

MUC5B RS35705950 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A SOBREVIDA EM PACIENTES BRASILEIROS COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: UM ESTUDO DE COORTE LONGITUDINAL

Lucas Resende Martinez Araujo¹; Mariana Costa Rufino³; Bruno Rangel²; Leonardo Palermo²; Mariana Lopes²; Elizabeth Bessa²; Cláudia Henrique da Costa²; Rogerio Rufino²;

1. IDOMED; 2. UERJ; 3. USP;

Autor principal: Lucas Resende Martinez Araujo

Contexto: O polimorfismo MUC5B rs35705950 seja estabelecido como o fator de risco genético mais forte para desenvolvimento de fibrose pulmonar idiopática (FPI), sua significância prognóstica em relação aos desfechos de sobrevida permanece controversa e varia entre populações. Estudos prévios em coortes europeias e norte-americanas mostraram resultados inconsistentes, com alguns relatando benefícios paradoxais de sobrevida associados ao alelo T apesar do aumento da suscetibilidade à doença. O impacto deste polimorfismo na sobrevida em populações etnicamente diversas, particularmente na América Latina, tem sido pouco estudado. Dada a miscigenação genética única do Brasil, investigar o valor prognóstico do MUC5B rs35705950 juntamente com fatores clínicos é essencial para melhorar a estratificação de risco.

Métodos: Estudo de coorte com 50 pacientes brasileiros com FPI acompanhados prospectivamente por até cinco anos. Para análise de frequência alélica do MUC5B rs35705950, incluiu-se um grupo comparador de 45 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo. O diagnóstico de FPI seguiu as diretrizes ATS/ERS/JRS/ALAT-2022. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real (TaqMan®). Avaliações clínicas e funcionais incluíram CVF, oximetria, classe funcional NYHA e escore mMRC. Análises estatísticas incluíram testes do qui-quadrado e modelos ajustados para idade, sexo e etnia. Pacientes foram diagnosticados conforme diretrizes internacionais (ATS/ERS/JRS/ALAT-2018 e ATS/ERS/JRS/ALAT-2022) e realizado a análise de sobrevida por modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox ajustados para idade, sexo, história de tabagismo, classe funcional NYHA e escores de dispneia mMRC. A análise tempo-para-evento calculou razões de risco com intervalos de confiança de 95%, com tempo de sobrevida definido desde o início dos sintomas até morte ou última consulta.

Resultados: Durante o período de acompanhamento, 76% dos pacientes com FPI morreram, em contraste com 16,7% dos indivíduos do grupo controle ($p < 0,001$). Os portadores do alelo T (G/T ou T/T) apresentaram aumento da mortalidade (HR ajustado: 16,8; IC 95%: 6,04–46,9; $p < 0,001$) e pior estado funcional, conforme refletido pela classe NYHA e pontuação mMRC. Um histórico familiar positivo também foi associado a resultados ruins de sobrevivência. Além disso, um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, ajustado para idade, sexo e histórico de tabagismo, indicou que a presença do alelo T estava independentemente associada a um risco maior de mortalidade ($HR = 0,42$, IC 95% 0,22–0,81, $p = 0,01$).

Conclusões: Nesta coorte brasileira de FPI, o alelo T do MUC5B rs35705950 foi associado ao aumento da mortalidade. Isto sugere efeitos população-específicos de variantes genéticas no prognóstico da doença. A combinação de suscetibilidade genética, gravidade funcional e história familiar fornece estrutura abrangente

para estratificação de risco. Estes resultados enfatizam a importância de integrar testes genético.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática, MUC5B, Genética, Sobrevida.