



Varição na função pulmonar está associada com piores desfechos clínicos em indivíduos com fibrose cística

João Paulo Heinzmann-Filho^{1,2}, Leonardo Araujo Pinto^{1,2},
Paulo José Cauduro Marostica³, Márcio Vinícius Fagundes Donadio^{1,2,4}

1. Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 5 novembro, 2014.

Aprovado: 31 maio, 2015.

Trabalho realizado no Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, e no Ambulatório de Fibrose Cística, Hospital São Lucas, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar se a variação na função pulmonar em um ano está associada com piores desfechos clínicos e declínio da função pulmonar nos anos seguintes em pacientes com fibrose cística (FC). **Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo pacientes com FC (4-19 anos de idade), avaliados por um período de três anos. Avaliamos características demográficas, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, uso de antibióticos, internação hospitalar, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e função pulmonar. Os critérios de inclusão foram ter sido submetido a testes de função pulmonar por ao menos três vezes no primeiro ano e a pelo menos um teste em cada um dos dois anos subsequentes. **Resultados:** Foram avaliados 35 pacientes com FC. A variação do VEF₁ no primeiro ano (Δ VEF₁) foi maior entre aqueles que, no terceiro ano, apresentaram VEF₁ reduzido, DTC6 abaixo do normal ou que foram hospitalizados do que entre aqueles que apresentaram VEF₁ normal, DTC6 normal ou sem hospitalização naquele mesmo ano ($p < 0,05$), embora não tenha havido tal diferença em relação ao uso de antibióticos no terceiro ano. Os pacientes com Δ VEF₁ $\geq 10\%$ também apresentaram maior declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos subsequentes ($p = 0,04$). A Δ VEF₁ também apresentou uma correlação inversa com o VEF₁ no terceiro ano ($r = -0,340$; $p = 0,04$) e com a taxa de declínio do VEF₁ ($r = -0,52$; $p = 0,001$). A regressão linear identificou Δ VEF₁ como um preditor da taxa de declínio do VEF₁ (coeficiente de determinação = 0,27). **Conclusões:** Variações significativas na função pulmonar em um ano parecem estar associadas com uma maior taxa de declínio do VEF₁ e piores desfechos clínicos nos anos subsequentes em pacientes com FC. A Δ VEF₁ de curto prazo pode ser útil como um preditor da progressão da FC na prática clínica.

Descritores: Fibrose cística; Testes de função respiratória; Progressão da doença; Hospitalização; Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, com evolução crônica, que compromete a função normal de diversos órgãos e sistemas. É caracterizada por alterações nas secreções do trato respiratório e gastrointestinal.⁽¹⁾ É mais frequente (na proporção de 1/3.500 nascidos vivos) na população branca.^(2,3) É uma condição progressiva em que a doença pulmonar é o principal determinante de morbidade e mortalidade.⁽⁴⁾

Em razão dos avanços no tratamento e compreensão da FC, houve um aumento significativo da expectativa de vida dos indivíduos que sofrem da doença. Na Europa, a sobrevida dos pacientes com FC atingiu uma idade média de aproximadamente 35 anos.^(3,5) Estimativas mostram que pacientes nascidos após 2000 terão um expectativa de vida de mais de 50 anos de idade.^(2,5) Porém, o declínio progressivo da função pulmonar ao longo do tempo parece ser uma característica inevitável da doença em quase todos os casos.⁽⁴⁾ Portanto, o comprometimento da função pulmonar, quantificado pela medição do VEF₁,

expresso em porcentagem do previsto, é um dos principais marcadores que afetam a tomada de decisão clínica quanto à alteração ou intensificação dos esquemas terapêuticos empregados em pacientes com FC.^(6,7)

Nas últimas décadas, tem-se estudado o VEF₁ de pacientes com FC para se obter uma melhor compreensão da progressão da doença pulmonar associada e identificar grupos de risco nos quais seja indicado tratamento mais agressivo.⁽⁷⁻⁹⁾ Há relatos de declínio do VEF₁ como um marcador de maior risco de hospitalização e morte em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas,^(6,10) sendo esse declínio também considerado a melhor indicação isolada de transplante pulmonar. Achados anteriores mostraram que 80% das mortes relacionadas a FC estão direta ou indiretamente associadas a redução da função pulmonar.⁽¹¹⁾

Os fatores de risco mais frequentemente associados ao declínio progressivo do VEF₁ entre pacientes com FC incluem idade avançada, sexo feminino, uma mutação Δ F508 no regulador da condutância transmembrana da

Endereço para correspondência:

Márcio V. F. Donadio.

Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel./Fax: 55 51 3320-3000, ramal 2313. E-mail: mdonadio@pucls.br

Apoio Financeiro: João Paulo Heinzmann-Filho é bolsista de doutorado da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

FC, presença de genes modificadores, insuficiência pancreática, baixo estado nutricional, diabetes mellitus e colonização do trato respiratório por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*. Além disso, a produção diária de expectoração, a sibilância e o número de exacerbações pulmonares tratadas com antibióticos intravenosos também parecem estar relacionados a declínio da função pulmonar entre pacientes com FC.^(7,12,13) A importância e magnitude dos efeitos desses fatores parecem depender da idade do paciente.⁽¹³⁾ Ademais, achados recentes sugerem que a redução da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) está associada a maior gravidade da doença pulmonar.⁽¹⁴⁾ Embora estudos tenham demonstrado que exacerbações agudas em pacientes com FC não modificam o coeficiente de variação para a função pulmonar medida ao longo do mesmo dia,⁽¹⁵⁾ outros estudos mostraram que tais exacerbações reduzem significativamente os valores espirométricos se os mesmos forem medidos ao longo de um ano.⁽¹⁶⁾ Porém, ainda há pouca informação sobre como a variação da função pulmonar em um ano pode influenciar o declínio pulmonar e funcional associado à doença nos anos subsequentes.

Seria útil identificar fatores adicionais que possam ajudar a prever o declínio da função pulmonar nos estágios iniciais da FC, já que, em muitos casos, o VEF₁ torna-se anormal apenas nos estágios avançados da doença. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar se a variação da função pulmonar ao longo de um ano está associada a piores desfechos clínicos e declínio da função pulmonar nos anos subsequentes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado por meio da revisão de um banco de dados secundários. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de FC, confirmado por dosagem de cloro no suor ou teste genético, entre 4-19 anos de idade, atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), localizado na cidade de Porto Alegre (RS). Durante o período em estudo, aproximadamente 80 pacientes com FC estavam em acompanhamento no Ambulatório de Fibrose Cística. A cada três meses, cada paciente era submetido a avaliação clínica e testes de função pulmonar, ocasião na qual eram coletadas amostras (*swab* de orofaringe ou amostras de escarro) para cultura. O principal critério para inclusão foi ter sido submetido a testes de função pulmonar (espirometria) ao menos três vezes no primeiro ano (cada conjunto de testes tendo sido realizado com pelo menos três meses de intervalo) e a pelo menos um teste em cada um dos dois anos subsequentes. Além disso, incluímos apenas indivíduos com valores espirométricos aceitáveis e reprodutíveis de acordo com diretrizes internacionais, incluindo aqueles estabelecidos para pré-escolares.⁽¹⁷⁾ A variação do VEF₁ (ΔVEF_1) no primeiro ano foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\Delta\text{VEF}_1 = (\text{maVEF}_1 - \text{meVEF}_1) / \text{maVEF}_1$$

onde *maVEF*₁ é o maior VEF₁ (% do previsto) e *meVEF*₁ é o menor VEF₁ (% do previsto). Se um paciente foi submetido a testes de função pulmonar mais de uma vez no segundo ou terceiro ano, selecionamos o melhor resultado espirométrico obtido, ou seja, o maior VEF₁ (em porcentagem do previsto), em cada ano avaliado. Foram excluídos pacientes com dados incompletos no banco de dados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, sob o protocolo n. 08/04102.

Para cada paciente, foram coletados dados demográficos (idade, sexo e raça) e dados antropométricos, assim como informações relativas a infecção crônica por *P. aeruginosa*, número de dias de uso de antibióticos (orais, intravenosos ou ambos) e hospitalização. Considerou-se como infecção crônica por *P. aeruginosa* a infecção persistente por *P. aeruginosa* por pelo menos seis meses consecutivos (três testes consecutivos), determinada por cultura de *swab* de orofaringe ou de amostras de escarro (dependendo da idade ou estado clínico). Para facilitar análises posteriores, o uso de antibióticos e a hospitalização foram avaliados como variáveis dicotômicas (uso de antibióticos, sim/não; hospitalização, sim/não). Além disso, foram coletados dados sobre resultados de testes de função pulmonar (espirometria) e a DTC6. Ademais, a taxa de declínio do VEF₁ foi determinada subtraindo-se o melhor VEF₁ do terceiro ano do melhor VEF₁ do primeiro ano. Os resultados finais estão expressos como porcentagens dos valores previstos. Os dados foram inseridos em um banco de dados, estratificados por ano (primeiro, segundo e terceiro ano).

Os testes de função pulmonar foram realizados com um espirômetro Koko (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA). Os parâmetros espirométricos avaliados incluíram CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*.⁽¹⁷⁾ Os dados espirométricos foram apresentados em porcentagens do previsto.⁽¹⁸⁾ Consideraram-se como normais os valores de VEF₁ ≥ 80% do previsto.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.⁽¹⁹⁾ Os parâmetros avaliados no teste incluíram frequência cardíaca; SpO₂, medida com um oxímetro de pulso (PalmSAT 2500; Nonin Medical, Plymouth, MN, EUA); pressão arterial, medida com um esfigmomanômetro (Tyco CE0050; Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, EUA); frequência respiratória, contada pela observação das excursões da parede torácica por minuto; e a pontuação da escala modificada de Borg, para quantificar a intensidade da percepção de dispneia. Os pacientes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível durante seis minutos em um corredor de 30 m. A DTC6 foi calculada pela contagem do número total de voltas executadas durante o teste e foi expressa em metros. A normalização da DTC6 foi realizada utilizando-se uma equação de referência.⁽²⁰⁾ Assim como o VEF₁, a DTC6 foi considerada normal se ≥ 80% do previsto.

O tamanho da amostra foi estimado com base no comportamento das principais variáveis de interesse (VEF₁ e DTC6). Adotando-se um nível de significância de $p = 0,05$, um poder de 80% e uma correlação mínima de 0,40, estimou-se o tamanho mínimo da amostra em aproximadamente 32 pacientes.

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal foram expressos em médias e desvios-padrão. A ΔVEF_1 no primeiro ano foi calculada conforme descrito acima. Como a ΔVEF_1 no primeiro ano apresentou distribuição assimétrica, foi efetuada a transformação raiz quadrada dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. Para analisar diferenças na ΔVEF_1 no primeiro ano em relação aos principais desfechos clínicos avaliados nos dois anos subsequentes (taxa de declínio do VEF₁, hospitalização, DTC6, VEF₁ absoluto e uso de antibióticos), utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. As correlações entre as variáveis foram avaliadas utilizando-se o teste de correlação de Pearson. Também foi utilizado um modelo de regressão linear múltipla *stepwise* para avaliar a influência de potenciais variáveis preditoras (idade, sexo, índice de massa corporal, infecção crônica por *P. aeruginosa*, VEF₁ absoluto basal e ΔVEF_1 no primeiro ano) sobre a taxa de declínio do VEF₁. Os dados foram processados e analisados utilizando-se o pacote estatístico IBM SPSS, versão 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Um total de 38 pacientes com FC foi selecionado para inclusão. Para três pacientes, os dados do banco de dados estavam incompletos, e esses pacientes foram, portanto, excluídos. Consequentemente, a amostra final do estudo foi composta por 35 pacientes, dos quais 19 (54,2%) eram do sexo masculino. A idade média foi de $11,3 \pm 3,8$ anos. A maioria dos pacientes apresentava valores antropométricos dentro dos limites de normalidade. Em geral, a amostra apresentava comprometimento leve da função pulmonar. As características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra são apresentadas na Tabela 1.

Na amostra total, a ΔVEF_1 média no primeiro ano foi de $0,39 \pm 0,13\%$. Como se pode observar na Figura 1A, essa variação foi significativamente maior entre pacientes que necessitaram de hospitalização do que entre aqueles que não necessitaram de hospitalização no terceiro ano ($p = 0,03$). A Figura 1B mostra que a ΔVEF_1 média no primeiro ano também foi significativamente maior entre pacientes com DTC6 abaixo do normal do que entre aqueles com DTC6 normal no terceiro ano ($p = 0,02$). Além disso, a ΔVEF_1 média no primeiro ano foi significativamente maior entre os pacientes que apresentaram valores menores de VEF₁ no terceiro ano ($p = 0,03$; Figura 1C). Porém, com relação ao uso de antibioticoterapia (Figura 1D), a ΔVEF_1 média no primeiro ano não diferiu significativamente entre

os pacientes tratados com antibióticos no terceiro ano e aqueles que não o foram ($p = 0,44$).

Entre os pacientes que apresentaram ΔVEF_1 no primeiro ano $\geq 10\%$, a taxa de declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos seguintes foi significativamente maior do que entre aqueles que não apresentaram tal variação ($p = 0,04$; Figura 2). Além disso, foi identificada uma correlação negativa significativa entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e o VEF₁ absoluto (% do previsto) no terceiro ano ($r = -0,340$, $p = 0,04$), demonstrando que quanto maior a variação da função pulmonar no primeiro ano, menor o VEF₁ no terceiro ano (Figura 3A). Da mesma forma, houve uma correlação negativa significativa entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e a taxa de declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos seguintes ($r = -0,52$, $p = 0,001$; Figura 3B).

O modelo de regressão linear múltipla passo a passo, que incluiu idade, sexo, índice de massa corporal, infecção crônica por *P. aeruginosa*, VEF₁ basal (% do previsto) e ΔVEF_1 no primeiro ano (Tabela 2), revelou que a ΔVEF_1 no primeiro ano foi o único preditor significativo da taxa de declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos seguintes ($p = 0,001$). O modelo mostrou que a ΔVEF_1 no primeiro ano explicou 27% da subsequente taxa de declínio do VEF₁.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que, em crianças e adolescentes com FC, maiores ΔVEF_1 ao longo de um ano estão associadas a declínio mais acentuado da função pulmonar e piores desfechos

Tabela 1. Características basais da amostra estudada.^a

Características	(N = 35)
Idade (anos)	11,3 ± 3,8 (4,74-19,7)
Sexo masculino, n (%)	19 (54,2)
Raça branca, n (%)	31 (88,5)
Peso (kg)	39,3 ± 13,4 (19,4-63,7)
Altura (cm)	142,2 ± 19,3 (104,0-178,5)
IMC (kg/m ²)	
Absoluto	18,9 ± 2,6 (15,0-24,6)
Percentil	57,5 ± 31,5 (9,0-99,0)
Função pulmonar	
VEF ₁ (L)	1,9 ± 0,8 (0,72-4,28)
VEF ₁ (% do previsto)	84,7 ± 22,1 (40,6-121,0)
CVF (L)	2,4 ± 1,0 (0,99-4,47)
CVF (% do previsto)	93,4 ± 17,7 (55,0-125,6)
FEF _{25-75%} (L)	1,8 ± 1,0 (0,33-5,80)
FEF _{25-75%} (% do previsto)	70,7 ± 35,2 (14,8-150,2)
Infecção bacteriana crônica	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	12 (34,2)
<i>Burkholderia cepacia</i> , n (%)	2 (5,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	17 (48,5)
Genótipo com pelo menos um alelo ΔF508 , n (%)	13 (81,2) ^b
Insuficiência pancreática, n (%)	30 (85,7)

IMC: índice de massa corpórea. ^aResultados apresentados em média ± desvio-padrão (variação), exceto onde indicado. ^bDados genotípicos disponíveis apenas para 16 pacientes.

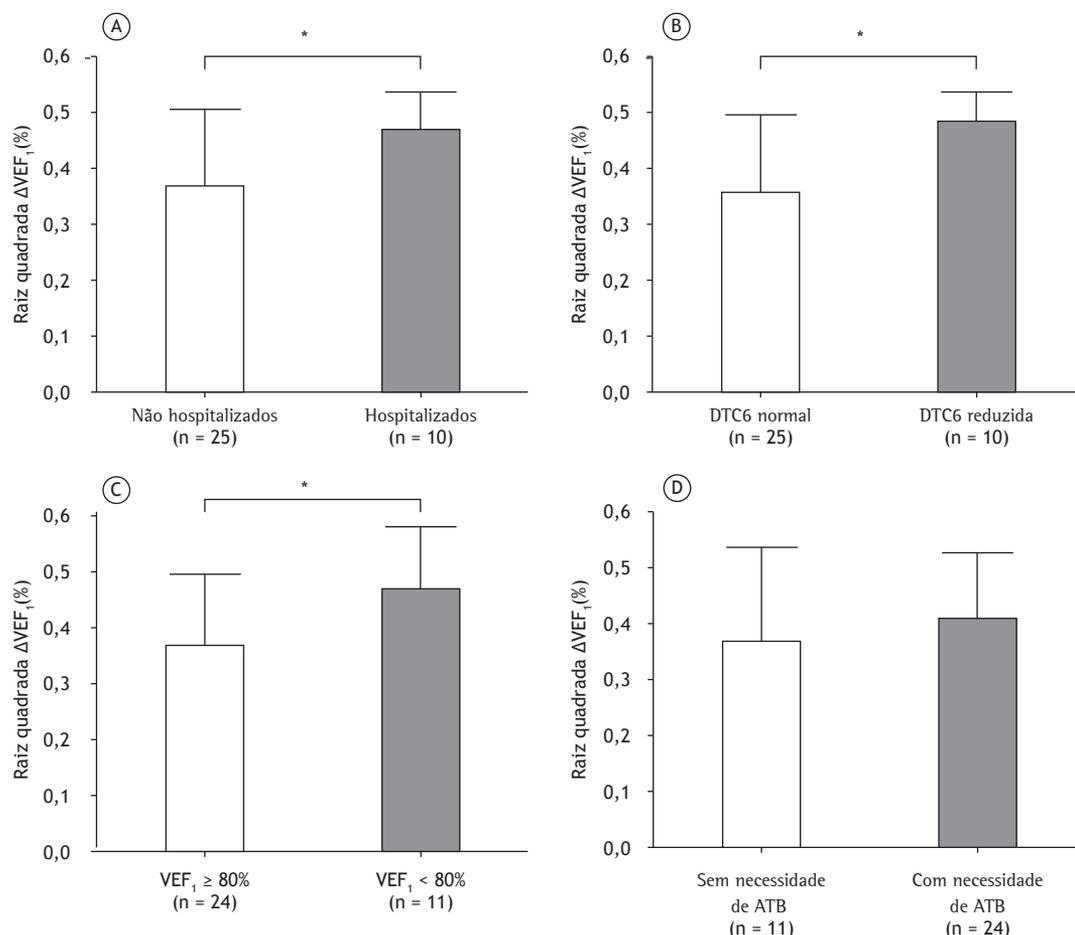


Figura 1. Variação do VEF₁ (Δ VEF₁) no primeiro ano, em relação às seguintes variáveis no terceiro ano: hospitalização (A); distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (B); VEF₁ em porcentagem do previsto (C); e uso de antibióticos (D). DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e ATB: antibióticos. *p < 0,05.

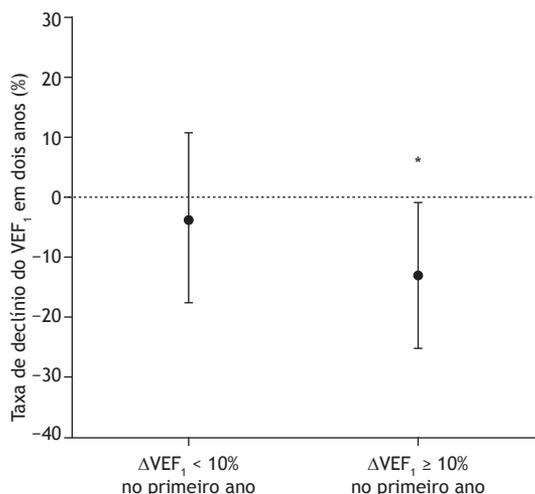


Figura 2. Comparação da taxa de declínio do VEF₁ entre pacientes com baixa e alta variação do VEF₁ (Δ VEF₁) no primeiro ano. *p = 0,04.

clínicos ao longo dos anos subsequentes. Além disso, embora os pacientes aqui avaliados tenham apresentado apenas comprometimento leve da função pulmonar e estado nutricional preservado, a Δ VEF₁ mostrou ser um

preditor de declínio pulmonar progressivo, indicando que, mesmo nos estágios iniciais de progressão da FC, a quantificação desse parâmetro pode facilitar a detecção clínica do distúrbio.

A função pulmonar reduzida, identificada pela medição do VEF₁, parece estar associada a maior mortalidade em pacientes com FC.^(12,21) Porém, em muitos casos, a função pulmonar diminui apenas nos estágios avançados da doença. Os achados do presente estudo demonstram que os pacientes que apresentaram maior variação do VEF₁ ao longo de um ano tiveram maior declínio da função pulmonar ao longo dos dois anos subsequentes de acompanhamento. Porém, a correlação não foi forte, o que pode ser explicado pelo fato de a amostra estudada ser composta por pacientes jovens com estado nutricional preservado e comprometimento pulmonar leve. Além disso, nossos achados mostram que houve correlação moderada entre a Δ VEF₁ no primeiro ano e a taxa de declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos seguintes, indicando que quanto maior a variação da função pulmonar ao longo de um ano, maior a taxa de declínio da função pulmonar nos anos subsequentes. Em um estudo anterior,⁽⁸⁾ variações do VEF₁ ≥ 13% mostraram ser preditivas de progressão

clínica mais rápida do comprometimento pulmonar em pacientes com FC, e alterações menores foram atribuídas a flutuações normais no teste. Porém, outros estudos sugeriram que melhor função pulmonar está associada a maior variabilidade no teste.⁽²²⁾

Os pacientes com maior ΔVEF_1 no primeiro ano apresentaram redução da função pulmonar ao longo dos dois anos subsequentes de acompanhamento. Esse achado demonstra que, embora a determinação do VEF_1 seja considerada uma ferramenta útil para o acompanhamento da progressão do comprometimento pulmonar em pacientes com FC, o cálculo da ΔVEF_1 pode ser uma ferramenta complementar de acompanhamento, pois pode ser utilizada mais precocemente do que a determinação do VEF_1 em um único momento, já que, em muitos casos, essa última determinação está associada a maior mortalidade apenas nos estágios avançados da doença.^(12,21) No presente estudo, os pacientes com $\Delta\text{VEF}_1 \geq 10\%$ no primeiro ano apresentaram declínio mais acentuado do VEF_1 ao longo dos dois anos seguintes.

Como mencionado anteriormente, o modelo de regressão linear múltipla mostrou que 27% da taxa de declínio do VEF_1 ao longo dos dois anos subsequentes

de acompanhamento podem ser explicados pela ΔVEF_1 durante o primeiro ano. Esse resultado enfatiza a importância de se avaliar a variação da função pulmonar ao longo de um período de tempo relativamente curto, dada a diminuição da função pulmonar observada depois desse período. Portanto, acreditamos que essa avaliação possa representar uma ferramenta adicional útil para o acompanhamento da progressão da doença em pacientes com FC, pois a redução isolada do VEF_1 é frequentemente vista apenas nos estágios avançados da doença. Entretanto, ao analisarmos os dados sobre variabilidade, constatamos que aproximadamente 46% dos nossos pacientes apresentaram VEF_1 basal baixo, com conseqüente aumento do VEF_1 ao longo do primeiro ano, mostrando que esse parâmetro indica a variabilidade da função pulmonar em geral, e não especificamente o declínio progressivo esperado em pacientes com FC.

Com base em uma recente revisão da literatura, acreditamos que este seja o primeiro estudo a mostrar que a variação de curto prazo da função pulmonar está associada a piores desfechos clínicos ao longo do tempo em pacientes com FC. Nossos achados demonstram que os pacientes que apresentaram maior ΔVEF_1 no primeiro ano foram mais propensos a necessitar de hospitalização no terceiro ano. Esses achados corroboram os de estudos anteriores, que mostraram que exacerbações pulmonares causam declínio da função pulmonar ao longo do tempo e que o declínio do VEF_1 está associado à gravidade das exacerbações pulmonares, havendo necessidade de hospitalização e administração intravenosa de antibióticos.^(7,23,24) Além disso, a diminuição do VEF_1 parece ser um preditor de hospitalização e mortalidade em pacientes com FC,^(6,13) e constatamos que a ΔVEF_1 ao longo de um ano apresentou relação semelhante com desfechos da FC no presente estudo.

Estudos anteriores constataram uma associação entre o uso de antibióticos e o declínio da função pulmonar em pacientes com FC.^(7,24) No presente estudo, não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e o uso de antibióticos. Isso pode ser atribuído ao pequeno tamanho de nossa amostra e ao curto período do estudo. Outros autores mostraram que o uso de antibióticos intravenosos para o tratamento de exacerbações pulmonares é um fator de risco para o declínio da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com FC.^(23,25) Além disso, sugeriu-se que exacerbações consecutivas ao longo de um curto período de tempo contribuem para a progressão da doença pulmonar. Ademais, um estudo anterior demonstrou que a ocorrência de três

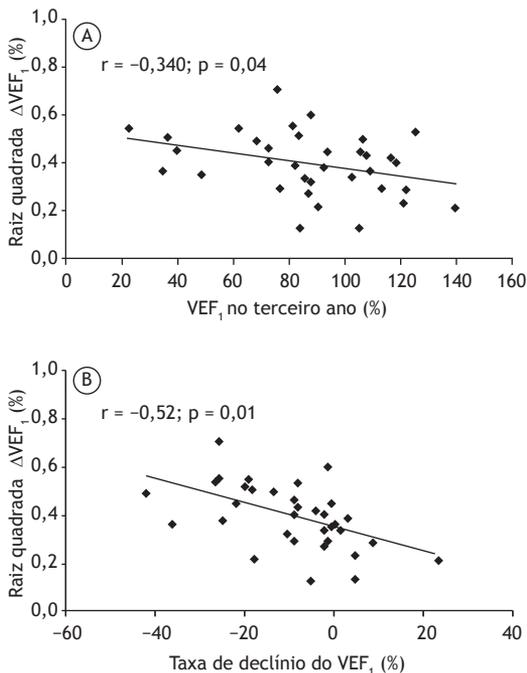


Figura 3. Variação do VEF_1 (ΔVEF_1) no primeiro ano, correlacionada com o VEF_1 (% do previsto) no terceiro ano (A) e com a taxa de declínio do VEF_1 (B).

Tabela 2. Regressão linear múltipla da taxa de declínio do VEF_1 ao longo de dois anos (o segundo e terceiro anos do período de estudo).

Parâmetros	B	Erro padrão de B	IC95%		p	R ²
			Mínimo	Máximo		
Constante	12,014	6,415	-1,036	25,065		
Variação do VEF_1 no primeiro ano (%)	-53,494	15,323	-84,668	-22,319	0,001	0,27

B: coeficiente não padronizado; e R²: coeficiente de determinação.

exacerbações pulmonares por ano aumenta o risco de declínio do VEF_1 em aproximadamente 5%.⁽²⁶⁾

O TC6 é caracterizado como uma ferramenta importante para a avaliação funcional de respostas individuais ao exercício, proporcionando uma análise abrangente da função cardiovascular e pulmonar, na população em geral assim como em indivíduos com FC.^(19,27) O comprometimento da função pulmonar, a desnutrição e a fraqueza muscular foram descritos como de grande importância na determinação do desempenho físico de pacientes com FC. Além disso, o aumento da frequência respiratória, com ventilação com baixo volume corrente e hipoxemia, também parece limitar a capacidade física.^(27,28) Estudos recentes mostraram que existe uma correlação significativa entre a DTC6 e outros importantes desfechos clínicos, tais como VEF_1 , CVF e gravidade da doença, em pacientes com FC.^(14,29,30) Em nosso estudo, os pacientes com maior ΔVEF_1 no primeiro ano também apresentaram DTC6 abaixo do normal no terceiro ano, indicando que o cálculo da ΔVEF_1 pode ser uma ferramenta importante para a previsão de piora funcional em pacientes com FC. Embora duas equações tenham sido desenvolvidas para a padronização dos valores

da DTC6 no Brasil,^(31,32) optamos por utilizar valores de referência internacionais,⁽²⁰⁾ pois estes últimos incluem toda a faixa etária representada em nossa amostra e foram gerados a partir de indivíduos brancos, o que é relevante já que a maioria dos pacientes de nossa amostra era branca.

Nosso estudo apresenta certas limitações, principalmente as inerentes a utilização de um desenho retrospectivo e coleta de dados baseada em pesquisas em bancos de dados secundários. Além disso, nossa amostra era bastante homogênea em termos de função pulmonar e estado nutricional.

Em resumo, nossos achados sugerem que a variação da função pulmonar ao longo de um ano está associada a maior taxa de declínio do VEF_1 e piores desfechos clínicos nos anos subsequentes. A avaliação da ΔVEF_1 ao longo de um período de tempo relativamente curto pode, em conjunto com o acompanhamento rotineiro do VEF_1 , contribuir para a previsão de progressão da doença. Portanto, o cálculo desse parâmetro pode se tornar uma ferramenta adicional para o acompanhamento mais cuidadoso da progressão clínica da doença pulmonar em pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

- Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(4):438-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00113-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00113-4)
- Duguépéroux I, Tamalet A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Gérardin M, Desmazes-Dufeu N, et al. Clinical changes of patients with cystic fibrosis during transition from pediatric to adult care. *J Adolesc Health.* 2008;43(5):459-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.03.005>
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2007;6(1):57-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.008>
- Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61(2):155-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.043372>
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsner J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J.* 2007;29(3):522-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099506>
- Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):250-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.04.002>
- Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2007;151(2):134-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.02.002>
- Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012;67(10):860-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200953>
- Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, Marshall BC, Elbert A, Knapp EA, et al. Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax.* 2015;70(3):229-36. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205718>
- Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):985-90. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200508-1344OC>
- Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV1(1) decline as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):332-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.05.004>
- Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131(6):809-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70025-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70025-8)
- Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(5):405-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.03.009>
- Stollar F, Rodrigues JC, Cunha MT, Leone C, Adde FV. Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):253-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.11.009>
- Sanders DB, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Stamey D, Redding GJ. Reproducibility of spirometry during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1142-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20924>
- Mayer OH, Jawad AF, McDonough J, Allen J. Lung function in 3-5-year-old children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(12):1214-23. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20930>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of Spirometry. *Eur Resp J.* 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(4):395-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.02.002>
- Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(6):505-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000138995.08494.69>
- Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):235-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200204-3470C>
- Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function

- decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00159111>
24. Amadori A, Antonelli A, Balteri I, Schreiber A, Bugiani M, De Rose V. Recurrent exacerbations affect FEV(1) decline in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(3):407-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.024>
 25. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21374>
 26. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2011.161117>
 27. Pereira FM, Ribeiro MÂ, Ribeiro AF, Toro AA, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):735-44.
 28. Thin AG, Dodd JD, Gallagher CG, Fitzgerald MX, Mcloughlin P. Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis. *Respir Med*. 2004;98(11):1063-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.016>
 29. Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin Pde T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):263-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562007000300006>
 30. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):979-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000600010>
 31. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21062>
 32. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>