e essas características são observadas em pacientes com FC (MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019).

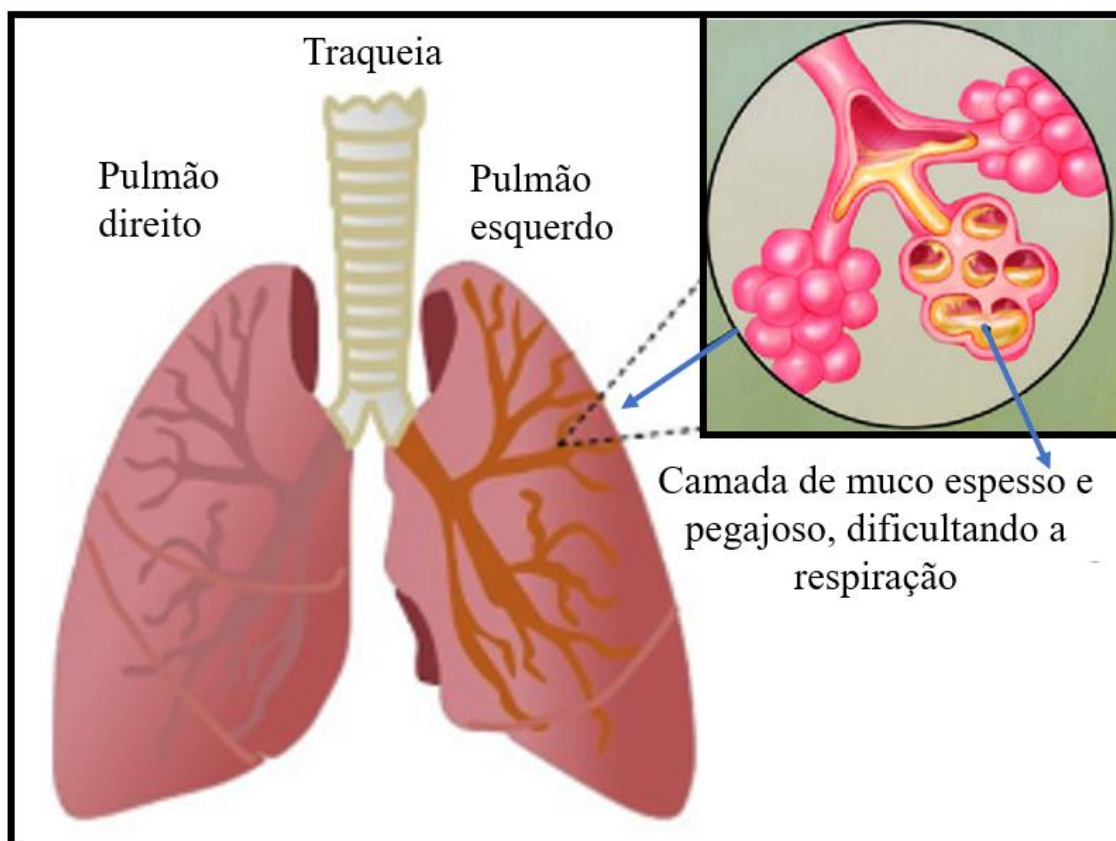


Figura 2. Mutações no gene CFTR causam alterações no fluxo fisiológico de íons Cl^- e água, processo que afeta o pulmão, desencadeando um processo obstrutivo devido à produção anormal de muco espesso.

Na Figura 3, percebe-se que a fibrose cística não se limita a afetar os pulmões, mas também compromete o funcionamento de outros órgãos, como o sistema digestivo, pâncreas, fígado, intestino delgado, vesícula biliar, órgãos reprodutivos e glândulas sudoríparas, entre outros. Segundo López-Valdez et al. (2021); Silva, Azevedo e Leal (2023), isso ocorre devido à presença de receptores para o gene CFTR nesses tecidos.

Nos pulmões, as secreções bronquiais espessas obstruem as pequenas vias aéreas, que acabam inflamando e frequentemente se infectam. Com a progressão da doença, as paredes bronquiais tornam-se mais espessas, as vias aéreas enchem-se de secreções infectadas, partes do pulmão colapsam e os gânglios linfáticos aumentam de tamanho.

No fígado, a obstrução dos dutos biliares por secreções espessas é comum, favorecendo a formação de cálculos na vesícula biliar.

No caso do pâncreas, estas secreções podem bloquear completamente a glândula, impedindo que as enzimas digestivas alcancem o intestino. Além disso, a produção de insulina pode ser reduzida, levando algumas pessoas a desenvolver diabetes, geralmente na adolescência ou na vida adulta.

No intestino delgado, a presença de secreções espessas pode causar o íleo meconial, um tipo de obstrução intestinal que pode requerer intervenção cirúrgica em recém-nascidos.

Os órgãos reprodutivos também são impactados de diferentes maneiras. No caso dos homens, a condição muitas vezes resulta em infertilidade.

Nas glândulas sudoríparas da pele, os líquidos secretados apresentam uma concentração de sal mais elevada do que o normal.

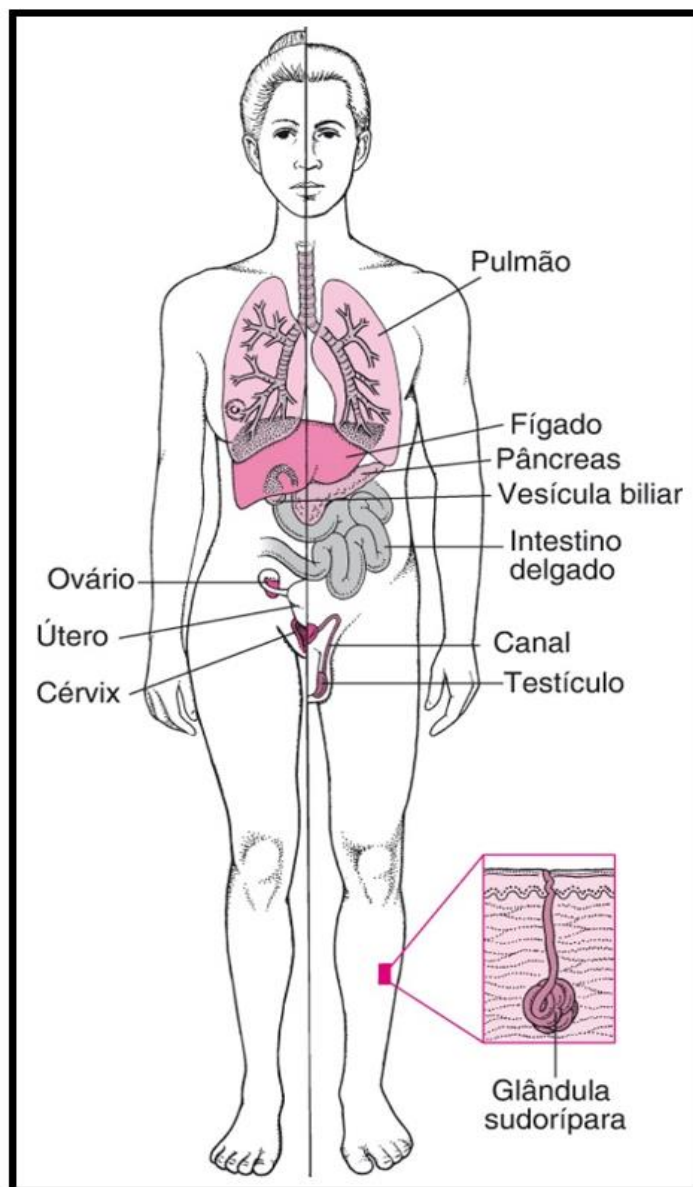


Figura 3. Representação esquemática dos órgãos que podem ser afetados pela mutação no gene CFTR devido ao processo obstrutivo da produção anormal de muco espesso.

Fisiopatologia Fibrose Cística

A Figura 4 apresenta as diferentes classes de mutações do gene *CFTR*, responsável pela regulação da condutância transmembrana na fibrose cística. Esse gene codifica a proteína CFTR, que constitui o canal regulador de cloro. Alterações nesse canal resultam em disfunções na excreção de íons cloro (Cl⁻), causando um desequilíbrio hidrodinâmico que compromete a fluidez do muco. Isso torna o muco mais viscoso, levando à obstrução dos ductos em diversos sistemas orgânicos e prejudicando suas funções (GENTZSCH; MALL, 2018; SILVA; AZEVEDO; LEAL, 2023). Em condições normais, os íons de cloro atravessam livremente a membrana, facilitando a passagem de água e permitindo que o muco mantenha a sua fluidez. No entanto, quando há defeitos no transporte de cloro devido a alterações no canal, o muco se torna espesso, obstruindo as vias respiratórias (Rafeeq; Murad, 2017), comprometendo a atividade ciliar e dificultando a eliminação de patógenos (GENTZSCH; MALL, 2018). Essa

disfunção cria um ambiente propício ao desenvolvimento de infecções pulmonares crônicas (RAFEEQ; MURAD, 2017). Como consequência, podem surgir processos inflamatórios persistentes, bronquiectasias e insuficiência respiratória, fatores que desempenham papel determinante na morbidade e mortalidade de indivíduos com fibrose cística (HANSSENS; DUCHATEAU; CASIMIR, 2021). A fisiopatologia dessa doença está centrada nas mutações do gene *CFTR*, que explicam disfunções celulares e as alterações em órgãos afetados. A proteína CFTR, codificada por esse gene, atua como um canal iônico para o transporte de cloro através da membrana apical celular. Essa função é regulada por sinais dependentes de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e ativada por fosforilação.

A CFTR é uma glicoproteína pertencente à família dos transportadores de membrana ligados ao ATP, localizada na membrana apical de células epiteliais presentes nas vias aéreas, no trato intestinal, nos tecidos reprodutivos e nas glândulas exócrinas. Essa proteína desempenha um papel crucial no transporte de íons através da membrana celular, regulando o fluxo de cloro (Cl), sódio (Na) e água. Através da membrana apical dessas células, o aumento na absorção de sódio resulta na formação de secreções extracelulares desidratadas e viscosas, que podem levar à obstrução luminal, bem como à destruição e cicatrização nos ductos exócrinos. Quanto ao gene CFTR, já foram identificadas cerca de 2.000 mutações associadas a ele, organizadas em seis classes diferentes. Essas mutações causam variações na funcionalidade das células em relação à expressão da proteína CFTR.

- **Mutação de classe I:** ausência total de síntese (mutação G542X);
- **Mutação de classe II:** bloqueio no processamento da CFTR, causando degradação da proteína e não ancoragem no epitélio (mutação F508), ocorre a deleção de três pares de bases nitrogenadas, ocasionando a perda da fenilalanina na posição 508, o seu desdobramento acontece de forma incorreta e o seu deslocamento para a membrana apical é impedido;
- **Mutação de classe III:** bloqueio na regulação da proteína que está presente na superfície celular (mutação G551). As mutações desta classe interferem na interação com ATP intracelular, impedindo a regulação correta da abertura do canal de Cl;
- **Mutação de classe IV:** condutância alterada por mutações que modificam a translocação do cloro pelo poro da proteína (mutação R117). O gene codifica uma proteína que é transportada corretamente para a membrana celular e responde a estímulos, mas gera um fluxo reduzido de íons Cl;
- **Mutação de classe V:** síntese da CFTR reduzida (mutação A455);
- **Mutação de classe VI:** degradação precoce da proteína por instabilidade na superfície celular (mutação c120del23).

As mutações de classe I, II e III estão relacionadas às formas graves da fibrose cística, frequentemente identificadas como a manifestação clássica da doença. Em contraste, as classes IV, V e VI estão associadas a fenótipos mais leves e menos severos. Nas mutações de classe I, ocorre a ausência completa de síntese proteica. Já as mutações de classe II resultam em maturação inadequada da proteína, levando à sua degradação precoce. No caso das mutações de classe III, há falhas no controle funcional, como uma diminuição na ligação e hidrólise do ATP. As mutações de classe IV comprometem a condutância ou o processo de abertura do canal para íons cloro. Mutações de classe V são caracterizadas pela produção reduzida de transcritos CFTR funcionais, enquanto as de classe VI promovem uma renovação acelerada e precoce das proteínas na superfície celular.

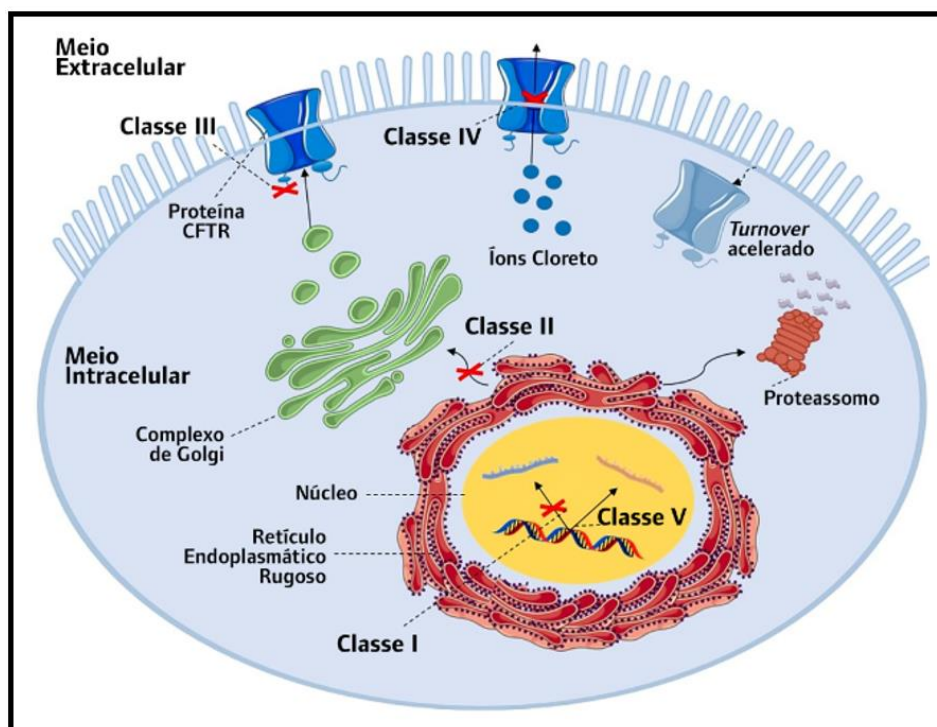


Figura 4. Representação esquemática da fisiopatologia da fibrose cística.

Perfil genético familiar associado ao gene CFTR

A Figura 5 ilustra como a fibrose cística é transmitida por meio de linhagens familiares. A doença manifesta-se quando tanto o pai quanto a mãe transmitem o gene defeituoso ao filho. Esse gene defeituoso faz com que as secreções produzidas nos pulmões, fígado, pâncreas e sistema digestivo se tornem mais espessas e pegajosas do que o normal (Figuras 2 e 3). A fibrose cística, em termos gerais, ocorre quando um indivíduo herda duas cópias de um gene defeituoso específico – uma herdada de cada um dos progenitores. Vale destacar que os pais muitas vezes não sabem que são portadores de uma cópia defeituosa desse gene. Quando uma pessoa possui apenas uma cópia desse gene, é considerada portadora, mas não apresenta sintomas da doença. Como o alelo *f* é recessivo, quando ele aparece com um alelo dominante, a característica que ele carrega não é visível, mas o alelo ainda está lá, pronto para ser potencialmente herdado no futuro.

Caso a mãe esteja planejando engravidar, um médico pode realizar exames de sangue para verificar se ela ou o parceiro são portadores do gene recessivo. Se ambos forem portadores do gene associado à fibrose cística, há 1 chance em 4 de o bebê desenvolver a doença e 1 chance em 2 de ser portador do gene. Os genes defeituosos estão associados a alterações nas secreções corporais que se tornam espessas e pegajosas, em vez de fluidas e normais. Essas secreções anormais podem bloquear vias importantes nos pulmões, pâncreas e intestinos, levando a dificuldades respiratórias, problemas na absorção de nutrientes dos alimentos e dificuldade no funcionamento intestinal. De acordo com Griffiths et al. (2013), Silva, Azevedo e Leal (2023), a fibrose cística resulta de um gene recessivo que, em estado homozigoto (*ff*), provoca manifestações clínicas em vários sistemas orgânicos devido às alterações no muco, incluindo maior viscosidade e desidratação (GENTZSCH; MALL, 2018; MALL; MAYER-HAMBLETT; ROWE, 2020; ANGYAL et al., 2021; SILVA; AZEVEDO; LEAL, 2023). Indivíduos que não possuem a condição conhecida como fibrose cística apresentam genótipos

dominante (FF) ou heterozigoto (Ff). Assim, é possível classificar os genótipos da seguinte maneira:

- FF: indivíduos normais, independentemente do gênero;
- Ff: indivíduos normais, portadores do gene da fibrose cística.
- ff: indivíduos com a doença fibrose cística.

A análise das informações apresentadas na Figura 3 mostra que, por se tratar de uma característica autossômica recessiva, é possível identificar dois indivíduos na geração III e um na geração IV que possuem duas cópias idênticas de um mesmo DNA. Nesse contexto, a presença de duas cópias idênticas de DNA (azul) caracteriza os indivíduos III.5, III.6 e IV.6 como homozigotos recessivos (ff). Em contrapartida, a presença de cópias diferentes de DNA (azul e vermelho) classifica o indivíduo como normal heterozigoto (Ff). Assim, conclui-se que a manifestação da fibrose cística em indivíduos de ambos os sexos requer a presença de dois alelos recessivos (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021; COONEY et al., 2018; RIMESSI et al., 2021; SILVA et al., 2023).

Observou-se que o primeiro casal da geração I é formado por indivíduos normais e possui quatro filhos, também normais (II.2, II.3, II.5 e II.6, com os genótipos FF, FF, Ff e Ff, respectivamente). Esse padrão se explica pelo fato de o pai ser heterozigoto (Ff) e a mãe ser homozigota dominante (FF), permitindo que o pai transmitisse o alelo recessivo à geração seguinte. O fenótipo normal nos genitores resulta da presença do alelo dominante, indicado como responsável pela característica normal. Assim, conclui-se que a condição normal é determinada por um gene autossômico dominante, sem influência do sexo. Na geração II, o pai (II.4) e a mãe (II.5) são geneticamente normais (Ff), indicando novamente o caráter autossômico dominante dessa condição. Ainda assim, o casal gerou dois filhos, III.5 e III.6, ambos afetados pela fibrose cística. Esse cenário foi possível porque tanto o pai quanto a mãe (Ff) transmitiram um alelo recessivo à geração III, resultando no genótipo recessivo nos filhos afetados (ff). Embora os genitores sejam fenotipicamente normais, havia uma probabilidade de 25% de cada filho herdar a condição, independentemente do sexo.

Seguindo para a geração III, a mãe (III.8) e o pai (III.5), ambos fenotipicamente normais, tiveram um filho (IV.6) com genótipo homozigoto recessivo (ff). Isso sugere que a mãe heterozigota (III.8) transmitiu um alelo recessivo, enquanto o pai (III.5), que também possui um gene recessivo herdado de seu progenitor (II.6), transmitiu outro alelo recessivo. Dessa forma, considera-se que os pais têm uma probabilidade de 50% de passar o alelo para fibrose cística aos seus filhos (IV.5, IV.6 e IV.7), independentemente do sexo desses descendentes.

Na geração IV, apesar dos genitores III.8 e III.9 serem fenotipicamente normais, a fibrose cística manifestou-se em um dos descendentes, IV.6. Ademais, ainda nessa geração ocorre um casamento consanguíneo entre dois indivíduos normais (V.4 e V.5), ambos portadores da condição heterozigota (Ff).

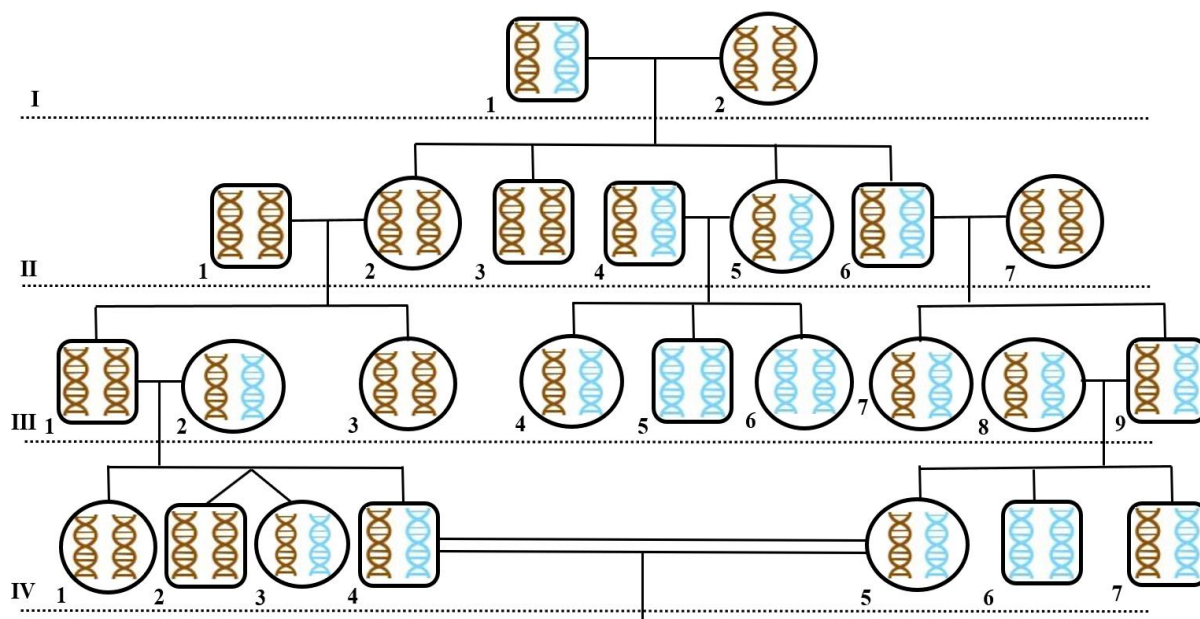


Figura 5. Heredograma representando característica autossômica dominante e recessiva, destacando os indivíduos afetados por fibrose cística e indivíduos normais. As gerações estão identificadas como I, II, III, IV e V e os indivíduos por números arábicos.

O genótipo de um indivíduo, amplamente utilizado na identificação humana, corresponde à combinação de genes alelos herdados de seus progenitores. Esses alelos representam variações nas sequências de DNA entre os indivíduos. Conforme apontado por Griffiths et al. (2006), Buttler (2010) e Alberts et al. (2010), as diferentes combinações das bases nitrogenadas: adenina, timina, guanina e citosina, são responsáveis pelas distinções biológicas entre os indivíduos. Essas informações genéticas são transmitidas de geração em geração no momento da concepção (BORGES-OSÓRIO, ROBINSON, WANYCE, 2013; SNUSTAD & GARDNER, 2013)

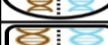
Na Tabela 1, estão detalhadas todas as variações das classes genotípicas, considerando as diferenças fenotípicas observadas em quatro gerações. O destaque é para a composição das combinações genéticas relacionadas tanto ao padrão genotípico normal quanto ao associado à fibrose cística, conforme ilustrado na Figura 5. Com base na análise da distribuição das classes genotípicas, identificou-se que 9 indivíduos (36,0%) apresentam o padrão normal homozigoto (FF), 13 indivíduos (52,0%) possuem o padrão normal heterozigoto (Ff) e 3 indivíduos (12,0%) são portadores do padrão homozigoto recessivo causador da fibrose cística (ff). Assim, a análise revelou a existência de três classes distintas de combinações genotípicas nos indivíduos estudados (FF, Ff e ff).

Tabela 1. Diagnóstico e categorização das variantes identificadas nos indivíduos (Figura 5), de acordo com a classe fenotípica (DNA).

Fenótipo	Sexo	Diagnostico	Genótipo	Classe genotípica	Indivíduos identificados
	♂	Normal	FF	Homozigoto dominante	II.1, II.3 III.1 IV.2
	♂	Fibrose cística	ff	Homozigoto recessivo	III.5 IV.6
	♂	Normal	Ff	Heterozigoto	I.1 II.4, II.6 III.9 IV.4, IV.7
	♀	Normal	FF	Homozigoto dominante	I.2 II.2, II.7 III.3 IV.1
	♀	Fibrose cística	ff	Homozigoto recessivo	III.6
	♀	Normal	Ff	Heterozigoto	II.5 III.2, III.4, III.7, III.8 IV.3, IV.5

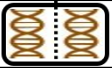
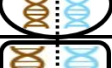
A Tabela 2 apresenta informações sobre a distribuição das classes genotípicas entre os familiares da primeira (I) e segunda (II) gerações. Observou-se que 5 indivíduos (55,5%) correspondiam ao padrão normal homozigoto (FF), enquanto 4 indivíduos (44,5%) pertenciam ao padrão normal heterozigoto (Ff). Dessa forma, foi possível identificar pessoas distribuídas em duas classes distintas de combinações genotípicas (FF e Ff).

Tabela 2. Resultado de genotipagem, associado a indivíduos da primeira (I) e segunda (II) gerações para inclusão do diagnóstico de padrões genéticos: normal homozigoto, normal heterozigoto e homozigoto causador da fibrose cística. Fonte: Os autores, 2021.

Geração	Indivíduo	Fenótipo	Genes alelos		Genótipo	Diagnóstico
I.	I.1		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	I.2		F	F	FF	Normal
II.	II.1		F	F	FF	Normal
	II.2		F	F	FF	Normal
	II.3		F	F	FF	Normal
	II.4		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	II.5		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	II.6		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	II.7		F	F	FF	Normal

Na Tabela 3, a análise da distribuição das classes genotípicas entre os familiares da terceira geração revelou que duas pessoas (22,2%) apresentavam o padrão homozigoto normal (FF), cinco pessoas (55,5%) o padrão heterozigoto normal (Ff) e duas pessoas (22,2%) o padrão homozigoto recessivo causador da fibrose cística (ff). Dessa forma, foi possível identificar indivíduos pertencentes a três diferentes combinações genotípicas: FF, Ff e ff.

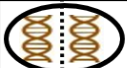
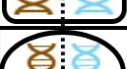
Tabela 3. Resultado de genotipagem, associado a indivíduos da terceira (III) geração para inclusão do diagnóstico de padrões genéticos: normal homozigoto, normal heterozigoto e homozigoto causador da fibrose cística. Fonte: Os autores, 2021.

Geração	Indivíduo	Fenótipo	Genes alelos		Genótipo	Diagnóstico
III.	III.1		F	F	FF	Normal
	III.2		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	III.3		F	F	FF	Normal
	III.4		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	III.5		f	f	ff	Doente portador da FC
	III.6		f	f	ff	Doente portador da FC
	III.7		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	III.8		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	III.9		F	f	Ff	Normal portador do gene FC

Na Tabela 4, ao examinar a distribuição das classes genotípicas entre os familiares da quarta geração, observou-se que duas pessoas (28,6%) apresentavam o padrão homozigoto normal (FF), quatro pessoas (57,1%) exibiam o padrão heterozigoto normal (Ff) e uma pessoa (14,3%) demonstrava o padrão homozigoto recessivo causador da fibrose cística (ff). Dessa forma, foi possível identificar indivíduos pertencentes a três diferentes classes genotípicas: FF, Ff e ff.

Tabela 4. Resultado de genotipagem, associado a indivíduos da terceira (IV) geração para inclusão do diagnóstico de padrões genéticos: normal homozigoto, normal heterozigoto e homozigoto causador da fibrose cística.

Fonte: Os autores, 2021.

Geração	Indivíduo	Fenótipo	Genes alelos		Genótipo	Diagnóstico
IV.	VI.1		F	F	FF	Normal
	VI.2		F	F	FF	Normal
	VI.3		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	VI.4		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	VI.5		F	f	Ff	Normal portador do gene FC
	VI.6		f	f	ff	Doente portador da FC
	VI.7		F	f	Ff	Normal portador do gene FC

A Tabela 5 apresenta informações sobre a frequência das combinações genotípicas, permitindo estimar o número de indivíduos pertencentes a cada categoria identificada. Cada indivíduo possui um par de alelos para cada gene, sendo que um é herdado de cada progenitor (como mostrado na Figura 1). Quando ambos os alelos são idênticos, o genótipo é classificado como homozigoto, indicando que os alelos determinam a mesma característica. Já no caso de os alelos serem diferentes, o genótipo é considerado heterozigoto. No estudo das variações genéticas das classes genotípicas ao longo de quatro gerações, com foco na relação entre as combinações genotípicas e os padrões normais ou associados à fibrose cística dentro de uma família, dois elementos são cruciais: as frequências absolutas e as relativas. Assim, ao analisar geneticamente a distribuição estimada de genótipos (FF, Ff e ff) nas quatro gerações, torna-se indispensável compreender duas dimensões: a proporção de cada classe fenotípica e genotípica nas diferentes gerações. Para isso, é necessário contabilizar o número total de indivíduos que apresentam cada fenótipo e genótipo em cada geração (I, II, III e IV), além de calcular as frequências relativas. Com base na análise do DNA dos indivíduos dessas quatro gerações, conforme ilustrado na Figura 1 e nas Tabelas 1 a 4, foi possível determinar a frequência absoluta dos genótipos: 9 indivíduos homozigotos dominantes (FF), representando 36,0% do total; 3 homozigotos recessivos (ff), correspondendo a 12,0%; e 13 heterozigotos (Ff), equivalentes a 52,0%.

Tabela 5. Frequências absolutas das classes fenotípicas e genótípicas observadas nos diferentes padrões (Normal ou fibrose cística) nos indivíduos integrantes das gerações da Figura 1.

Diagnóstico molecular e genético						
Fenótipos	Normal	Normal	Normal	Normal	Fibrose cística	Fibrose cística
Genótipos	FF	FF	Ff	Ff	ff	ff
Frequência absoluta	4	5	6	7	2	1
Frequência relativa	0,16	0,20	0,24	0,28	0,08	0,04
%	16,0	20,0	24,0	28,0	8,0	4,0
%	36,0		52,0		12,0	

Sendo a fibrose cística uma condição autossômica recessiva, um filho só desenvolverá a doença se herdar duas cópias do alelo mutante, uma de cada progenitor. Nos casos em que apenas um dos pais é heterozigoto, como nos casais II.6 x II.7 e III.1 x III.2, o filho não apresentará a doença. Contudo, existe uma probabilidade de 50% de ele ser um portador assintomático, caso herde o alelo alterado do pai ou da mãe que seja portador. Por outro lado, se o segundo progenitor não for portador, o risco de a criança manifestar a doença é praticamente inexistente, salvo a ocorrência de uma nova mutação, o que é extremamente raro.

Análise do perfil genético familiar relacionado ao gene CFTR considerando os princípios da dinâmica populacional de acordo com o modelo de Hardy-Weinberg.

Com base nos resultados das classes genótípicas dos 25 indivíduos analisados, foi possível, dentro do contexto teórico, calcular a frequência de portadores de fibrose cística e estimar a incidência dos genes (F e f) que influenciam tanto os padrões de fibrose cística quanto a normalidade dos indivíduos apresentados na Figura 1 e nas Tabelas 1 a 4.

No sistema genético responsável pela fibrose cística e pela condição de normalidade, os genes estão dispostos em pares, ou seja, existem em duplicidade. Além disso, uma das cópias de um gene pode ter maior predominância em relação à outra, que é considerada recessiva. Conforme demonstrado nas Tabelas 1 a 5, os indivíduos podem ser classificados como homozigotos, quando possuem duas cópias idênticas de um gene, ou como heterozigotos, quando apresentam cópias distintas. A partir da análise dos genótipos individuais, foi possível determinar a frequência relativa e percentual de cada gene. Este cálculo foi realizado contabilizando o número total de vezes que os alelos (F e f) foram identificados entre os indivíduos de quatro gerações e dividindo esse valor pelo total de cópias genéticas. Para isso, foi crucial conhecer os genótipos associados a cada gene (F e f). Assim, considerando que a frequência absoluta se refere à quantidade específica de ocorrências do alelo F ou f nos genótipos, sua determinação foi realizada simplesmente pela contagem direta das suas aparições.

A Tabela 6 apresenta as contagens absolutas, as proporções relativas e as porcentagens correspondentes a cada um dos dois alelos. O gene dominante (F) associa-se à normalidade, enquanto o gene recessivo (f) está ligado à fibrose cística. A contagem absoluta indica o total de vezes que determinado alelo foi observado na população estudada. A partir dessa contagem, calcula-se a proporção relativa dividindo o valor absoluto pelo número total de alelos no grupo analisado. Considerando que há um total de 50 genes, a proporção do alelo F é calculada dividindo 31 por 50, resultando em 0,62 ou 62,0%. Já para o alelo f, a proporção é obtida dividindo 19 por 50, obtendo-se 0,38 ou 38,0%. Dessa forma, a soma das proporções para ambos os alelos equivale a 1,0 ou 100%.

Tabela 6. Frequências absolutas e relativas dos genes alelos observados nos diferentes padrões (normal ou fibrose cística) dos indivíduos integrantes da Figura 1 e Tabelas 1 a 5.

Genes alelos (DNA)	Frequência absoluta (alelos)	Frequência relativa (alelos)	%
F = 	31	0,62	62,0%
f = 	19	0,38	38,0%
Total	50 alelos	1,00	100,0%

Para estimar os resultados apresentados, foi utilizado o equilíbrio de Hardy-Weinberg, mesmo reconhecendo que existem influências menores que podem indicar desvios nesse equilíbrio na população estudada. Por exemplo, famílias com uma criança afetada podem optar por não ter mais filhos ou buscar aconselhamento genético, incluindo a possibilidade de interrupção da gravidez caso o feto também apresente fibrose cística. Essa escolha pode levar a uma redução na incidência real da fibrose cística em comparação com o valor teórico calculado. Dessa forma, a taxa de reprodução seria levemente inferior neste grupo, resultando no nascimento de um número ligeiramente menor de indivíduos com a doença do que o previsto neste estudo teórico.

O estudo foi conduzido ao longo de quatro gerações de uma mesma família. Como todos os membros foram avaliados geneticamente quanto à mutação em questão, foi possível descrever frequências alélicas e genotípicas esperadas para as futuras gerações dessa família. Considerando-se o cenário onde os cruzamentos ocorrem de maneira aleatória e resultam em 100 descendentes, as proporções alélicas permanecerão constantes conforme o princípio de Hardy-Weinberg. A frequência do alelo F foi representada por p, enquanto a do alelo f por q.

Sabendo que a frequência do alelo f é de 38% (ou 0,38), conclui-se que a frequência do alelo F é de 62% (ou 0,62), já que $p + q = 1$. A frequência de heterozigotos é determinada por $F(fF) = 2pq$, o que resulta em $2 \times 0,62 \times 0,38 = 0,4712$ (47,12%). A frequência de homozigotos dominantes é calculada como $F(FF) = p^2$, ou seja, $(0,62)^2 = 0,3844$ (38,44%). Já a frequência dos homozigotos recessivos é dada por $F(ff) = q^2$, o que resulta em $(0,38)^2 = 0,1444$ (14,44%). Assim, considerando os genótipos esperados em uma população de 100 indivíduos nesse cenário familiar teórico, espera-se encontrar aproximadamente 47 indivíduos heterozigotos (Ff), 38 indivíduos homozigotos dominantes (FF) e 14 indivíduos homozigotos recessivos (ff).

No âmbito do aconselhamento genético reprodutivo, casais podem identificar se são portadores de doenças genéticas recessivas graves. A probabilidade de ambos serem portadores depende da frequência alélica na população em questão. No caso da fibrose cística, que ocorre em indivíduos homozigotos recessivos, a frequência estimada de portadores na população

brasileira para pessoas de ascendência europeia é de aproximadamente 1 em 25 indivíduos. Assim, a probabilidade de um casal não aparentado ser formado por dois portadores é de $(1/25)^2$ ou $1/625$. A chance de terem um filho afetado seria $1/4$ desse valor, ou seja, cerca de $1/2500$. Tais cálculos são realizados por profissionais da área de genética e demandam uma análise minuciosa para adequada interpretação e aconselhamento.

Orientação genética relacionada à probabilidade de descendência do casal IV.4 x IV.5

Durante o aconselhamento pré-natal, a probabilidade de o feto desenvolver fibrose cística, uma doença genética, é avaliada tendo como base o histórico familiar, a idade materna e os resultados de exames, como ultrassonografias e análises sanguíneas. Os testes não invasivos de DNA fetal (NIPT) podem fornecer estimativas ainda mais precisas. Cada característica genética, sejam normais ou relacionadas à fibrose cística, é determinada por um par de alelos que se separam durante a meiose para a formação dos gametas.

Nesse processo, apenas um alelo de cada par é enviado para cada gameta (FREIRE-MAIA, 1995; AMABIS; MARTHO, 2010; LINHARES; GEWANDSZNAFDER, 2010). A probabilidade de uma criança herdar o gene CFTR, associado à fibrose cística, pode ser calculada utilizando o método do quadro de Punnett. Os padrões de DNA associados às características (normal ou fibrose cística) são herdados geneticamente. Cada gene contém duas versões, conhecidas como alelos. Para representá-los, utiliza-se letras maiúsculas para os alelos dominantes ($F = \text{XXXX} = \text{normal}$) e minúsculas para os recessivos ($f = \text{xxxx} = \text{fibrose cística}$). Se o alelo dominante estiver presente, sua característica será expressa; por outro lado, a característica associada ao alelo recessivo só é manifesta na ausência do alelo dominante.

Dessa forma, o conhecimento dos mecanismos genéticos permite calcular as probabilidades de ocorrência de fenótipos ou genótipos nos descendentes, mas não possibilita prever com certeza absoluta os resultados. No caso da geração IV, analisou-se um cruzamento consanguíneo entre dois indivíduos normais, mas portadores do gene recessivo (IV.4 e IV.5), ambos heterozigotos (Ff). Com base nesse cruzamento, a probabilidade de o primeiro descendente herdar o alelo dominante ($F = \text{XXXX} = \text{normal}$) é de 75%.

A formação das células haploides ocorre durante a meiose. Nesse processo de divisão celular, as células diploides ($2n$) dão origem às células haploides (n), que possuem apenas um conjunto de cromossomos, representado pela letra n . Durante a meiose, os dois alelos se separam: no caso do indivíduo IV.4, ele produzirá espermatozoides contendo os alelos ($F = \text{XXXX} = \text{normal}$) e ($f = \text{xxxx} = \text{fibrose cística}$). Já a mulher produzirá óvulos com os mesmos alelos ($F = \text{XXXX} = \text{normal}$) e ($f = \text{xxxx} = \text{fibrose cística}$).

A Figura 6 apresenta um esquema ilustrativo do processo de formação dos gametas do genitor (IV.4), destacando as possíveis combinações de genes (DNA). A célula diploide é representada por um par de cromossomos, denominados cromossomos homólogos. O processo responsável pela formação dos gametas é a gametogênese, cujo evento genético mais relevante é a meiose. A meiose consiste em duas divisões celulares consecutivas, durante as quais ocorre apenas uma divisão cromossômica. Como resultado, o número de cromossomos é reduzido pela metade. Nesse processo, os cromossomos homólogos se separam e migram para células distintas. Durante a meiose, com a separação dos alelos para a formação dos gametas, o genitor (IV.4) produzirá 50% de espermatozoides com o alelo saudável e dominante ($F = \text{XXXX}$) e 50% com o alelo recessivo associado à fibrose cística ($f = \text{xxxx}$).

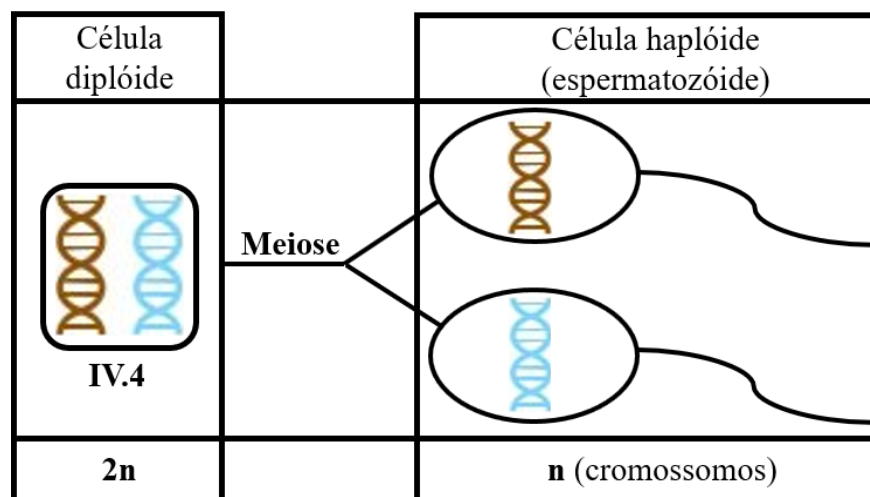


Figura 6. Descrição do estudo genético de produção de espermatozoides (n) a partir de célula diploide (2n).

A Figura 7 apresenta uma representação esquemática do processo de formação dos gametas da genitora (IV.5), destacando as possíveis combinações dos genes (DNA). Durante o processo de meiose, que resulta na formação dos gametas, ocorre a separação dos alelos. Nesse contexto, a genitora (IV.5) terá uma probabilidade de 50% de produzir óvulos com o alelo saudável e dominante (F = ) e 50% de gerar óvulos com o alelo recessivo associado à fibrose cística (f = )

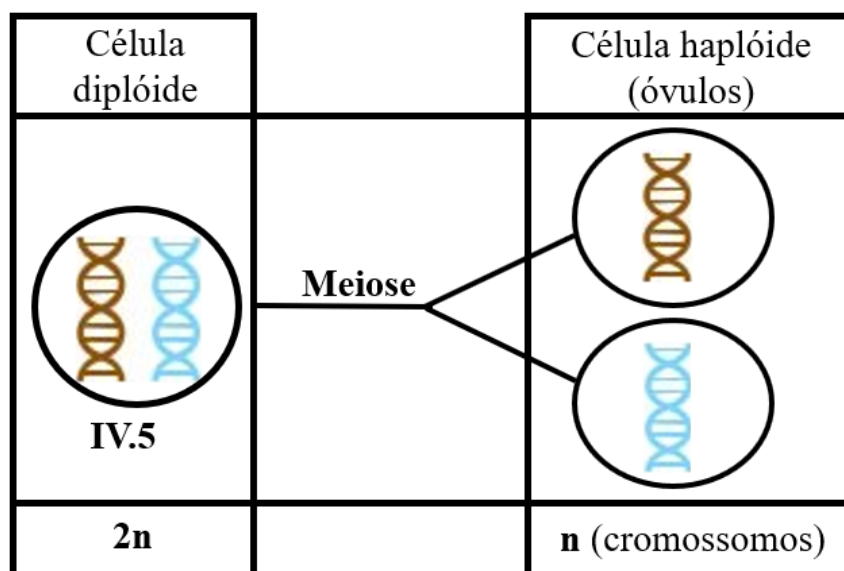


Figura 7. Descrição do estudo genético de produção de óvulos (n) a partir de célula diploide (2n).

Reordenamento dos genes que ocorre na reprodução sexual

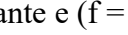
O rearranjo de genes que acontece durante a reprodução sexual é um processo fundamental para a diversidade genética. Esse fenômeno ocorre principalmente durante a

meiose, quando os cromossomos homólogos sofrem recombinação genética por meio do crossing-over. Nesse estágio, fragmentos de DNA são trocados entre pares de cromossomos, gerando novas combinações genéticas nos gametas. Além disso, a segregação aleatória dos cromossomos para as células-filhas também contribui para a variabilidade genética, resultando em indivíduos únicos na geração seguinte.

A recombinação genética permite uma descendência que combina as características genéticas dos progenitores, sendo por isso uma fonte de variabilidade genética ao favorecer diferentes combinações de genes.

Por meio do quadro de Punnett (Tabela 4), é possível determinar a probabilidade de ocorrência de genótipos e fenótipos específicos gerados a partir de um cruzamento. Esse quadro funciona como um diagrama no qual os gametas de um genitor são dispostos em uma linha e os do outro em uma coluna, permitindo que suas combinações sejam representadas nos espaços resultantes. Cada célula do quadro corresponde a um cruzamento potencial entre um óvulo e um espermatozoide, representando os possíveis descendentes. Ao utilizar essa ferramenta, é possível identificar com mais clareza os gametas fornecidos por cada genitor e o genótipo dos descendentes, facilitando a previsão da presença do gene CFTR nos indivíduos resultantes do cruzamento. No entanto, é fundamental lembrar que esse método só é aplicável quando o problema em questão segue os princípios estabelecidos pela primeira e segunda Leis de Mendel, pois a segregação independente dos genes é uma condição essencial nessas análises.

Para encontrar possíveis genótipos, foram localizadas as diferentes combinações de alelos (DNA): FF = , Ff =  ou ff = . Assim, podemos determinar a proporção genotípica contando o número de ocorrências de cada genótipo.

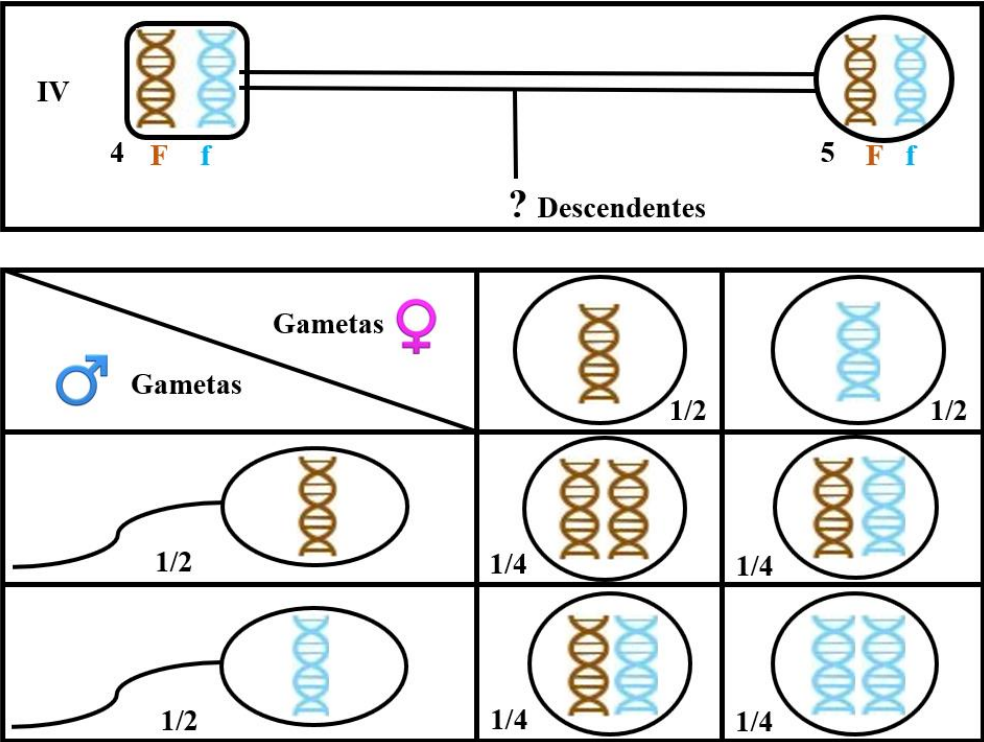
Com base nos possíveis genótipos, foram avaliados os fenótipos. Portanto, se o alelo (F = ) for dominante e (f = ) for recessivo:

- o genótipo FF será expresso pelo fenótipo ()
- o genótipo Ff será expresso pelo fenótipo (); e
- o genótipo ff será expresso pelo fenótipo ().

Dessa forma, um descendente que possui dois alelos diferentes em um mesmo locus gênico (um dominante e um recessivo, Ff) é considerado heterozigoto. Já o genótipo homozigoto refere-se à presença de dois alelos iguais no mesmo locus, que podem ser ambos normais ou apresentar a mesma mutação (FF ou ff).

A Tabela 7 ilustra as possíveis combinações de alelos e evidencia a proporção fenotípica esperada de 3 indivíduos com fenótipo dominante para cada 1 com fenótipo recessivo, conforme a produção de gametas apresentada nas Figuras 2 e 3, indicado pelo cruzamento entre os indivíduos IV.4 e IV.5. Apesar de ambos os genitores apresentarem fenótipos normais, seus genótipos indicam que são portadores de um alelo saudável dominante e de um alelo recessivo relacionado à fibrose cística. Com base nas probabilidades, espera-se que 75% da descendência seja composta por indivíduos saudáveis. Desses, 50% serão apenas portadores, pois herdarão um alelo recessivo, podendo assim transmitir o gene da doença para a geração seguinte. Por outro lado, espera-se que 25% da prole herdem dois alelos recessivos, manifestando a fibrose cística.

Tabela 7. Representação do cruzamento de indivíduos IV.4 x IV.5, ambos heterozigotos (Ff), estruturada através do Diagrama de Punnett.



Razão genotípica e razão fenotípica na descendência do casal IV.4 x IV.5.

O fenótipo refere-se à aparência, ou seja, às características visíveis de um organismo. Já o genótipo diz respeito às propriedades genéticas subjacentes, que nem sempre se manifestam externamente. A Tabela 8 apresenta as proporções genotípicas esperadas a partir do cruzamento entre os indivíduos IV.4 e IV.5: (FF : Ff : ff = 1 : 2 : 1), enquanto as proporções fenotípicas correspondentes são (3 : 1). Nesse cenário, como os homozigotos dominantes (1 FF) e os heterozigotos (2 Ff) compartilham o mesmo fenótipo, estima-se que 75,0% dos descendentes serão saudáveis e 25,0% manifestarão a fibrose cística. Assim, observa-se que as proporções genotípicas e fenotípicas diferem. Esses resultados são relevantes porque, sendo o alelo f recessivo, sua expressão é mascarada na presença de um alelo dominante F. Contudo, ele permanece no genótipo, podendo ser transmitido às próximas gerações.

Tabela 8. Descrição dos resultados de estudo genético por classes genotípicas e fenotípicas.

Resultado	Genótipo	Fenótipo
1	FF	
2	Ff	
1	ff	

Ao calcular a probabilidade, fazemos estimativas e inferências sobre os parâmetros desconhecidos de uma população, buscando atribuir um nível de confiança às possíveis ocorrências de eventos. Isso ocorre porque os resultados de muitos experimentos não podem ser determinados previamente. Nesse contexto, a probabilidade é definida como uma medida da chance de algo acontecer. O valor calculado varia entre 0 e 1, sendo que quanto mais próximo de 1 ele estiver, maior será a certeza de que o evento ocorrerá. Desse modo, a teoria das probabilidades permite elaborar modelos matemáticos que explicam diversos fenômenos coletivos e auxiliam na formulação de estratégias para a tomada de decisões (SILVA et al., 2008). Interpretar os resultados de eventos potenciais relacionados à descendência do casal IV.4 x IV.5 significa reconhecer que a vida não opera segundo verdades absolutas, mas sim dentro de um espectro de possibilidades. Ao compreender a forma de medir e interpretar essas possibilidades, torna-se possível avaliar riscos, identificar oportunidades e tomar decisões com maior confiança e clareza. Em essência, a probabilidade nos ajuda a quantificar a incerteza. Segundo Gardner & Snustad (1986); Suzuki, Griffiths, Miller (2002); Ringo (2005); Beiguelman (2008); Amabis & Martho (2006; 2010); Linhares & Gewandszajder (2010); Griffiths et al. (2016); Medeiros, Alves e Kimura (2026), o entendimento dos mecanismos genéticos permite prever as probabilidades associadas aos fenótipos ou genótipos das gerações futuras. No entanto, mesmo com essas ferramentas, não é possível obter conhecimento absoluto sobre tudo o que poderia ocorrer, já que estamos sempre lidando com cenários probabilísticos, e não certezas inquestionáveis.

O cálculo da probabilidade baseia-se na razão entre o número de casos favoráveis ao evento e o total de casos possíveis. Assim, utilizando os resultados apresentados no Diagrama de Punnett (Tabela 7), que demonstra o cruzamento entre os indivíduos IV.4 e IV.5, ambos heterozigotos (Ff), foram realizados cálculos para determinar o risco de a prole herdar a alteração genética relacionada à fibrose cística. Nessa análise, a probabilidade do primeiro descendente ser Ff é de $1/2$. Caso o primeiro seja Ff, o segundo descendente terá chances de ser Ff ($1/2$), FF ($1/4$) ou ff ($1/4$). De maneira semelhante, conforme os princípios da segregação mendeliana, se o casal tiver quatro descendentes, estes podem apresentar qualquer combinação dos genótipos possíveis: todos podem ser FF, todos Ff, todos ff, ou ainda uma combinação variada entre eles. Entretanto, a combinação mais provável seria que dois dos descendentes fossem Ff, um fosse FF e o outro ff. Ainda assim, é importante ressaltar que todas as combinações possíveis podem ocorrer, embora com probabilidades diferentes. Devido à relação de dominância entre os alelos desse gene, espera-se que cerca de 75% da prole (ou $3/4$) exiba o caráter dominante, ou seja, apresente um fenótipo normal, pois tanto os organismos homozigotos dominantes (FF) quanto os heterozigotos (Ff) possuem o mesmo fenótipo dominante. Em contrapartida, aproximadamente 25% (ou $1/4$) dos descendentes seriam afetados pela condição recessiva (fibrose cística), correspondendo aos homozigotos recessivos (ff). Para avaliar probabilidades específicas, como no caso de se obter quatro descendentes consecutivos com o fenótipo normal (normal, normal, normal, normal), seria necessário calcular a probabilidade individual de cada evento e multiplicá-las. Como a probabilidade de cada descendente apresentar o fenótipo dominante é $3/4$, a probabilidade conjunta desse evento específico seria dada por $(3/4) \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4)$, resultando em um valor total de $81/256$. Desse modo, mesmo sendo uma combinação possível, ela não é a única alternativa viável.

Os eventos "1º normal", "2º normal", "3º normal", "4º normal" são considerados independentes. Nesse contexto, a Tabela 9 apresenta um subconjunto do espaço amostral com 64 casos favoráveis ao evento. O conjunto completo de todos os possíveis resultados dessa situação é composto por 256 elementos. Assim, a probabilidade do casal IV.4 x IV.5 gerar uma prole de quatro descendentes com a sequência específica de fenótipos: "1º normal", "2º normal", "3º normal" e "4º normal" é calculada como $64/256$, o que equivale a 0,25 em valor decimal.

Quando expressa em porcentagem, essa probabilidade corresponde a aproximadamente 25,0%. Portanto, com base nesses dados, há uma chance de 64 em 256 para que os quatro descendentes do casal apresentem essa sequência fenotípica. Em outras palavras, a probabilidade esperada, convertida para porcentagem, é de 25,0%.

Tabela 9. Possibilidades de combinações para gerar 4 descendentes supondo-se a seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º normal, 3º normal, 4º normal.

Probabilidades do casal IV.4 x IV.5 gerar 4 descendentes:
Na seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º normal, 3º normal, 4º normal
1º normal (3/4) x 2º normal (3/4) x 3º normal (3/4) x 4º normal (3/4) = Probabilidade = (3/4) x (3/4) x (3/4) x (3/4) = 64/256 = 25,0%.

Na segunda simulação, deseja-se calcular a probabilidade de o casal IV.4 x IV.5 produzir uma prole com quatro descendentes que apresentem a seguinte sequência de fenótipos: 1º com fibrose cística, 2º com fibrose cística, 3º com fibrose cística e 4º com fibrose cística. De acordo com a Tabela 10, o subconjunto do espaço amostral favorável ao evento mencionado contém apenas uma ocorrência. O conjunto completo, que representa todos os possíveis resultados para essa situação, é formado por 256 casos. Portanto, a probabilidade esperada desse casal gerar exatamente essa sequência de fenótipos entre os descendentes é 1/256, o que equivale a aproximadamente 0,0039. Multiplicando por 100 para converter em porcentagem, obtém-se um valor de aproximadamente 0,39%. Isso significa que a chance de os quatro descendentes nascerem exatamente nesta configuração de fenótipos é de 1 em 256. Em termos decimais, essa probabilidade é 0,0039, e ao ser expressa como porcentagem, corresponde a 0,39%. Assim, a probabilidade de ocorrer essa combinação exata é de apenas 0,39%.

Tabela 10. Possibilidades de combinações para gerar 4 descendentes supondo-se a seguinte sequência de fenótipos: 1º fibrose cística, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística.

Probabilidades do casal IV.4 x IV.5 gerar 4 descendentes:
Na seguinte sequência de fenótipos: 1º fibrose cística, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística
1º fibrose cística (1/4) x 2º fibrose cística (1/4) x 3º fibrose cística (1/4) x 4º fibrose cística (1/4) = Probabilidade = (1/4) x (1/4) x (1/4) x (1/4) = 1/256 = 0,39%.

Na terceira simulação, queremos calcular a probabilidade de um casal (IV.4 x IV.5) gerar uma prole de quatro descendentes com fenótipos na seguinte ordem: o 1º normal, o 2º normal, o 3º normal e o 4º com fibrose cística. A Tabela 11 apresenta um subconjunto do espaço amostral com 27 casos favoráveis a esse evento. O número total de resultados possíveis nessa situação é 256. Dessa forma, a probabilidade esperada para esse evento é dada pela razão entre os casos favoráveis e o total de possibilidades: 27/256, que equivale a aproximadamente 0,1055. Expressa em porcentagem, isso corresponde a cerca de 10,55%. Portanto, há uma chance de 27 em 256 de os quatro descendentes nascerem exatamente nessa sequência fenotípica. Em termos decimais, a probabilidade é 0,1055, e ao ser convertida para porcentagem (multiplicando por 100), temos 10,55%. Conclui-se que a probabilidade do casal IV.4 x IV.5 gerar uma prole de quatro descendentes com essa configuração específica de fenótipos é de 10,55%.

Tabela 11. Possibilidades de combinações para gerar 4 descendentes supondo-se a seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º normal, 3º normal, 4º fibrose cística.

Probabilidades do casal IV.4 x IV.5 gerar 4 descendentes:
Na seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º normal, 3º normal, 4º fibrose cística
1º normal (3/4) x 2º normal (3/4) x 3º normal (3/4) x 4º fibrose cística (1/4) =
Probabilidade = (3/4) x (3/4) x (3/4) x (1/4) = 27/256 = 10,55,0%.

Na quarta simulação, se desejamos entender a chance de produzir um grupo de quatro descendentes (casal IV.4 x IV.5) com a seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística. A Tabela 12 apresenta um subconjunto do espaço de resultados que inclui 3 casos favoráveis ao evento. O total que representa todas as possibilidades de resultados que podem ocorrer nessa situação específica é 256.

Assim, a probabilidade prevista do casal IV.4 x IV.5 gerar quatro descendentes seguindo a ordem dos fenótipos: 1º normal, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística é: 3/256 ou 0,0117. Em termos percentuais, isso equivale a aproximadamente 1,17%. Isto indica que existe uma proporção de 3 em 256 de que os 4 descendentes venham a apresentar essa sequência fenotípica. Em forma decimal, essa probabilidade é 0,0117. Para a conversão em porcentagem, multiplicamos por 100, resultando em 1,17%. Portanto, a chance do casal IV.4 x IV.5 gerar quatro descendentes na ordem fenotípica: 1º normal, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística é de 1,17%.

Tabela 12. Possibilidades de combinações para gerar 4 descendentes supondo-se a seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística.

Probabilidades do casal IV.4 x IV.5 gerar 4 descendentes:
Na seguinte sequência de fenótipos: 1º normal, 2º fibrose cística, 3º fibrose cística, 4º fibrose cística
1º normal (3/4) x 2º fibrose cística (1/4) x 3º fibrose cística (1/4) x 4º fibrose cística (1/4) = 3/256 = 1,9%.
Probabilidade = (3/4) x (1/4) x (1/4) x (1/4) = 3/256 = 1,17%.

Na quinta simulação, o propósito é avaliar a probabilidade de que o casal IV.4 e IV.5 produza quatro descendentes, dos quais um apresenta fenótipo normal e três têm fibrose cística, sem levar em conta a sequência dos fenótipos. Para isso, foram enumeradas todas as combinações possíveis e contados os casos onde há exatamente um descendente com fenótipo normal e três com fibrose cística. Cada disposição desse tipo representa uma combinação, resultando em quatro combinações possíveis. A Tabela 13 ilustra o subconjunto do espaço amostral correspondente a 12 casos favoráveis ao evento. O total de resultados possíveis para esta situação específica é 256. Com essa informação, a probabilidade prevista do casal IV.4 e IV.5 ter uma prole com as características mencionadas é calculada da seguinte maneira: 12 casos favoráveis dividido por 256 casos totais, resultando em 0,047, ou cerca de 4,7%. Isso sugere que a chance de ocorrer tal distribuição fenotípica entre os descendentes é de 12 em 256. Em termos decimais, a probabilidade é 0,047, e ao multiplicá-la por 100 para obter a porcentagem, obtemos 4,7%. Portanto, conclui-se que a probabilidade de o casal gerar quatro filhos, com um

apresentando fenótipo normal e três com fibrose cística (independentemente da ordem), é de 4,7%.

Tabela 13. Possibilidades de combinações para gerar 4 descendentes não importando a sequência de fenótipos, sendo, um normal e três com fibrose cística.

Probabilidades do casal IV.4 x IV.5 gerar 4 descendentes:
Com os seguintes fenótipos: Um normal e três com fibrose cística não importando a ordem dos nascimentos
Dessa forma, todas as alternativas abaixo podem ocorrer ao mesmo tempo:
normal , fibrose cística, fibrose cística, fibrose cística ----- $\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = 3/256$ fibrose cística, normal , fibrose cística, fibrose cística ----- $\frac{1}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = 3/256$ fibrose cística, fibrose cística, normal , fibrose cística ----- $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = 3/256$ fibrose cística, fibrose cística, fibrose cística, normal ----- $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = 3/256$
Portanto, as probabilidade devem ser somadas: $3/256 + 3/256 + 3/256 + 3/256 =$ ou seja: $4 \times 3/256 = 12/256 = 0,047 = 4,7\%$

Na sexta simulação, buscamos determinar a probabilidade de um par (IV.4 x IV.5) produzir quatro descendentes, dos quais três possuem fenótipos normais e um tem fibrose cística, sem considerar a sequência em que os fenótipos surgem. Segundo a Tabela 13, há 108 casos favoráveis a essa situação no espaço amostral. Por sua vez, o total de resultados possíveis, levando em conta todas as combinações nesta circunstância, é de 256. Com esses dados, a probabilidade esperada para o evento é calculada pela razão entre os casos favoráveis e o total de casos possíveis: $108/256 = 0,4218$. Quando expressamos esse resultado em porcentagem, obtemos cerca de 42,18%. Isso indica que a probabilidade de os quatro descendentes apresentarem esse padrão de fenótipos é de 108 em 256. Em termos decimais, a probabilidade é 0,4218 e, ao convertê-la para porcentagem (multiplicando por 100), chegamos a 42,18%. Assim, a possibilidade de que o casal IV.4 x IV.5 tenha quatro descendentes, sendo três com fenótipos normais e um com fibrose cística, independentemente da ordem, é de 42,18%.

Tabela 13. Possibilidades de combinações para gerar 4 descendentes não importando a sequência de fenótipos, sendo, três normais e um com fibrose cística.

Probabilidades do casal IV.4 x IV.5 gerar 4 descendentes:
Com os seguintes fenótipos: Um normal e três com fibrose cística não importando a ordem dos nascimentos
Dessa forma, todas as alternativas abaixo podem ocorrer ao mesmo tempo:
normal, normal, normal, fibrose cística ----- $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = 27/256$ normal, normal, fibrose cística, normal ----- $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = 27/256$ normal, fibrose cística, normal, normal ----- $\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = 27/256$ fibrose cística, normal, normal, normal ----- $\frac{1}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = 27/256$
Portanto, as probabilidade devem ser somadas: $27/256 + 27/256 + 27/256 + 27/256 =$ ou seja: $4 \times 27/256 = 108/256 = 0,4218 = 42,18\%$

A fibrose cística é uma condição genética incomum, herdada, autossômica recessiva e progressiva, que surge por mutações no cromossomo 7q31.2. Essas mutações afetam a produção do gene CFTR (Regulador de Fibrose Cística da Membrana), resultando em um desbalanceamento nas concentrações de cloro e sódio nas células que produzem secreções corporais, como o muco e o suor. Esse desajuste causa a formação de um muco mais espesso, levando a disfunções em vários órgãos, incluindo pulmões, pâncreas, fígado, intestinos e o sistema reprodutivo. De acordo com a CFF (2020), a fibrose cística impacta mais de 70 mil indivíduos globalmente. No Brasil, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC, 2020) aponta que há cerca de 6.112 pessoas diagnosticadas com essa doença, com uma prevalência estimada entre 1:7.500 a 1:15.000 para cada nascimento (ATHANAZIO et al., 2017). Além disso, estima-se que no país cerca de 73,56% dos afetados por essa condição tenham menos de 18 anos (GBEFC, 2021).

Levando em conta os dados fornecidos sobre a genética da fibrose cística e as taxas estimadas de homozigose e heterozigose relacionadas à mutação F508del, é essencial ressaltar a necessidade de uma triagem inicial direcionada para essa mutação em indivíduos com histórico clínico indicativo ou com diagnóstico já confirmado. Adicionalmente, é fundamental apontar que a frequência e a dispersão das mutações no gene CFTR variam de acordo com a origem étnica dos pacientes afetados pela fibrose cística.

A população do Brasil, devido à sua considerável diversidade genética, mostra uma notável variabilidade nos alelos do gene CFTR, com diferenças nas taxas de mutações entre as diferentes regiões. Por exemplo, a alteração p.Phe508del apresenta uma taxa que oscila entre 45,5% e 50% nos estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais. Em contraste, os estados do Rio de Janeiro e Pará exibem taxas mais baixas, sendo 28,4% e 22,7%, respectivamente, (FAUCZ et al., 2010). Em um estudo realizado pelos autores Streit et al., (2003), a mutação p.Phe508del foi encontrada em 48,7% dos alelos investigados. Outras pesquisas em diversas áreas do Brasil corroboram essa variabilidade alélica e enfatizam a importância de investigações regionais para o mapeamento do perfil mutacional específico (BERNARDINO et al., 2000; PERONE et al., 2010).

A identificação de casos de fibrose cística dentro da sociedade também abrange a análise de alterações no gene CFTR em indivíduos que não possuem antecedentes familiares da patologia (CULLING & OGLE 2010). Iniciativas focadas na triagem genética estão se tornando

mais frequentes, especialmente entre casais que estão esperando um filho ou que estão recebendo aconselhamento antes da concepção.

Esses programas têm como objetivo identificar casais que apresentam risco de ter filhos com formas severas da doença, proporcionando opções de reprodução e diagnósticos pré-natais. Segundo as orientações da ACOG (2011), a taxa de indivíduos com mutações ligadas à fibrose cística difere significativamente conforme a origem étnica. No contexto da população dos Estados Unidos, por exemplo, a taxa de portadores é de aproximadamente 1 em 25 entre brancos não hispânicos, 1 em 58 entre hispânicos, 1 em 61 entre afro-americanos e 1 em 94 entre americanos de ascendência asiática. Também é aconselhável a utilização de um painel que identifique as 23 mutações mais prevalentes na população norte-americana. A eficácia desse painel muda de acordo com o grupo étnico: ele atinge uma taxa de detecção de 94% em judeus Ashkenazi, 88% em brancos não hispânicos, 72% em hispânicos, 64% em afro-americanos e 49% em americanos de origem asiática.

O aconselhamento genético refere-se a um processo comunicativo que visa abordar questões ligadas à presença ou ao risco de uma condição genética em uma família, conforme descrito nas Tabelas 6 a 11. O seu propósito principal é proporcionar apoio e educação, auxiliando tanto o indivíduo quanto seus parentes a entenderem o diagnóstico, a influência da genética na manifestação da enfermidade e as possíveis alternativas de reprodução existentes. Essa abordagem é idealmente recomendada para pessoas que receberam um diagnóstico de fibrose cística e seus familiares, sendo conduzida por uma equipe multidisciplinar treinada, que deve incluir um geneticista clínico, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (2014) e do Diário Oficial da União (2014). As Tabelas 5 a 11 exemplificam a distribuição dos genótipos e fenótipos na geração F2 resultante do cruzamento entre o casal identificado pelos números (IV.4 x IV.5), heterozigotos (Ff x Ff), ressaltando as proporções esperadas para uma prole de quatro filhos. Notou-se que todos os eventos analisados consistem em representações de possibilidades independentes, cada uma com um número definido de possibilidades de risco das opções reprodutivas para desenvolvimento de fibrose cística.

Segundo os autores Resta et al. (2006); Pereira et al. (2011) o aconselhamento genético é definido como o processo de auxiliar indivíduos a compreenderem e se ajustarem às consequências médicas, psicológicas e familiares relacionadas à contribuição genética para o desenvolvimento de uma doença. Esse processo inclui diversas etapas, como a análise da história familiar e médica para avaliar o risco de ocorrência ou recorrência da enfermidade, a educação sobre hereditariedade, testes genéticos, manejo clínico, estratégias de prevenção, recursos disponíveis e avanços nas pesquisas. Além disso, o aconselhamento visa promover escolhas informadas e facilitar a adaptação emocional ao risco pessoal ou à condição identificada. De maneira geral, as etapas do processo envolvem a confirmação do diagnóstico, estimativa do risco de recorrência, fornecimento de informações detalhadas sobre a doença e suporte na aceitação do diagnóstico. Também abrange, quando aplicável, a disponibilização de tratamento e a apresentação de opções preventivas, como o diagnóstico pré-natal e pré-implantacional.

Conforme Harper (2000), a primeira etapa no aconselhamento genético consiste na confirmação do diagnóstico no indivíduo afetado. No caso da fibrose cística (FC), o diagnóstico conclusivo é estabelecido com base nas manifestações clínicas características e na elevação dos níveis de eletrólitos, como cloro e sódio, no suor. Adicionalmente, segundo O'Sullivan & Freedman (2009), a suspeita diagnóstica pode surgir precocemente por meio de triagens neonatais alteradas, muitas vezes antes mesmo do aparecimento dos sintomas.

A fibrose cística segue um padrão de herança autossômico recessivo. Isso significa que, para manifestar a doença, o indivíduo afetado precisa ter mutações em ambos os alelos do gene associado à condição. Assim, os pais de uma pessoa afetada são necessariamente portadores (heterozigotos), o que implica um risco de 25% de recorrência da doença em cada nova gestação

(veja a Figura 1 e a Tabela 4). Os indivíduos com fibrose cística podem apresentar a mesma mutação em ambos os alelos (homozigoto para essa mutação) ou mutações diferentes em cada alelo (heterozigoto composto). Já as pessoas saudáveis que possuem mutação em apenas um dos alelos são referidas como heterozigotas (conforme ilustrado na Figura 1 e nas Tabelas 1 a 4). De acordo com Welsh et al. (2001), o risco de que uma pessoa com fibrose cística tenha filhos afetados está diretamente relacionado ao status genético do parceiro: caso o parceiro seja portador do gene, o risco é de 50%. A prevalência de portadores do gene da fibrose cística varia conforme a origem étnica. Em populações de ascendência caucasiana, a frequência estimada de heterozigotos é de aproximadamente 1 para cada 25 a 30 indivíduos, segundo o ACOG (2011). Entre os principais desafios para o aconselhamento genético na fibrose cística estão os casos em que o diagnóstico clínico não é conclusivo ou as situações nas quais não se consegue identificar a mutação causadora da doença. Nessas circunstâncias, torna-se inviável não apenas rastrear outros portadores na família, mas também oferecer opções como diagnóstico pré-natal (DPN) e diagnóstico genético pré-implantacional (DPI).

Outro ponto relevante é que indivíduos com fibrose cística demandam acompanhamento médico contínuo desde a infância, devido às possíveis complicações associadas ao seu desenvolvimento. Tanto crianças quanto adultos com essa condição necessitam de cuidados especializados e abordagem multidisciplinar para prevenir e tratar problemas que podem afetar não apenas os pulmões, mas também outros órgãos, como o sistema digestivo, pâncreas, fígado, intestino delgado, vesícula biliar, órgãos reprodutivos e glândulas sudoríparas. Um cuidado precoce e personalizado é essencial para promover qualidade de vida e um desenvolvimento adequado. Portanto, é indispensável ir além das análises clínicas e das estatísticas populacionais, ampliando o olhar para os aspectos mais humanos dessa condição. Isso inclui compreender as trajetórias de diagnóstico e tratamento, a luta por acesso à saúde, bem como os fatores culturais, socioambientais e econômicos que moldam a experiência de vida dessas pessoas no contexto social.

Nesse sentido, ainda que a fibrose cística seja uma enfermidade rara, sua pesquisa é crucial para viabilizar um acompanhamento efetivo e um tratamento mais eficiente. Tais esforços permitem identificar precocemente possíveis complicações relacionadas ao funcionamento dos pulmões, do pâncreas, do fígado, do intestino e do sistema reprodutivo, favorecendo intervenções apropriadas e contribuindo significativamente para o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

Após analisar as classes genéticas dos integrantes do grupo, contemplando as gerações I, II, III e IV, foi possível determinar que a fibrose cística é uma doença de herança recessiva autossômica. Isso indica que, para que homens e mulheres apresentem essa condição, é necessário que ambos recebam a mutação genética em seus dois alelos para serem diagnosticados. Quando ambos os pais são portadores da mutação, a probabilidade de um filho nascer com fibrose cística é de 1 em 4, correspondente a 25%. A chance de uma pessoa afetada pela fibrose cística ter filhos que também sejam afetados depende do genótipo do parceiro; se este for heterozigoto, a probabilidade aumenta para 50%. Considerando a complexidade dos dados genéticos relacionados à fibrose cística e as novas opções de reprodução disponíveis, é fundamental que o aconselhamento genético esteja ao alcance tanto do paciente quanto de seus familiares.

Assim, quando um casal possui a mutação em heterozigose, existe uma chance de 50% de que transmitam o gene recessivo para seus filhos, além de uma probabilidade de 25% de que a criança venha a desenvolver a doença. Nesse contexto, um indivíduo homozigoto com o alelo

normal carrega dois alelos normais (FF), enquanto aquele que é homozigoto para o alelo mutante possui dois alelos mutantes (ff) em razão da mutação. Por outro lado, uma pessoa heterozigota, que possui um alelo normal e um alelo mutante, manifestará um gene dominante associado ao alelo alterado, assim como um gene recessivo (Ff). Portanto, é o gene dominante que é herdado dos pais que define a condição normal, enquanto a homozigose recessiva nos descendentes resulta na manifestação da fibrose cística.

Considerando a intrincada natureza das informações genéticas relacionadas à fibrose cística e as recentes alternativas reprodutivas que estão emergindo, é essencial que o suporte em aconselhamento genético seja acessível ao paciente e a seus familiares.

.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):1028-31.
- ALBERTS, B; JOHNSON, A; LEWIS, J; RAFF, M; ROBERTS, K; WALTER P. *Biologia Molecular da Célula*, 5ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2010.
- ALVAREZ, A. E. et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *Jornal de Pediatria*, Campinas, n. 80, p.371-380, 2004.
- AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. *Biologia: Biologia das Populações*. 3. ed. v. 3. São Paulo: Moderna, 2010.
- ANGYAL, D.; BIJVELDS, M. J. C.; BRUNO, M. J.; PEPPELENBOSCH, M.P.; JONGE, H.R.D. Bicarbonate Transport in Cystic Fibrosis and Pancreatitis. *Cells*, Basel, v.11, n.1, p. 1-18, 2021.
- ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.
- BATTESTIN, B. et al. Relato de caso: Diagnóstico e manejo de paciente com Fibrose Cística em apresentação clássica. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, v. 5, n. 1, 2016.
- BEIGUELMAN, B. *Genética de populações humanas*. Ribeirão Preto: SBG, 2008. 235p.
- BERNARDINO, A. L.; FERRI, A.; PASSOS-BUENO, M. R.; KIM, C. E.; NAKAIE, C. M.; GOMES, C. E.; DAMACENO, N.; ZATZ, M. Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. *Genet Test.* 2000;4(1): 69-74.
- BIAZOTTI, Maria Cristina Santoro et al. Diagnóstico genético pré-implantacional na fibrose cística: relato de caso. *Einstein*, São Paulo, v. 13, n. 1, p.110-113, 2015.
- BOBADILLA, J. L.; MACEK JR., M.; FINE, J. P.; FARRELL, P. M. Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations. Correlation With Incidence Data and Application to Screening. *Hum Mut.* 2002; 19:575-606.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. *Genética Humana*. Editora Artmed, edição 3, pág. 1-784, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- BRASIL. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentiv. Diário Of da União. 2014.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fibrose Cística. Programa Nacional de Triagem Neonatal, junho de 2017. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/fibrose-cistica-fc>.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes: Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), nº217, pág 1-29, 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Fibrose cística. Biblioteca Virtual em Saúde, 17 abr. 2018. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2675-fibrose-cistica>.

BRASIL, Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva. Recomendação Brasileira de Fisioterapia na Fibrose Cística: um Guia das Boas Práticas Clínicas. [s. l]. ASSOBRAFIR Ciencia. vol 10, supl(1), pág 1-118, 2019. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/rebrafis/article/view/36629/25358>.

COONEY, A. L.; MCCRAY, P. B. J.; SINN, P. L. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. Genes, Basel, v.9, n.11, p.1-23, 2018.

CULLING, B. ; OGLE, R. Genetic counselling issues in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2010;11(2): 75-9.

FAUCZ, F. R.; SOUZA, D. A. S.; OLANDOSKI, M.; RASKIN, S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. J Hum Genet. 2010;55:71-6.

FREIRE-MAIA, N. Gregor Mendel: vida e obra. São Paulo: T. A. Queiroz, 1995.

GARDNER, E. J.; SNUSTAD, D. P. Genética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.

GBEFC. website. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/site/index.php>> Acesso em: 20 maio 2021.

GBEFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018. p. 1-68, 2021. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf>.

GBEFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2020. p. 156, 2022. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf>.

GENTZSCH, M.; MALL, M. A. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. **Chest**, Glenview, v.154, n.2, p.383-393, 2018.

GOMIDE, Liana Barbaresco et al. Atuação da fisioterapia respiratória em pacientes com fibrose cística: uma revisão da literatura. Arquivos de Ciências da Saúde, Ribeirão Preto, v. 4, n. 14, p.227-233, 2007.

GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL, Secretaria de Estado de Saúde. Linha de Cuidado de Saúde para o paciente com Fibrose Cística. Brasília. Pág 1 - 21, 2018. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/19.Linha-de-Cuidado-de-Saude-para-o-paciente-com-Fibrose-Cistica.pdf>.

GRIFFITH, A. J. F.; MAYER-SMITHIES, J. Understanding genetics: strategies for teachers and learners in universities and high schools. New York: WH freeman and Company, 2000.

GRIFFITHS, A. J. F., WESSLER, S. R., LEWONTIN, R. C., GELBART, W. M., SUZUKI, D. T., & MILLER, J. H. Introduction to genetic analysis. (8th ed.). New York, NY: W.H Feeman. (2005).

GRIFFITHS, A. J. F., WESSLER, S. R., LEWONTIN, R. C., & CARROLL, S. B. Introdução à genética. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan. (2013).

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R.; LEWONTIN, R. C.; CARROLL, S. B. Introdução à Genética. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, (2016).

HANSENS, L.S.; DUCHATEAU, J.; CASIMIR, G. J. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells.*, Basel, v.10, n.11, p. 1-15, 2021. PubMed PMID: 34831067.

HARDY G. H. Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 28:49-50. 1908.

HARPER, P. Practical Genetic Counselling. 5th edition. Ed. Butterworth-Heinemann, Cambridge, 2000.

LEE, A. J.; CHO, A.; HUANG, E. N.; XU, Y.; QUACH, H.; HU, J.; WONG, A. P. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med*, Londres, v.19, n.1, p. 1-15, 2021.

LEWIS, B. W.; PATIAL, S.; SAINI, Y. Immunopathology of Airway Surface Liquid Dehydration Disease. *J. Immunol Res*, Londres, v. 2019, p. 1-12, 2019.

LINHARES, S.; GEWANDSZNAFDER, F. Biologia hoje. 2.ed. v. 3. São Paulo: Ática, 2010.

LOPES, S.; ROSSO, S. Bio. 3. ed. v. 2. São Paulo: Saraiva, (2010).

LOPES, S.; ROSSO, S. Biologia – volume 3. 3 ed. São Paulo: Saraiva, 2016.

LÓPEZ-VALDEZ, J. A.; AGUILAR-ALONSO, L. A.; GÁNDARA-QUEZADA, V.; RUIZ-RICO, G. E.; ÁVILA-SOLEDAD, J. M.; REYES, A. A.; PEDROZA-JIMÉNEZ, F. D. Cystic fibrosis: current concepts. *Permanyer*, Barcelona, v.78, n.6, p.584-596, 2021.

MALL, M. A.; MAYER-HAMBLETT, N.; ROWE, S. M. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020.

MARTIN, S. L. et al. Ion channels as targets to treat cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 17, n. 2, p. S22-S27, 2018.

MICHELS, M. S. Avaliação de Variantes Genéticas no Gene Regulador da Condutância Transmembrânica da Fibrose Cística (CFTR) Através de Preditores Computacionais (In Silico). 2017. Dissertação (Mestre em Genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2017.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. O uso de representações didáticas como suporte a aprendizagem de probabilidades aplicadas ao estudo da genética no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT. *Revista Biodiversidade* - v.21, n.2, 2022 - pág. 83 – 109.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. Aplicação prática do diagrama da árvore de possibilidades para definir as combinações genotípicas, considerando as tonalidades da íris do olho humano entre gerações familiares. *Revista Biodiversidade* - v.25, n.1, 2026 - pág. 169 – 192.

MORRISON, C. B.; MARKOVETZ, M. R.; EHRE, C. Mucus, mucins, and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, Hoboken, v.54, n.3, p. 84-96, 2019.

NUSSBAUM, R. L.; WILLARD, H. F.; MCINNIS, R. R. *Genética Médica*. [s. l]. Editora. Guanabara Koogan, edição 6, p. 1-460, 2002.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNIS, R. R.; WILLARD, H. F. *Genética Médica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

PESSOA, I. L. et al. Fibrose Cística: Aspectos Genéticos, Clínicos e Diagnósticos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v.11, n.4. 2015.

O'SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891-904. Epub 2009 May 4.

PEPERMANS, X.; MELLADO, S.; CHIALINA, S.; WAGENER, M.; GALLARDO, L.; LANDE, H. Identification and frequencies of cystic fibrosis mutations in central Argentina. *Clin Biochem*. 2016;49(1-2):154-60.

PERONE, C.; MEDEIROS, G. S.; del CASTILLO, D. M.; de AGUIAR, M. J.; JANUÁRIO, J. N. Frequency of 8 CFTR gene mutations in cystic fibrosis patients in Minas Gerais, Brazil, diagnosed by neonatal screening. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(2):134-8.

PIERCE, B. A. *Genética essencial: conceitos e conexões*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

PIERCE, B. *Genética: Um enfoque conceitual*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

RAFEEQ, M. M.; MURAD, H. A. S.; Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*, Londres, v.15, n.1, p. 1-9, 2017.

RATJEN, Felix; GERD DÖRING. Cystic fibrosis. v. 361, n. 9358, p. 681 – 9, 2003.

RATJEN, F.; BELL, S. C.; ROWE, S. M.; GOSS, C.H.; QUITTNER, A. L.; BUSH, A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(15010):1 – 19.

RESTA, R. ; BIESECKER, B. B.; BENNETT, R. L.; BLUM, S.; HAHN, S. E.; STRECKER, M. N.; WILLIAMS, J. L. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77 - 83.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Ped.* 2002; 78(supl.2):171 - 86.

RIMESSI, A.; VITTO, V. A. M.; PATERGNANI, S., PINTON, P. Update on Calcium Signaling in Cystic Fibrosis Lung Disease. **Front Pharmacol**, Lausanne, v. 12, p.1 - 12, 2021.

RINGO, J. Genética básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

ROMMENS, J. M.; IANNUZZI, M. C.; KEREM, B. S.; DRUMM, M. L.; MELMER, G.; DEAN, M. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245:1059 - 65.

ROSA, F. R. *et al.* **Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional**. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000600011&lng=pt&nrm=iso.

SARAIVA-PEREIRA, M. L.; FITARELLI-KIEHL, M.; SANSEVERINO, M. T. V. A genética na fibrose cística. [Porto Alegre, RS]. *Rev. HCPA*, vol. 31, nº2, pág. 160 - 167, 2011.

SILVA, A. L. P.; AZEVEDO, C. G. M.; LEAL, M. C. B. M. Atribuição do canal CFTR na fibrose cística. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 4, n. 1, 2023.

SILVA JÚNIOR, G. B. da. *Biologia e Matemática: Diálogos possíveis no Ensino Médio*. 2008. 155 f. Dissertação (Mestrado em Ensino de Ciências e Matemática) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SNUSTAD, D. P.; GARDNER, E. J. Genética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

STREIT, C.; BURLAMAQUE-NETO, A. C.; SILVA, F. A.; GIUGLIANI, R.; SARAIVA-PEREIRA, M. L. CFTR gene: molecular analysis in patients from South Brazil. *Mol Gen Metab*. 2003; 78: 259 - 264.

SUZUKI, D.T., GRIFFITHS, A. J. F., MILLER, J. H. *Introdução à Genética*. 7ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 633p.

THOMPSON E THOMPSON - *Genética Médica*. [s. l]. Editora. Guanabara Koogan, edição 6, pág 1-460, 2002.

VOGEL, F.; MOTULSKY, A. G. *Genética Humana: Problemas e Abordagens*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000.

WAGENER, J. S.; HEADLEY, A. Cystic Fibrosis: Current Trends in Respiratory Care. *Respiratory Care*, [s.i.], v. 48, n. 3, p.334 - 348, 2003.

WALLIS, C. Diagnosis and Presentation in Cystic Fibrosis. In: Elsevier, editor. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th ed. 2018. p. 777 – 787.

WEINBERG, W. Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jahreshefte Verein f. vaterl. Naturk. In Wurtemberg* 64 : 368 - 382, 1908.

WELSH, M. J.; RAMSEY, B. W.; ACCURSO, F.; CUTTING, G. R. Cystic Fibrosis. The metabolic and molecular bases of inherited disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 5121 - 80.