

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Josani Silva Flores**

**Desfechos Clínicos e Fatores Relacionados com o Prognóstico em uma Coorte de Pacientes**  
**Adultos com Fibrose Cística: Sete Anos de Seguimento**

**Porto Alegre, 2014**

**Josani Silva Flores**

**Desfechos Clínicos e Fatores Relacionados com o Prognóstico em uma Coorte de Pacientes  
Adultos com Fibrose Cística: Sete Anos de Seguimento**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre, 2014

#### CIP - Catalogação na Publicação

Silva Flores, Josani

Desfechos Clínicos e Fatores Relacionados com o Prognóstico em uma Coorte de Pacientes Adultos com Fibrose Cística: Sete Anos de Seguimento / Josani Silva Flores. -- 2014.

81 f.

Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Fibrose cística. 2. Função pulmonar. 3. Hipertensão pulmonar. 4. Prognóstico. 5. Estudo de coorte. I. Roth Dalcin, Paulo de Tarso, orient. II. Título.

Escrever uma dissertação de mestrado é uma experiência enriquecedora e de superação plena. Nós nos modificamos a cada tentativa de buscar respostas às nossas aflições de pesquisador. Para aqueles que compartilham conosco desse momento, parece uma tarefa interminável, que só se torna realidade graças a muitas pessoas que dela participam direta ou indiretamente. É para essas pessoas que gostaria de agradecer.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, pela oportunidade, pela inserção no mundo da pesquisa, pela paciência, pela dedicação, pelo estímulo, pelos ensinamentos, pelo empenho na realização desta grande conquista, e por ser um exemplo de orientador. Obrigada pela confiança depositada em meu trabalho.

Ao cardiologista Antônio Fernando Furlan Pinotti, pela disponibilidade e competência na realização dos exames ecocardiográficos.

Aos funcionários de serviço de pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pela disposição em ajudar.

Ao fundo de incentivo à pesquisa e eventos do HCPA (FIPE), por disponibilizar recursos financeiros para a realização deste estudo.

Ao financiamento fornecido pela bolsa CAPES, por me possibilitar dedicação exclusiva para esta pesquisa.

A todos pacientes voluntários da Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA, pela paciência e disponibilidade em colaborar com essa pesquisa.

A todos os profissionais da Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA: à fisioterapeuta Bruna Ziegler, à médica Denise Rosatto, à nutricionista Claudine Lacerta, à psicóloga Mônica Echeverria, e aos residentes de pneumologia pela colaboração com essa pesquisa.

Às colegas Gabriela Cristofoli Barni e Suzie Kang, que se tornaram amigas essenciais durante essa trajetória, deixando a coleta de dados no ambulatório de fibrose cística muito especial.

À colega e amiga Gabriele Carra Forte, pela disponibilidade e auxílio em um momento de dificuldade.

À colega e amiga Paula Rovedder, minha orientadora na graduação, obrigada pelo carinho e por ter me inserido no mundo da fibrose cística, minha grande paixão profissional.

Ao Jefferson Veronezi agradeço os momentos de parceria, ensinamentos e incentivo nessa caminhada.

Ao meu grupo de amigos fisioterapeutas, Liliane Araújo, Jamile Maluf, Roberta Pedroso, Ana Cristina Leão, Thiago Amaro e Bruno Dreher, que estiveram sempre na torcida e apoiaram-me nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Àquelas pessoas mais que especiais, que estiveram ao meu lado a vida inteira e apoiaram-me em todos os momentos, Raquel Soares, Eliana Schneider, Cristina Medina e a Eliani Lopes, mais que uma amiga, uma irmã.

Ao meu avô Wilson Alves Silva, que sempre cuidou de mim, grande incentivador dos meus estudos, uma pessoa formidável. Cada minuto com meu avô é de grande aprendizado.

À minha mãe Josiane Gasparetto, o grande amor da minha vida, obrigada pela dedicação, carinho, amizade, parceria e amor. Por me deixar livre para seguir meu caminho, sempre depositando confiança em minhas escolhas.

A todos, enfim, reitero o meu apreço e a minha eterna gratidão.

*“Tudo isto me era agora apresentado pela boca de José Dias, que me denunciara a mim mesmo, e a quem eu perdoava tudo, o mal que dissera, o mal que fizera, e o que pudesse vir de um e de outro. Naquele instante, a eterna Verdade não valeria mais que ele, nem a eterna Bondade, nem as demais Virtudes eternas. Eu amava Capitu! Capitu amava-me! E as minhas pernas andavam, desandavam, estacavam, trêmulas e crentes de abarcar o mundo. Esse primeiro palpitar da seiva, essa revelação da consciência a si própria, nunca mais me esqueceu, nem achei que lhe fosse comparável qualquer outra sensação da mesma espécie. Naturalmente por ser minha. Naturalmente também por ser a primeira.”*

*Machado de Assis – Dom Casmurro*

## RESUMO

**Introdução:** Em pacientes com fibrose cística (FC), as infecções pulmonares de repetição e a inflamação com acúmulo de secreções causam obstrução aérea e hiperinsuflação. Com a progressão da doença, esses pacientes desenvolvem doença pulmonar incapacitante, falência respiratória, hipertensão pulmonar (HP) e cor pulmonale. Os avanços no tratamento propiciaram uma melhora acentuada na sobrevivência dos pacientes: atualmente expectativa de vida média é de mais de 40 anos. Essa modificação demográfica resultou na necessidade de programas e protocolos de cuidados específicos para os pacientes adultos com FC. **Objetivos:** Este estudo visa avaliar desfechos clínicos e fatores prognósticos em uma coorte de pacientes adultos com FC durante sete anos de seguimento. Secundariamente, objetivou-se avaliar alterações no escore clínico, na espirometria, no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e na pressão arterial pulmonar pela pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada por ecocardiograma Doppler. **Métodos:** Observou-se uma coorte prospectiva de pacientes com FC, acompanhados por programa para adultos em 2004-2005. Realizaram-se avaliação clínica, Doppler ecocardiografia, espirometria, TC6M, raio X de tórax, e culturas de escarro. Os desfechos foram definidos como favorável (sobreviventes) e desfavorável (sobreviventes com transplante pulmonar e óbitos). Em 2011-2012, os desfechos foram avaliados, e os sobreviventes reexaminados. **Resultados:** De 40 pacientes (média de idade  $23,7 \pm 6,3$  anos) estudados, 32 (80%) foram sobreviventes, 2 (5%) sobreviventes com transplante pulmonar e 6 (15%) morreram. Análise de regressão logística identificou volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) % previsto (*odds ratio* - OR=0,83, intervalo de confiança - IC=0,67-1,03,  $p=0,09$ ) e PSAP (OR=0,70, IC=1,02-2,01,  $p=0,038$ ) associados ao desfecho desfavorável.  $VEF_1 \leq 30\%$  previsto teve sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, respectivamente de 50%, 93,8%, 66,7% e 88,2%; e PSAP  $\geq 42$ mmHg, respectivamente, de 62,5%, 93,1%, 71,4% e 90%. Após sete anos, houve deterioração no escore clínico ( $p=0,027$ ), na capacidade vital forçada (CVF) ( $p=0,024$ ), no  $VEF_1$  ( $p<0,001$ ), na distância percorrida no TC6M ( $p=0,002$ ), na saturação de oxigênio periférica ( $SpO_2$ ) basal ( $p<0,001$ ) e na  $SpO_2$  final ( $p<0,001$ ). **Conclusão:** Após sete anos de seguimento, observou-se desfecho desfavorável em 20% dos pacientes. Os preditores prognósticos mais significativos foram PSAP  $\geq 42$ mmHg e  $VEF_1 \leq 30\%$  do previsto. Ocorreu expressiva deterioração clínica e funcional nos sobreviventes.

**Palavras-chave:** Fibrose cística. Função pulmonar. Hipertensão pulmonar. Prognóstico. Estudo de coorte.

## ABSTRACT

**Introduction:** In patients with cystic fibrosis (CF), the continuous pulmonary infection and inflammation with thickened secretions cause airways obstruction and hyperinflation. As the disease progresses, these patients develop disabling lung disease and eventually respiratory failure, pulmonary hypertension, and cor pulmonale. Advances in medical therapy have resulted in a dramatic improvement in survival such that nowadays the median survival is predicted to be greater than 40 years. This demographic shift has resulted in the need for adult-specific CF care programs and protocols. **Objectives:** To evaluate clinical outcomes and prognostic factors in a cohort of adult CF patients during a seven years follow-up. Secondly, to evaluate changes in clinical score, spirometry, six minute walk test (6MWT) and pulmonary arterial pressure by pulmonary artery systolic pressure (PASP) estimated by Doppler echocardiography. **Methods:** a prospective cohort of CF patients attending to an adult program during 2004-2005. Patients underwent clinical evaluation, Doppler echocardiography, spirometry, 6MWT, chest X rays and sputum cultures. Outcomes were defined as good outcome (survival) and poor outcome (survival with lung transplantation and death). In 2011-2012 outcomes were evaluated and survivors were reexamined. **Results:** Out of 40 patients (mean age of  $23.7 \pm 6.3$  years) studied, 32 (80%) were survivors, 2 (5%) were survivors with lung transplantation and 6 (15%) died. Logistic regression analysis identified forced expiratory volume in first second ( $FEV_1$ ) % predicted (*odds ratio* - OR=0.83, confidence interval - CI=0.67-1.03,  $p=0.09$ ) and PASP (OR=0.70, CI=1.02-2.01,  $p=0.038$ ) associated with poor outcome. The  $FEV_1 \leq 30\%$  predicted had sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of, respectively, 50%, 93.8%, 66.7%, and 88.2%; and the  $PASP \geq 42$ mmHg, respectively, 62.5%, 93.1%, 71.4%, and 90%. In 7 years follow-up, deterioration was observed in clinical score ( $p=0.027$ ), forced vital capacity ( $p=0.024$ ),  $FEV_1$  ( $p<0.001$ ), distance walked in 6MWT ( $p=0.002$ ), basal peripheral oxygen saturation ( $SpO_2$ ) ( $p<0.001$ ) and final  $SpO_2$  ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** After seven years of follow-up, poor outcome was reported in 20% of CF patients.  $PASP \geq 42$  mmHg and  $FEV_1 \leq 30\%$  predicted were the most significant prognostic predictors. Clinical and functional deterioration was observed in survivors.

**Keywords:** Cystic fibrosis. Lung function. Pulmonary hypertension. Prognosis. Cohort study.



## RESUMO PARA LEIGOS

**Introdução:** A fibrose cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética, ou seja, é transmitida dos pais para o filho. A doença se manifesta pelo acúmulo de secreções mais densas e pegajosas nos pulmões; também afeta o aparelho digestivo e as glândulas sudoríparas. Apesar dos avanços nos tratamentos dos sintomas e das infecções, ainda não há cura definitiva para a FC, e a maioria dos portadores morrem ainda jovens — muitos entre os 20 e 40 anos, geralmente por insuficiência respiratória. Hoje, com novas opções de tratamento e medicamentos, os pacientes fibrocísticos estão vivendo cerca de 30-40 anos. Novos estudos e tratamentos devem aumentar cada vez mais a expectativa e qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução de um grupo de pacientes adultos com FC durante sete anos de seguimento. **Métodos:** Para participar do estudo, foram convidados pacientes com FC em acompanhamento no programa de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante os anos de 2004-2005. Estes pacientes foram submetidos à avaliação do estado clínico (escore clínico para a doença), da função pulmonar (espirometria), da capacidade de exercício e da função cardíaca (ecocardiograma). Em 2011-2012, os pacientes que sobreviveram foram novamente avaliados. **Resultados:** Foram estudados 40 pacientes com média de idade de 23,7 anos; destes, 32 (80%) sobreviveram, 2 (5%) sobreviveram mas realizaram transplante pulmonar, e 6 (15%) morreram. Identificou-se que o exame de função pulmonar e o ecocardiograma contribuíram para prever a evolução dos pacientes que necessitaram transplante pulmonar, ou que evoluíram para o óbito. Os pacientes que sobreviveram nesses sete anos, tiveram significativa deterioração do escore clínico, da função pulmonar e da capacidade de exercício. **Conclusão:** Após sete anos de seguimento, observou-se que 20% dos pacientes morreram, ou realizaram transplante pulmonar; e os pacientes que sobreviveram tinham exames com resultados que indicavam uma evolução da doença. A espirometria e a ecocardiografia podem contribuir para prever os pacientes que podem evoluir mal.

## LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1 – Achados fenotípicos no diagnóstico de fibrose cística

### TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes na avaliação inicial 2004 – 2005

Tabela 2 – Regressão logística simples para o desfecho desfavorável (óbito e transplante pulmonar)

Tabela 3 – Modelo de regressão logística binária multivariada método *forward conditional*

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AI</b>	Amplitude interquartílica
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>CFTR</b>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> – proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>DMRFC</b>	Diabetes melito relacionado à fibrose cística
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DPN</b>	Diferença de potencial nasal
<b>FC</b>	Fibrose cística
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HP</b>	Hipertensão pulmonar
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>PSAP</b>	Pressão sistólica da artéria pulmonar
<b>REBRAFC</b>	Registro Brasileiro de Pacientes com Fibrose Cística
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação periférica de oxigênio
<b>TAS</b>	Tempo de aceleração sistólica
<b>TCAR</b>	Tomografia computadorizada de alta resolução
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TC6M</b>	Teste de caminhada de seis minutos
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VO<sub>2</sub> máx</b>	Volume de oxigênio máximo
<b>VRT</b>	Velocidade de regurgitação tricúspide

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
2.1 FIBROSE CÍSTICA .....	16
<b>2.1.1 Aspectos Históricos</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1.2 Aspectos Epidemiológicos</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.3 Bases Moleculares da Doença e Fisiopatologia</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.4 Manifestações Clínicas</b> .....	<b>22</b>
2.1.4.1 Manifestações Respiratórias.....	22
2.1.4.2 Manifestações Gastrointestinais e Nutricionais .....	23
2.1.4.3 Outras Manifestações.....	24
<b>2.1.5 Diagnóstico</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1.6 Prognóstico</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1.7 Parâmetros Para Monitorar a Gravidade da Doença</b> .....	<b>30</b>
2.1.7.1 Escores clínicos.....	30
2.1.7.2 Escore Ecográfico Hepático.....	31
2.1.7.3 Função Pulmonar .....	31
2.1.7.4 Testes de Exercício .....	32
2.1.7.5 Exames de Imagem.....	35
2.1.7.6 Ecocardiograma Doppler .....	36
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>38</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	39
4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	39
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
5.1 DELINEAMENTO.....	40
5.2 POPULAÇÃO.....	40
5.3 AMOSTRA .....	40
<b>5.3.1 Critérios de inclusão</b> .....	<b>40</b>
<b>5.3.2 Critérios de exclusão</b> .....	<b>41</b>

5.4 LOGÍSTICA.....	41
5.5 MEDIDAS E INSTRUMENTOS.....	42
<b>5.5.1 Escore Clínico .....</b>	<b>42</b>
<b>5.5.2 Espirometria .....</b>	<b>42</b>
<b>5.5.3 Teste da Caminhada de Seis Minutos .....</b>	<b>43</b>
<b>5.5.4 Ecocardiograma com Doppler .....</b>	<b>43</b>
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	45
<b>6 ARTIGO .....</b>	<b>46</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>66</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>
<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE B - Teste de Caminhada de 6 Minutos .....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE C - Ficha de Coleta de Dados.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO A – Escala de Percepção de Esforço de Borg .....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO B – Escore Clínico de Shwachman-Kulczycki .....</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença progressiva, hereditária, autossômica recessiva, observada mais comumente em indivíduos com etnia caucasiana. O defeito genético primário compromete a proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR), resultando em aumento da viscosidade das secreções glandulares exócrinas. Essas alterações acarretam, no epitélio respiratório, diminuição do *clearance* mucociliar, alterações inflamatórias, e predisposição à infecção respiratória (1;2).

A incidência varia de acordo com o grupo étnico: 1 para cada 2.500 a 1 para cada 3.200 nascidos vivos em caucasianos, 1 para cada 15.000 em afro-americanos e 1 para cada 31.000 em asiáticos (3).

O diagnóstico de FC é baseado na presença de uma ou mais características fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, mais a evidência laboratorial de anormalidade na função da CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou achado de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem) (4).

Desde a descoberta do gene da FC, houve uma evolução significativa no conhecimento da doença respiratória, permitindo a intervenção mais efetiva no tratamento da doença. Por conta desses avanços, ocorre o aumento da sobrevida para mais ou menos 38 anos (5).

O aumento da longevidade tem ocasionado maior incidência de complicações em decorrência da piora progressiva da função pulmonar, do agravamento da insuficiência pancreática exócrina, do surgimento do diabetes melito, da progressão da hipertensão pulmonar (HP), e conseqüentemente da redução na resposta cardiorrespiratória (6).

A doença pulmonar é o maior preditor de morte na FC, e o VEF<sub>1</sub> é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC (4).

Entretanto, a heterogeneidade da doença, o efeito de sobrevivência ao se analisarem populações de pacientes adultos, e as variações populacionais tornam importante a busca de informações sobre os desfechos clínicos e fatores relacionados com o prognóstico em diferentes coortes de indivíduos com FC (4;7;8)

Um estudo transversal prévio (9;10), realizado com pacientes acompanhados pelo programa para adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de setembro de 2004 a dezembro de 2005, avaliou 40 dos 41 pacientes que se encontravam vinculados ao serviço na ocasião. Conjecturou-se que a análise evolutiva desta população poderia acrescentar informações prognósticas relevantes para o tratamento da doença.

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar os desfechos clínicos e os fatores relacionados com o prognóstico de uma coorte de pacientes adultos com FC durante sete anos de seguimento. Secundariamente, o estudo busca avaliar as alterações evolutivas no escore clínico, na função pulmonar, no TC6M e nos parâmetros de circulação pulmonar avaliados por Doppler ecocardiograma nos sobreviventes.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 FIBROSE CÍSTICA

A FC, ou mucoviscidose, é uma desordem genética autossômica recessiva letal, mais comum na população caucasiana. Decorre da alteração nas glândulas exócrinas, responsável pelo acometimento multissistêmico na FC (11).

A FC é caracterizada por uma grande variabilidade fenotípica, observando-se diferenças clínicas significativas na gravidade da doença e nas suas complicações entre os pacientes. As principais repercussões clínicas estão relacionadas com o comprometimento pulmonar – considera-se que as manifestações respiratórias são responsáveis por 90% dos casos de morbidade e mortalidade (12).

Nos pulmões, as alterações do transporte iônico promovem a redução das secreções mucosas, o aumento da viscosidade dessas secreções e a conseqüente diminuição da depuração mucociliar. A retenção do muco espesso nos bronquíolos favorece o surgimento de um círculo vicioso de inflamação, infecção bacteriana, destruição da arquitetura brônquica, e surgimento de bronquiectasias (13-15).

#### 2.1.1 Aspectos Históricos

No século XVIII e XIX, ocorreram as primeiras descrições de que crianças com o suor salgado morriam precocemente (2).

Em 1905, Landsteiner (16) foi responsável pela primeira descrição anatomopatológica da FC em recém-nascido, falecido no quinto dia de vida por íleo meconial.

Em 1936, Fanconi *et al.* (17) foram provavelmente os primeiros a descreverem a doença associada com bronquiectasias, e as alterações pancreáticas da FC como diferentes da síndrome



celíaca clássica.

Em 1938, a Dra. Dorothy Andersen (18), patologista no *Babies and Children Hospital at Columbia Presbyterian Medical Center*, em Nova Iorque, reconheceu a doença como entidade específica, e a chamou de “FC do pâncreas”. Dorothy Andersen estudava características clínicas, laboratoriais e de autópsia de crianças com doença celíaca tentando identificar critérios diagnósticos para uma condição causada por doença pancreática. Descreveu com grandes detalhes os achados de 49 crianças, tais como obstrução intestinal neonatal, complicações respiratórias, entre outras características da doença. Seu estudo se notabilizou pela descrição da histopatologia pancreática da doença.

Em 1944, Farber (19) formulou a hipótese de que o muco espesso e abundante presente em pacientes com FC resultava da estimulação alterada do sistema parassimpático, e era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, criando o termo mucoviscidose, ao descrever que outras secreções do organismo também estavam afetadas.

Em 1951, durante um verão intenso de Nova Iorque, Di Sant’Agnese *et al.* (20) observaram uma incidência elevada de pacientes com FC internados com prostração térmica, e atribuíram tal fato à perda excessiva de sal no suor. Essa observação tornou-se marco no desenvolvimento do teste diagnóstico, e orientou o estudo das células secretórias e glândulas exócrinas.

Em 1956, Schwachman *et al.* (21) realizaram estudos sobre testes de função pancreática, o uso de antibióticos, e a flora bacteriana.

Em 1958, Gibson e Cooke (22) desenvolveram e padronizaram um teste diagnóstico através da coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, permanecendo até hoje como o padrão áureo no diagnóstico da FC.

Também em 1958, Shwachman e Kulczycki (23) elaboraram e publicaram um sistema de avaliação da gravidade da doença, considerando atividade diária, exame físico, aspectos nutricionais e

aspectos radiológicos, que ainda hoje é muito utilizado.

Em 1983, Quinton *et al.* (24) sugeriram uma anormalidade no transporte de eletrólitos nas glândulas sudoríparas, o que explicaria os níveis elevados de sal no suor desses pacientes. Outros estudos confirmaram a hipótese do defeito na permeabilidade nos canais de cloro, e o associaram às manifestações clínicas da FC.

Em 1985, o gene da FC no braço longo do cromossomo 7 foi finalmente sequenciado. Em três artigos publicados na Science em 1989, cientistas de Toronto e Michigan descreveram isolamento, sequência e mutação mais comuns no *locus* FC (25).

Nos últimos anos, o tratamento da FC tem sofrido transformação, de modo que a mudança no curso fatal da doença está se tornando uma realidade. A perspectiva nunca foi tão encorajadora para o tratamento da causa da FC. Na próxima década, é provável que um potencializador da CFTR e um gene corretor possam estar disponíveis para o tratamento, com alta probabilidade de desacelerar a progressão da doença, sendo capaz de manter a função pulmonar e o estado nutricional durante a idade adulta (26).

Uma das estratégias mais promissoras para o avanço do tratamento do paciente com FC é a terapia gênica. O princípio desta terapia envolve a administração do ácido ribonucleico ou do ácido desoxiribonucleico para as células epiteliais das vias aéreas, a fim de compensar o defeito genético. As dificuldades técnicas incluem a necessidade de readministrações contínuas devido ao *turnover* das células alvos e à resposta imunológica. Além disso, a baixa expressão da CFTR e o curso episódico da doença pulmonar tornam difícil a utilização dos desfechos convencionais como medida de eficácia da terapêutica gênica. Dessa forma, a terapia gênica não se converteu ainda em realidade clínica, a despeito de inúmeros ensaios clínicos (11;27).

Outra perspectiva de tratamento consiste na terapêutica com células-tronco. Várias populações celulares derivadas da medula óssea adulta ou do cordão umbilical podem localizar uma variedade de

órgãos e adquirir características fenotípicas e funcionais de células orgânicas específicas maduras. Isso permitiria corrigir o defeito genético por meio da regeneração de células epiteliais respiratórias. Entretanto, o conhecimento das células-tronco pulmonares é muito escasso, e a pesquisa está em fase muito inicial (11;27).

### **2.1.2 Aspectos Epidemiológicos**

A FC é a doença genética mais frequente na população de origem caucasóide. De acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation* de 2012, a FC afeta cerca de 30.000 crianças e adultos nos Estados Unidos, e cerca de 70.000 em todo o mundo. Esses dados demonstram que as perspectivas para as pessoas com FC continuam a melhorar.

Sua incidência varia de acordo com o grupo étnico em que está presente: 1 para cada 2.500 a 1 para cada 3.200 nascidos vivos em caucasianos, 1 para cada 15.000 em afro-americanos, e 1 para cada 31.000 em asiáticos (3).

Na América Latina, a composição étnica da população é bastante heterogênea. Em países como Uruguai e Argentina, cerca de 90% da população é de origem caucasóide. Em outros países, como México, Colômbia e Chile, 57 a 87% são mestiços. Assim, a incidência de FC nestes países é muito variável, sendo estimada de 1: 3.900 em Cuba e de 1:8.500 no México (28).

No Brasil, Raskin estimou que a incidência de FC seja de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. O estudo de Raskin, que incluiu cinco estados do país (RS, SC, PR, SP e MG), detectou uma grande variação quanto à incidência da doença entre eles. O Rio Grande do Sul apresentou a maior estimativa (1 caso de FC em cada 1.587 nascidos vivos), e São Paulo apresentou a menor estimativa (1 em cada 32.258) (29).

A mediana prevista de sobrevivência tem aumentado: adultos e crianças com FC estão apresentando melhor função pulmonar e estado nutricional. Além disso, graças à triagem neonatal em todo o país, mais diagnósticos são feitos no primeiro ano de vida, e quase a metade de todas as pessoas com FC estão agora com idades entre 18 anos ou mais (30).

### **2.1.3 Bases Moleculares da Doença e Fisiopatologia**

O gene responsável pelo defeito na FC foi identificado no braço longo do cromossomo 7. Denominado CFTR, este gene codifica uma proteína de 1.480 aminoácidos. A proteína da CFTR funciona como um canal direto na membrana epitelial que realiza o transporte do íon cloro, sódio e água através da membrana apical e o interior da célula (31;32).

A FC apresenta o padrão de herança genética autossômica recessiva, sendo necessário que duas mutações estejam presentes para que a doença se manifeste. Portadores de uma única mutação não apresentam anormalidades fenotípicas (33).

Segundo o *Cystic Fibrosis Mutation Database*, existem 1.950 mutações identificadas ao longo do gene CFTR (acesso em novembro de 2013) (34).

A mutação mais frequente nos pacientes com FC é a F508del, estando presente em aproximadamente 66% dos alelos em estatística mundial (35). No Brasil, encontrou-se a frequência de 47% dos alelos examinados, com maior prevalência em Minas Gerais, São Paulo e Rio Grande do Sul (36).

As mutações descritas para a FC podem ser agrupadas em cinco classes, de acordo com o tipo de defeito produzido na CFTR. As mutações de classe 1, 2 ou 3 estão associadas com doença mais grave, pior função pulmonar e insuficiência pancreática. As mutações de classe 4 ou 5 estão associadas com doença pulmonar mais leve e suficiência pancreática (27).

A CFTR é encontrada nas glândulas sudoríparas, ductos pancreáticos, intestino, túbulos seminíferos, vias aéreas, canalículos hepáticos, e em muitos outros tecidos (11). No epitélio respiratório, a CFTR transporta cloreto para a luz das vias aéreas. A saída do cloreto desencadeia a movimentação de sódio pela via intercelular também para a luz da via aérea, de modo a manter o equilíbrio necessário de cargas elétricas na região. A movimentação de cloreto de sódio para o meio externo arrasta água por gerar forças osmóticas, e esta água se incorpora ao líquido superficial das vias aéreas (11).

As mutações da FC fazem com que a CFTR não atinja a membrana apical, ou pode atingi-la mas tendo função reduzida, o que resulta em um transporte de cloretos reduzido na superfície apical das células epiteliais. Além disso, a absorção do sódio a partir das vias aéreas se torna aumentada. Isso porque o funcionamento normal da CFTR inibe a atividade dos canais de sódio, enquanto as mutações na CFTR provocam aumento na absorção de sódio na FC. Assim, o defeito básico na FC é uma diminuição na condutância do cloreto através das membranas apicais, acompanhada por um aumento na captação dos íons sódio (11).

Nas células glandulares e epitélio das vias aéreas, a disfunção da CFTR resulta em diminuição da camada do líquido superficial das vias aéreas, aumento da viscosidade das secreções, e diminuição da capacidade de remover infecções bacterianas . O muco espesso favorece a colonização e a persistência bacteriana nas vias aéreas (27).

A lesão pulmonar inicial na FC é uma bronquiolite. A oclusão de bronquíolos por impactação de secreção ou estenose cicatricial e progressão do processo inflamatório, a ela associada, ao longo da parede de vias aéreas maiores explicam o aparecimento de bronquiectasias. A distorção brônquica originada desse processo irá proporcionar ainda maior obstrução e retenção de secreção, aumentando o processo infeccioso (37).

Decorre dessa cascata de eventos uma predisposição única à infecção no trato respiratório do indivíduo com FC, sendo que patógenos específicos serão adquiridos em uma sequência dependente da idade (37).

## **2.1.4 Manifestações Clínicas**

### *2.1.4.1 Manifestações Respiratórias*

Embora afete vários órgãos, a doença pulmonar é responsável pela maior morbidade e mortalidade em pacientes com FC. O processo inflamatório e a infecção pulmonar crônica promovem declínio da função pulmonar, resultando em sintomas como tosse e expectoração crônica (38).

A doença respiratória crônica na FC se manifesta por colonização ou infecção persistente com patógenos típicos, tosse ou expectoração crônica, alterações persistentes na radiografia de tórax, obstrução das vias aéreas com sibilância e alçaponamento aéreo, pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais e baqueteamento digital (7).

A colonização e a infecção bacteriana crônica na FC ocorrem de maneira progressiva de acordo com a idade e com o curso da doença pulmonar. No início, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenza* são os agentes mais comuns (7;33).

Em fases avançadas da doença pulmonar, há um aumento na prevalência de microorganismos, como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xiloxidans* e *Aspergillus fumigatus*. Alguns pacientes infectados por *Burkholderia cepacia* apresentam rápida progressão da doença pulmonar e menor sobrevida (37;39).

Existem episódios intermitentes de piora aguda dos sintomas – definidos como exacerbação pulmonar –, que determinam piora da qualidade de vida, maior velocidade de declínio da função

pulmonar, e maior custo para o tratamento (38).

Na maioria dos pacientes com FC e doença pulmonar avançada, há elevação da pressão na artéria pulmonar, geralmente de grau leve e relacionada à destruição parenquimatosa ou à hipoxemia (40). O sono é geralmente alterado e fragmentado, relacionando-se parcialmente à gravidade da doença pulmonar (41).

#### *2.1.4.2 Manifestações Gastrointestinais e Nutricionais*

As manifestações clínicas mais precoces da FC estão relacionadas a alterações gastrointestinais e nutricionais, tais como destruição do tecido acinar pancreático, obstrução dos ductos pancreáticos, insuficiência pancreática exócrina e doença hepática crônica (7;42).

O estado nutricional desempenha um importante papel no curso clínico da FC. Prejuízos no estado nutricional acarretam alterações na função pulmonar e interferem na sobrevida do paciente. A intervenção nutricional deve ser precoce. Todo o paciente deve ser avaliado regularmente a fim de monitorizar o estado nutricional e assegurar uma adequada ingestão calórica. A recomendação inclui uma dieta rica em gordura, com 35% a 40% das calorias a partir dessa fonte. O paciente com FC pode necessitar 120% a 150% das necessidades diárias estimadas. Suplementos orais comerciais podem ser utilizados em casos selecionados. A meta é manter o índice de massa corporal  $\geq 22\text{kg/m}^2$  nas mulheres e  $\geq 23\text{kg/m}^2$  nos homens. Também são componentes importantes da abordagem nutricional o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e do diabetes melito relacionado à FC (DMRFC) (43).

### 2.1.4.3 Outras Manifestações

O DMRFC é a comorbidade comum nos pacientes com FC, ocorrendo em aproximadamente 20% dos adolescentes e 40–50% dos adultos. O defeito básico parece ser devido à precipitação de proteínas viscosas nos ductos pancreáticos biliares com conseqüente obstrução ductal e lesão ou destruição do tecido pancreático, reduzindo o número de células beta. Dessa forma, o DMRFC é causado primariamente pela insuficiência de insulina, embora níveis flutuantes de resistência insulínica sejam comuns (44).

O surgimento clínico do DMRFC se associa ao declínio acentuado do estado clínico, da função pulmonar e da sobrevivência, especialmente nas mulheres (45).

De acordo com a Associação Americana de Diabetes, os pacientes com FC devem realizar rastreamento anual com teste de tolerância oral da glicose a partir dos 10 anos de idade, com os critérios diagnósticos habituais. Não se recomenda o uso de hemoglobina glicosilada como teste de rastreamento. O tratamento deve ser realizado com insulina, a fim de atingir o alvo glicêmico adequado. Além disso, os pacientes devem ser monitorados anualmente para as complicações do diabetes após cinco anos do diagnóstico do DMRFC (46).

Na população de adultos com FC, é alta a prevalência de alterações esqueléticas em decorrência de distúrbios do cálcio. Em revisão sistemática, a prevalência de osteoporose em adultos com FC foi de 23,5%, e a de fraturas vertebral e não vertebral de 14% e 19,7% respectivamente (47); a osteopenia é observada em 38% (48).

Recentes dados sugerem que a disfunção da CFTR afeta a atividade celular óssea. A baixa densidade mineral óssea tem etiologia multifatorial, como fatores genéticos, insuficiência pancreática, desnutrição, corticoterapia, níveis inadequados de hormônios sexuais, níveis elevados de citocinas



inflamatórias, inatividade e má absorção da vitamina D. Os bifosfonados mostraram melhorar a densidade mineral óssea em pacientes com FC (49).

Aproximadamente 99% dos homens com FC apresentam infertilidade por ausência congênita bilateral dos canais deferentes. A produção de esperma, por outro lado, acontece normalmente permitindo técnica de reprodução assistida com microaspiração do epidídimo e fertilização *in vitro* (34). As mulheres com FC não parecem ter diminuição significativa da fertilidade e podem ter bom desfecho, dependendo do seu estado pulmonar e nutricional (50).

### 2.1.5 Diagnóstico

A FC é diagnosticada pela presença de pelo menos um achado fenotípico (Quadro 1), história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhada de evidência laboratorial de disfunção da CFTR com o teste do suor positivo ou diferença de potencial nasal (DPN) positivo, ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC no gene da CFTR (7).

O teste do suor, considerado padrão áureo para o diagnóstico da FC, tem elevada sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não é invasivo. Esse teste é realizado por meio da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtidos pelo método da iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson e Cooke (2;22).

O valor de suor mínimo aceitável é de 75mg no procedimento de Gibson-Cooke, e de 15 $\mu$ L para o sistema Macroduct (7;22).

O teste deve ser realizado pelo menos duas vezes para confirmação do diagnóstico, com intervalo de semanas entre eles. O ponto de corte para diagnóstico é de cloro acima de 60mEq/L, em amostra adequada. Valores entre 40 e 60mEq/L são considerados limítrofes ou intermediários; e valores inferiores a 40mEq/L são considerados normais (7;51).

Entretanto, o teste do suor normal ou limítrofe não exclui o diagnóstico de FC. É preciso que esses pacientes realizem testes diagnósticos adicionais. Aproximadamente 3,5% dos pacientes com diagnóstico de FC possuem cloro menor que 60mEq/L e somente 1,2% com menos de 40mEq/L (52).

Testes adicionais são utilizados para auxiliar o diagnóstico em pacientes com sintomas gastrointestinais ou pulmonares menos específicos de FC. O teste de DPN pode ser particularmente útil em pacientes com teste de cloro no suor limítrofe ou inconclusivo (53).

A DPN mede *in vivo* a diferença de potencial existente entre o lado interno e externo da célula epitelial da mucosa nasal, o qual é comparável à diferença de potencial da mucosa brônquica (54). Os achados indicativos de FC incluem a presença de uma alta diferença de potencial basal (7;55).

Recomenda-se também que a DPN seja avaliada duas vezes, em momentos diferentes. Porém, poucos centros altamente especializados são capacitados para realizar a técnica com padronização adequada (4;7).

Além dos testes adicionais necessários, deve ser realizada a pesquisa de mutações no gene CFTR. A identificação de duas mutações conhecidas para a FC é decisiva naquele paciente que apresenta quadro clínico compatível e teste do suor não conclusivo. Tal análise apresenta alta especificidade para FC mas baixa sensibilidade. Isso porque existem 1950 mutações já identificadas, mas na prática clínica a disponibilidade de investigação é restrita a um pequeno número de mutações mais frequentes. Essa pesquisa possui alto custo, e poucos centros são capacitados em realizá-la (2;24;34).

**Quadro 1 - Achados fenotípicos consistentes com o diagnóstico de FC**

## 1. Doença sinopulmonar crônica manifesta por:

- a) colonização/infecção persistente com patógenos típicos de fibrose cística, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e não mucoide, e *Burkholderia cepacia*;
- b) tosse e expectoração crônicas;
- c) anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação);
- d) obstrução das vias aéreas com sibilância e alçaponamento aéreo;
- e) pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais;
- f) baqueteamento digital.

## 2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo:

- a) intestinal – íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal;
- b) pancreática – insuficiência pancreática e pancreatite recorrente;
- c) hepática – doença hepática crônica manifesta por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular;
- d) nutricional – prejuízo de desenvolvimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis;

## 3. Síndromes perdedoras de sal – depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica;

## 4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência congênita bilateral dos ductos deferentes).

Adaptado de: Rosenstein e Cutting (56)

### 2.1.6 Prognóstico

Com o surgimento de centros especializados para o tratamento da FC, nas últimas décadas a sobrevida dos pacientes tem aumentado consideravelmente. Em 1950, a expectativa de vida era inferior a um ano, e poucos pacientes conseguiam ingressar na escola. Entre a década de 70 e 80, começaram a surgir os primeiros adultos com expectativa de vida de 18 anos. Atualmente, a mediana de expectativa de vida aumentou para 41,1 anos (57). Foram importantes para o aumento da sobrevida o desenvolvimento da terapia por antibióticos antipseudomonas e a reposição de enzimas pancreáticas (30).

Dados do registro norte-americano (33) mostraram que 43% da população de pacientes com FC são adultos; comparativamente à taxa em 1990, de apenas 30%, evidencia-se que houve um aumento significativo desta população. Segundo o Registro Brasileiro de FC (REBRAFC), em 2011 havia 1950 pacientes cadastrados – destes, 415 pacientes (21,3%) apresentam 18 anos ou mais (58).

Nos pacientes com FC, a idade adulta relaciona-se com o aumento das comorbidades relacionadas à doença, como diabetes melito, osteoporose e doença hepática. Em torno de 80% das mortes em pacientes com FC são ocasionadas pelo avanço da doença pulmonar. Dentre os fatores de risco mais relevantes associados à mortalidade e ao declínio da função pulmonar, estão a presença de diabetes melito,  $SpO_2 < 95\%$  e antibioticoterapia endovenosa. A doença pulmonar é o maior preditor de morte na FC, e o  $VEF_1$  é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC (4).

Em um estudo retrospectivo, foi descrito uma coorte de 94 pacientes durante os primeiros 10 anos de sua atividade. Destes pacientes, 81,9% sobreviveram no período de estudo, 6 pacientes sobreviveram com transplante pulmonar, e 11 pacientes vieram a óbito. Os fatores que se associaram de forma independente com a evolução precária (óbito e sobrevivência com transplante pulmonar) foram o escore clínico de Shwachman-Kulczycki e o  $VEF_1$ . A insuficiência respiratória crônica

agudizada por infecção respiratória foi apontada como grande responsável pelo óbito da grande maioria (82%) (8).

A heterogeneidade da doença, o efeito de sobrevivência ao se analisar populações de pacientes adultos e as variações populacionais tornam importante a busca de informações sobre os desfechos clínicos e os fatores relacionados com o prognóstico em diferentes coortes de indivíduos com FC (4;7;8).

O transplante de pulmão, última opção terapêutica para pacientes com doença pulmonar terminal, tem o potencial de melhorar substancialmente a qualidade de vida de pacientes adequadamente selecionados (59;60). O encaminhamento para transplante em geral ocorre quando o  $VEF_1$  é inferior a 30% do previsto. No processo de decisão quanto ao transplante influenciam também idade, sexo, colonização bacteriana, infecção pulmonar e taxa de declínio do  $VEF_1$  (59;60).

A melhora acentuada, ao longo das últimas duas décadas, na expectativa de vida dos pacientes com FC é em grande parte resultado da centralização do atendimento em centros de tratamento, bem como de terapêutica mais agressiva dos sintomas. Os recentes avanços na compreensão da fisiopatologia da FC ainda não resultaram em melhora significativa no atendimento clínico. A grande esperança para o futuro é que as terapias que tratam o defeito genético básico venham normalizar a expectativa de vida para aqueles que nascem com mutações do gene CFTR (59;60).

## 2.1.7 Parâmetros Para Monitorar a Gravidade da Doença

### 2.1.7.1 Escores clínicos

Os escores de gravidade da FC foram elaborados por meio da análise e da comparação dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, e são usados há décadas para avaliar a extensão da lesão pulmonar (61), comparar a gravidade clínica dos pacientes, avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e estimar o prognóstico. No entanto, não há consenso com relação ao escore ideal (62-64).

Existem 16 escores publicados e citados em conceituados estudos; 8 são escores clínicos, 5 radiológicos, 2 tomográficos e 1 cintilográfico. Cada escore é inserido em um momento histórico de compreensão científica da doença, e todos visam retratar a gravidade e contribuir para a avaliação das intervenções terapêuticas (65).

O escore clínico de Shwachman-Kulczycki (23) (Anexo B) foi descrito em 1958 após um estudo longitudinal com 105 pacientes com FC acompanhados durante cinco anos a partir do diagnóstico. Esse escore representa um marco no histórico científico da FC, e vem sendo muito utilizado até os dias atuais. O objetivo é comparar as manifestações clínicas entre os pacientes, detectar os efeitos do tratamento e contribuir para a determinação de critérios diagnósticos (23).

Para tanto, o escore clínico considera quatro diferentes características: atividade geral, nutrição, exame físico e achados radiológicos do tórax. Cada uma delas é pontuada em uma escala de 5 a 25 pontos: quanto menor for a pontuação, mais grave se encontra o paciente – um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica (23).

### 2.1.7.2 Escore Ecográfico Hepático

Outro escore muito utilizado na rotina clínica de pacientes com FC é o escore hepático desenvolvido por Williams *et al.* (66). É um sistema de escore ultrassonográfico para auxiliar a identificação de pacientes com hepatopatia associada à FC. Este sistema considera três características ultrassonográficas: parênquima hepático (pontuação 1 = normal, 2 = grosseiro, e 3 = irregular), borda hepática (pontuação 1 = lisa, e 3 = nodular) e fibrose periportal (pontuação 1 = ausente, 2 = moderada, e 3 = grave). O escore final igual a 3 é consistente com um fígado normal. Escores crescentes são sugestivos de doença hepática progressiva. Um escore de 8 a 9 é compatível com cirrose hepática estabelecida.

Essa pontuação é útil não só para identificar pacientes com cirrose, mas também para pacientes com doença mais leve (escore 4-7), por meio do diagnóstico mais precoce e da monitoração do tratamento (67). O sistema de avaliação ultrassonográfica pelo escore de Williams é utilizado na rotina dos pacientes com FC no HCPA.

### 2.1.7.3 Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar são a maneira mais objetiva para mensurar a extensão do envolvimento pulmonar pela doença. A espirometria é um teste que auxilia na prevenção, e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. A espirometria deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou com doença respiratória conhecida (68).

A avaliação espirométrica permite medir o volume de ar inspirado, expirado e os fluxos respiratórios, sendo especialmente útil a análise dos dados derivados da manobra expiratória. Entre os volumes e fluxos aéreos medidos pela espirometria destacam-se o  $VEF_1$ , a CVF, e suas relações ( $VEF_1/CVF$ ) (68).

A espirometria é utilizada regularmente na avaliação e no acompanhamento dos pacientes com FC. Em geral, a avaliação espirométrica é realizada em cada consulta ambulatorial, e permite identificar a presença de distúrbio ventilatório, assim como avaliar o grau de comprometimento das vias aéreas (12).

O distúrbio ventilatório na FC é essencialmente obstrutivo. As alterações mais precoces da função pulmonar refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, demonstrado por diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapamento aéreo, conforme evidenciado por diminuição do fluxo expiratório forçado 50% a 75% da CVF e fluxo médio expirado forçado, diminuição da relação  $VEF_1/CVF$ , e aumento da relação volume residual e capacidade pulmonar total (69).

Em um estudo multicêntrico realizado entre 1994 a 2005 nos EUA, envolvendo 20.644 pacientes com FC com idade entre 6 e 45 anos, foi observado que os resultados de  $VEF_1$  apresentaram uma piora progressiva anualmente, com maior decréscimo em adolescentes de 14 a 15 anos (70).

A doença pulmonar é o maior preditor de morte na FC, e o  $VEF_1$  é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC (4).

Outro exame muito utilizado na avaliação da função pulmonar é a pletismografia, considerada o melhor método para determinação dos volumes pulmonares, por causa de precisão, da rapidez, da reprodutibilidade e da capacidade para avaliar o ar aprisionado, além de determinar a resistência e a condutância das vias aéreas no mesmo teste (71;72).

#### *2.1.7.4 Testes de Exercício*

A avaliação da capacidade de exercício é importante auxiliar para a análise da capacidade funcional, da resposta ao tratamento e da progressão da doença. Inclui testes de capacidade máxima de exercício (ergoespirometria em bicicleta ou esteira ergométrica), e testes de capacidade



submáxima, como o teste do degrau de 3 minutos, o shuttle test e o TC6M. De alta reprodutibilidade e validade, estes testes são de fácil aplicação, não invasivos, e de importante utilização para avaliação da progressão da doença, e devem ser realizados anualmente (73;74).

Os testes de capacidade máxima foram desenvolvidos com o objetivo de submeter o paciente a um estresse físico programado e personalizado, a fim de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço máximo no exercício. A ergoespirometria é o teste padrão áureo para avaliação da capacidade de exercício na FC. Ele pode ser realizado em esteira ou bicicleta ergométrica com medição direta do consumo de volume de oxigênio máximo ( $VO_2$ máx) (75). A bicicleta ergométrica possibilita um estado metabólico mais estável, sendo assim mais fácil de aferir a carga de trabalho. Já a esteira, por ser uma forma familiar de exercício, pode gerar um  $VO_2$ máx maior que o realizado em bicicleta ergométrica (76).

A vantagem principal dos testes de esforço máximo consiste em verificar de modo mais abrangente os sintomas limitantes do exercício e a real condição física de cada paciente (77). Entretanto, os testes de capacidade máxima são testes mais elaborados e dispendiosos; além disso, é possível que não sejam tolerados por pacientes com doença pulmonar avançada (78).

O teste do degrau de 3 minutos é de exercício submáximo: o paciente deve subir e descer um degrau de 15cm de altura por 3 minutos consecutivos a uma frequência de 30 degraus por minuto. É rápido e simples de realizar, provocando maior aumento da frequência cardíaca e da dispneia que o TC6M, mas com equivalentes níveis de dessaturação (73).

O *shuttle test* é um teste incremental da capacidade de exercício máxima: o paciente é instruído a andar ou correr na marca de dois cones colocados à distância de 9 metros, no intervalo de tempo de um bip emitido por um gravador. A velocidade é aumentada a cada nível completado, e o teste termina quando o paciente não consegue mais manter o desempenho requerido (73).

O TC6M tem sido amplamente utilizado nas avaliações periódicas da capacidade submáxima de exercício em pacientes com doença pulmonar e insuficiência cardíaca (79-81). Esse teste também tem sido indicado para mensurar as respostas após intervenções terapêuticas, para verificar a capacidade funcional de exercício (79-82), e tem sido utilizado mundialmente como preditor de morbidade e mortalidade em várias patologias. Além disso, o teste provou ser importante na avaliação de pacientes com FC (83-85).

Em 2002, um estudo com objetivo de determinar a capacidade submáxima de exercício através do TC6M em pacientes adultos com FC avaliou 41 pacientes. Esse estudo demonstrou que os pacientes com distúrbio funcional mais grave apresentaram maior dessaturação de oxigênio e maior grau de dispneia ao final do TC6M (6).

A *American Thoracic Society* (ATS) (86) publicou diretrizes para padronizar o TC6M. O teste deve ser realizado em lugar fechado, em um corredor plano com superfície dura, com no mínimo 30 metros de comprimento, sendo demarcado a cada 3 metros. Para realizar o teste, são necessários: cronômetro, dois cones, uma cadeira, torpedo de oxigênio, esfigmomanômetro, oxímetro de pulso e planilha de registros. Antes do início do TC6M, o paciente deve estar em repouso, permanecendo sentado em uma cadeira por no mínimo 10 minutos. Devem ser checados os sinais vitais, e solicita-se ao paciente que responda sobre a sensação de dispneia e sobre a sensação de fadiga em membros inferiores, usando a escala de percepção de esforço de Borg (87) (Anexo A). O pesquisador explica ao paciente que ele deverá caminhar o mais longe possível durante o período de 6 minutos, sendo permitido interromper a caminhada a qualquer momento que for desejável e ou necessário. Seguindo as recomendações da ATS, o pesquisador deve demonstrar o percurso a ser feito pelo paciente, caminhando uma volta completa no corredor; o pesquisador não deve caminhar com o paciente (86).

### 2.1.7.5 Exames de Imagem

Na FC, assim como nas demais doenças que comprometem as vias aéreas e os pulmões, os principais métodos de imagem utilizados são a radiografia e a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (88).

A radiografia é uma importante ferramenta na avaliação inicial, e permanece como modalidade diagnóstica primária no seguimento dos pacientes. É um método amplamente disponível, de baixo custo e a exposição à radiação é pequena. Na maioria dos casos, os achados radiológicos são inespecíficos (89;90).

As radiografias simples de tórax podem sugerir o diagnóstico bem como apresentar as principais alterações relacionadas à doença. Os sinais precoces da doença são hiperinsuflação, que reflete a presença de obstrução das pequenas vias aéreas por muco, e o espessamento das paredes brônquicas no lobo superior direito (91). Evolutivamente, com a progressão das alterações brônquicas, surgem opacidades parenquimatosas, atelectasias segmentares, linfonomegalias hilares e acentuação das áreas de hiperinsuflação. Deve-se reconhecer que os pacientes podem apresentar exacerbações dos sintomas com pouca alteração visível na radiografia (92).

Os principais achados da TCAR na FC incluem bronquiectasias, espessamento da parede brônquica, atenuação em mosaico, impactação mucoide, atelectasia, consolidação, cistos e bolhas, entre outros (93).

As bronquiectasias foram observadas em todos os pacientes com FC em estágio avançado estudados com TCAR. Todos os lobos são envolvidos, embora na fase inicial da doença as anormalidades predominem nos lobos superiores, e em alguns pacientes no lobo superior direito (94).

O aprisionamento aéreo pode ser uma manifestação precoce da doença, e as impactações mucoides são frequentes e de grande significado clínico, pois sua presença dificulta a ação adequada

da antibioticoterapia. Seu achado na TCAR é fundamental no planejamento terapêutico. As atelectasias e as consolidações podem estar presentes em 80% dos casos de pacientes com FC (92).

Comparando a acurácia diagnóstica dos dois métodos, verifica-se que a tomografia é sem dúvida superior, sendo capaz de caracterizar alterações não evidentes à radiografia (88).

No acompanhamento de pacientes com FC, a tomografia não é rotineiramente indicada. Seu uso é restrito a casos selecionados e na avaliação de pacientes com doença avançada (95).

#### *2.1.7.6 Ecocardiograma Doppler*

O ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler é o método não invasivo mais sensível para a investigação da HP. Estudos já demonstraram que a PSAP estimada pelo ecocardiograma correlaciona-se positivamente com a pressão média da artéria pulmonar medida de forma invasiva (96;97).

O ecocardiograma Doppler pode estimar a PSAP pela determinação da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) na sístole ventricular direita (a pressão sistólica do ventrículo direito, que é a estimativa primária, é virtualmente igual à PSAP em ausência de estenose pulmonar). A VRT normal é de 2,0 a 2,5m/s. O tempo de aceleração do jato sistólico direito é maior ou igual a 120m/s. Valores de VRT acima de 2,5 a 3,0m/s, e um tempo de aceleração do jato sistólico entre 80 e 100m/s corresponde à HP leve. A HP moderada à grave é caracterizada por valores de VRT maiores ou iguais a 3,0m/s, e um tempo de aceleração do jato sistólico menor que 80m/s (98;99).

A HP é caracterizada pela elevação crônica da pressão da artéria pulmonar, que gera sobrecarga ventricular direita com hipertrofia e dilatação do ventrículo direito, podendo evoluir para insuficiência cardíaca (99).

Em indivíduos com FC, o desenvolvimento de hipóxia alveolar em áreas hipoventiladas conduz à

vasoconstrição pulmonar hipóxica. Quando o estado hipóxico é prolongado, a circulação pulmonar sofre alterações estruturais chamadas de remodelamento – ou seja, ocorre hipertrofia e hiperplasia da camada média dos vasos arteriais, bem com a muscularização de vasos periféricos. Esse mecanismo desencadeia o aumento na resistência vascular periférica e consequente HP. A HP implica sobrecarga do coração direito com hipertrofia do ventrículo direito e risco de insuficiência cardíaca direta na evolução (100;101).

Estima-se que 70% dos pacientes com FC desenvolvem HP e hipertrofia do ventrículo direito (cor pulmonale). O tempo de sobrevida médio após o diagnóstico clínico de cor pulmonale tem sido relatado como sendo de 8 meses, com uma variação de 1 a 63 meses de vida (102;103).

Fraser *et al.* (102), em 1999, demonstraram que a HP subclínica se desenvolve em proporção significativa em pacientes com FC, e está fortemente correlacionada com a hipoxemia, independente da função pulmonar destes pacientes. Além disso, esse estudo demonstrou que há uma diferença significativa entre a média de sobrevida em indivíduos com e sem HP, indicando que a HP subclínica é um importante preditor de mortalidade nesses pacientes.

A evidência clínica de HP em pacientes com FC é indicadora de pior prognóstico, e está associada à evolução da doença pulmonar. Com o progresso da doença, esses pacientes desenvolvem doença pulmonar incapacitante, insuficiência respiratória, HP e cor pulmonale. A meta para um melhor prognóstico deve ser prevenir o desenvolvimento ou a progressão da HP nesses pacientes (4;102).

### 3 JUSTIFICATIVA

Nas últimas quatro décadas, o prognóstico dos pacientes com FC tem melhorado consideravelmente (33). O aumento da longevidade na FC resultou em uma maior proporção de problemas médicos relacionados com a idade e com a progressão da doença, modificando as necessidades na assistência da saúde (7). A doença pulmonar tem sido relatada como a maior preditora de morte na FC, e o VEF<sub>1</sub> é considerado o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC (4).

Entretanto, a heterogeneidade da doença, o efeito de sobrevivência ao se analisar populações de pacientes adultos e as variações populacionais tornam importante a busca de informações sobre os desfechos clínicos e fatores relacionados com o prognóstico em diferentes coortes de indivíduos com FC (4;7;8).

Um estudo transversal prévio (9;10), realizado com pacientes acompanhados pelo programa para adultos com FC do HCPA no período de setembro de 2004 a dezembro de 2005, avaliou 40 dos 41 pacientes que se encontravam vinculados ao serviço na ocasião. Conjecturou-se que a análise evolutiva desta população poderia acrescentar informações prognósticas relevantes para o tratamento da doença.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

O objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos clínicos e os fatores relacionados com o prognóstico de uma coorte de pacientes adultos com FC durante um seguimento de sete anos.

### **4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Avaliar as alterações evolutivas no escore clínico, na função pulmonar, no TC6M e nos parâmetros de circulação pulmonar avaliados por ecocardiograma Doppler nos sobreviventes de uma coorte de pacientes adultos seguidos por sete anos.

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 DELINEAMENTO**

O estudo de coorte foi prospectivo com enfoque prognóstico.

### **5.2 POPULAÇÃO**

A população do estudo foi constituída de 40 pacientes com diagnóstico de FC, estabelecido de acordo com os critérios de consenso (4). Os pacientes estavam em acompanhamento no Programa de Adolescentes e Adultos com FC do Serviço de Pneumologia do HCPA, e já haviam sido estudados previamente no ano de 2004 a 2005 (9;10).

### **5.3 AMOSTRA**

#### **5.3.1 Critérios de inclusão**

Por ocasião da avaliação inicial, os pacientes deveriam ter idade igual ou superior a 16 anos; diagnóstico de FC baseado na presença de uma ou mais característica fenotípica, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo; e evidência laboratorial de anormalidade na produção da CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC no gene da CFTR (genotipagem) (4).

Por ocasião de todas as avaliações, os pacientes deveriam apresentar estabilidade clínica da doença definida por pelo menos 30 dias sem internação e sem modificação no seu tratamento de manutenção, em qualquer das avaliações do estudo.



### 5.3.2 Critérios de exclusão

Os pacientes que tenham desenvolvido alguma forma de doença cardíaca, ortopédica, traumatológica ou outra alteração que impeça a realização das avaliações preconizadas pelo estudo foram excluídos da coorte.

### 5.4 LOGÍSTICA

Este estudo foi realizado no ambulatório do Programa de Adolescentes e Adultos com FC, localizado na zona 12 do HCPA.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo. Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), foram submetidos à avaliação clínica. Além disso, foram utilizados questionários específicos para o registro de variáveis clínicas. Foram registrados idade, sexo, etnia, identificação da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto), índice de massa corporal (IMC), presença de insuficiência pancreática exócrina, presença de diabetes melito, e escore hepático (66) dicotomizado em normal (= 3 pontos) ou alterado (> 3 pontos).

Por ocasião da avaliação inicial, os pacientes incluídos haviam realizado, no último ano, um mínimo de três exames bacteriológicos do escarro em meio específico para *P. aeruginosa* e para o complexo *B. cepacia*. Os exames bacteriológicos do escarro foram realizados no Serviço de Microbiologia do HCPA. Foram considerados portadores de *B. cepacia* ou de *P. aeruginosa* os pacientes com pelo menos duas amostras de escarro positivas para uma dessas bactérias no último ano de avaliação.

Os desfechos foram definidos como favorável (sobreviventes sem transplante pulmonar) e não favorável (sobreviventes com transplante pulmonar e óbitos). Os desfechos foram definidos com base na revisão dos prontuários, e quando necessário por contato telefônico.

Os pacientes com desfechos favoráveis foram convidados a realizar reavaliação clínica, espirometria, TC6M e ecocardiograma Doppler no sétimo ano de seguimento. O ecocardiograma Doppler foi realizado pelo mesmo examinador (A.F.F. Pinotti) nos dois momentos do estudo.

## 5.5 MEDIDAS E INSTRUMENTOS

### 5.5.1 Escore Clínico

Para avaliação clínica dos pacientes com FC, foi aplicado o escore de Shwachman-Kulczycki (23), pontuado durante a consulta do paciente no ambulatório pelo membro mais graduado da equipe. Esse escore considera quatro domínios: atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax. Cada um dos domínios recebe uma pontuação numa escala que varia de 5 a 25 pontos (quanto maior for a pontuação, melhor será considerado o desempenho); um escore final com 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica.

### 5.5.2 Espirometria

Todos os pacientes realizaram a espirometria na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, utilizando o espirômetro digital Jaeger-v4.31 (Würzburg, Alemanha), dentro dos critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (68).

Foram realizadas três manobras aceitáveis – somente a melhor delas foi registrada. Os parâmetros estudados foram CVF, VEF<sub>1</sub> e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Todos os parâmetros foram expressos em porcentagem do previsto para idade, estatura e gênero (104).

### **5.5.3 Teste da Caminhada de Seis Minutos**

Os pacientes foram submetidos ao TC6M, realizado sempre pelo mesmo fisioterapeuta. A distância percorrida em seis minutos foi avaliada em um corredor de 30 metros de comprimento, seguindo um protocolo padronizado conforme as diretrizes da ATS (86)

A SpO<sub>2</sub> foi registrada no início e imediatamente ao final do TC6M, através de um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA). Todos os pacientes toleraram o TC6M, sem apresentarem efeitos adversos.

### **5.5.4 Ecocardiograma com Doppler**

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico modo-M, bidimensional, com Doppler (ATL HDI 5000; Philips Medical Systems, Bothell, WA, EUA). O estudo ecocardiográfico foi realizado a partir da padronização das janelas paraesternal, apical e subcostal, com o paciente em repouso na posição semissupino em decúbito lateral esquerdo, pelo mesmo observador (A.F.F. Pinotti) cegado para o estado clínico do paciente. As medidas ecocardiográficas foram executadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (105). A regurgitação de tricúspide foi avaliada pelo refluxo sanguíneo através da válvula tricúspide em cada contração do ventrículo direito, a partir do corte apical paraesternal das quatro câmaras. Foram registrados um mínimo de cinco complexos sequenciais. O pico de velocidade do jato regurgitante tricúspide foi usado

para estimar o gradiente sistólico da pressão com o uso da equação modificada de Bernoulli ( $Dp = 4v^2$ , em que  $Dp$  é a diferença do pico de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito, e  $v$  é a velocidade do pico de fluxo do jato de regurgitação tricúspide). Os pacientes que não apresentaram nenhum traço de regurgitação tricúspide foram considerados normais. O tempo de aceleração sistólica (TAS) do ventrículo direito à artéria pulmonar (valor normal  $\geq 120$ ms) foi calculado com base no traçado de fluxo anterógrado pulmonar, como o intervalo entre o início do fluxo na artéria pulmonar e a velocidade do pico de fluxo.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações coletadas foram processadas e analisadas com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Na análise descritiva, os dados quantitativos foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou como mediana e amplitude interquartílica (AI). Os dados qualitativos foram expressos em número absoluto e percentagem.

A análise de regressão logística univariada foi utilizada para analisar a associação individual de cada variável estudada com o desfecho desfavorável. As variáveis selecionadas a partir desta análise univariada ( $p < 0,05$ ), evitando a colinearidade, foram introduzidas no modelo de regressão logística binária multivariada com método *forward conditional*, para identificar os fatores preditores do desfecho desfavorável.

Para cada variável preditora identificada na regressão logística multivariada, foi realizada curva ROC (*receiver operating characteristics*) para o desfecho desfavorável, sendo calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos para diferentes pontos de corte.

Foi utilizado o teste t para amostras pareadas (variáveis contínuas com distribuição normal) ou o teste de Wilcoxon para amostras pareadas (variáveis ordinais) para comparação entre o momento inicial (2004-2005) e o momento final (2011-2012).

O nível de significância do estudo foi estabelecido em 0,05, e todos os testes utilizados foram bicaudais.

## 5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de base foi submetido à apreciação e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA sob o número 04182, e o projeto sequencial sob o número 100293.

Todos os participantes deste estudo receberam informações detalhadas a respeito da pesquisa à qual foram submetidos, e tiveram todas as suas dúvidas esclarecidas pela equipe envolvida. Foi obtido TCLE de todos os pacientes (Apêndice A).

Os pacientes foram certificados de que a qualquer momento poderiam modificar sua decisão em participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo em seu tratamento e com garantia de confidencialidade dos dados.

## 6 ARTIGO

**Título:** Desfechos clínicos e fatores relacionados com o prognóstico em uma coorte de pacientes adultos com fibrose cística: sete anos de seguimento.

**Título em inglês:**

Clinical outcomes and prognostic factors in a cohort of adult cystic fibrosis patients: seven years of follow-up.

**Autores:** Josani Silva Flores<sup>1</sup>, Paula Maria Eidt Rovedder<sup>2</sup>, Bruna Ziegler<sup>3</sup>, Antônio Fernando Furlan Pinotti<sup>4</sup>, Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>5</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin,<sup>6</sup>

**Credenciais e afiliações dos autores**

<sup>1</sup>Fisioterapeuta, aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Fisioterapeuta, doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup>Fisioterapeuta do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup>Cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup>Médico pneumologista, professor titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS.

<sup>6</sup>Médico pneumologista do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; professor associado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Endereço, telefone e *email* para correspondência**

Josani Silva Flores

Rua: Vicente da Fontoura 730 ap. 106 – Rio Branco – Porto Alegre, RS, Brasil.

CEP: 90640-000

Telefone: (51) 8422-6290

*Email:* josiflores@hotmail.com

**Financiamento do Estudo**

Este trabalho foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Josani da Silva Flores recebeu bolsa de mestrado).

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar desfechos clínicos e fatores prognósticos em uma coorte de pacientes adultos com fibrose cística (FC) durante sete anos de seguimento. Secundariamente, avaliar alterações no escore clínico, na espirometria, no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e na pressão arterial pulmonar pela pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada por ecocardiograma Doppler. **Métodos:** Coorte prospectiva de pacientes com FC acompanhados em programa para adultos de 2004 a 2005. Foram realizados avaliação clínica, ecocardiografia Doppler, espirometria, TC6M, raio X de tórax e culturas de escarro. Os desfechos foram definidos como favorável (sobreviventes) e desfavorável (sobreviventes com transplante pulmonar e óbitos). Em 2011-2012, os desfechos foram avaliados, e os sobreviventes reexaminados. **Resultados:** De 40 pacientes (média de idade  $23,7 \pm 6,3$  anos) estudados, 32 (80%) foram sobreviventes, 2 (5%) sobreviventes com transplante pulmonar, e 6 (15%) morreram. Análise de regressão logística identificou volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) % previsto (*odds ratio* - OR=0,83, intervalo de confiança - IC=0,67-1,03,  $p=0,09$ ) e PSAP (OR=0,70, IC=1,02-2,01,  $p=0,038$ ) associados ao desfecho desfavorável.  $VEF_1 \leq 30\%$  previsto teve sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, respectivamente, de 50%, 93,8%, 66,7% e 88,2%; e  $PSAP \geq 42$ mmHg, respectivamente, de 62,5%, 93,1%, 71,4% e 90%. Após sete anos, houve deterioração no escore clínico ( $p=0,027$ ), na capacidade vital forçada ( $p=0,024$ ), no  $VEF_1$  ( $p<0,001$ ), na distância percorrida no TC6M ( $p=0,002$ ), na saturação de oxigênio periférica ( $SpO_2$ ) basal ( $p<0,001$ ) e na  $SpO_2$  final ( $p<0,001$ ). **Conclusão:** Após sete anos de seguimento, foi observado desfecho desfavorável em 20% dos pacientes. Os preditores prognósticos mais significativos foram  $PSAP \geq 42$ mmHg e  $VEF_1 \leq 30\%$  do previsto. Ocorreu expressiva deterioração clínica e funcional nos sobreviventes.

**Palavras-chave:** fibrose cística, prognóstico, estudo de coorte, função pulmonar, hipertensão pulmonar.



## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate clinical outcomes and prognostic factors in a cohort of adult cystic fibrosis (CF) patients during a seven years follow-up. Secondly, to evaluate changes in clinical score, spirometry, six minute walk test (6MWT) and pulmonary arterial pressure by pulmonary artery systolic pressure (PASP) estimated by Doppler echocardiography. **Methods:** a prospective cohort of CF patients attending to an adult program during 2004-2005. Patients underwent clinical evaluation, Doppler echocardiography, spirometry, 6MWT, chest X rays and sputum cultures. Outcomes were defined as good outcome (survival) and poor outcome (survival with lung transplantation and death). In 2011-2012 outcomes were evaluated and survivors were reexamined. **Results:** Out of 40 patients (mean age of  $23.7 \pm 6.3$  years) studied, 32 (80%) were survivors, 2 (5 %) were survivors with lung transplantation and 6 (15%) died. Logistic regression analysis identified forced expiratory volume in first second ( $FEV_1$ ) % predicted (*odds ratio* -  $OR=0.83$ , confidence interval -  $CI=0.67-1.03$ ,  $p=0.09$ ) and PASP ( $OR=0.70$ ,  $CI=1.02-2.01$ ,  $p=0.038$ ) associated with poor outcome. The  $FEV_1 \leq 30\%$  predicted had sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of, respectively, 50%, 93.8%, 66.7%, and 88.2%; and the  $PASP \geq 42$ mmHg, respectively, 62.5%, 93.1%, 71.4%, and 90%. In seven years follow-up, deterioration was observed in clinical score ( $p=0.027$ ), forced vital capacity ( $p=0.024$ ),  $FEV_1$  ( $p<0.001$ ), distance walked in 6MWT ( $p=0.002$ ), basal peripheral oxygen saturation ( $SpO_2$ ) ( $p<0.001$ ) and final  $SpO_2$  ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** After seven years follow-up, poor outcome was reported in 20% of CF patients.  $PASP \geq 42$ mmHg and  $FEV_1 \leq 30\%$  predicted were the most significant prognostic predictors. Clinical and functional deterioration was observed in survivors.

**Keywords:** cystic fibrosis, prognosis, cohort study, lung function, pulmonary hypertension.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença progressiva, hereditária, autossômica recessiva, e observada mais comumente em indivíduos com etnia caucasiana. (1)

Nas últimas quatro décadas, o prognóstico dos pacientes com FC tem melhorado consideravelmente. Dados do registro norte-americano (2) mostram que a idade mediana de sobrevivência é atualmente de 38,3 anos, e que 43% de todos os indivíduos com FC têm idade superior a 18 anos.

O aumento da longevidade na FC resultou em uma maior proporção de problemas médicos relacionados com a idade e com a progressão da doença, modificando as necessidades na assistência da saúde. Exigiu, sobretudo, que profissionais de diferentes especialidades na área de saúde do adulto se envolvessem no atendimento desses pacientes. (3)

A doença pulmonar é o maior preditor de morte na FC, e o  $VEF_1$  é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC. (4)

Entretanto, a heterogeneidade da doença, o efeito de sobrevivência ao se analisar populações de pacientes adultos e as variações populacionais tornam importante a busca de informações sobre os desfechos clínicos e os fatores relacionados com o prognóstico em diferentes coortes de indivíduos com FC. (3-5)

Um estudo transversal prévio (6;7), realizado com pacientes acompanhados pelo Programa Para Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de setembro de 2004 a dezembro de 2005, avaliou 40 dos 41 pacientes que se encontravam vinculados ao serviço na ocasião. Conjecturou-se que a análise evolutiva dessa população poderia acrescentar informações prognósticas relevantes para o tratamento da doença.

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar os desfechos clínicos e os fatores relacionados com o prognóstico de uma coorte de pacientes adultos com FC durante um seguimento de sete anos.

Secundariamente, o estudo busca avaliar as alterações evolutivas no escore clínico, na função pulmonar, no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e nos parâmetros de circulação pulmonar avaliados por ecocardiograma Doppler nos sobreviventes.

## **MÉTODOS**

O delineamento constituiu-se em um estudo de coorte prospectivo com enfoque prognóstico. O projeto de base foi submetido à apreciação e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA sob o número 04182, e o projeto sequencial sob o número 100293. Foram obtidos termos de consentimento pós-informação de todos os pacientes nas duas fases do estudo.

A população do estudo foi constituída por 40 pacientes com diagnóstico de FC, estabelecido de acordo com os critérios de consenso (8). Os pacientes estavam em acompanhamento no Programa para Adultos com Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia do HCPA, e já haviam sido estudados previamente no ano de 2004 e 2005 (6;7).

Por ocasião da avaliação inicial, os pacientes deveriam ter idade igual ou superior a 16 anos. Por ocasião de todas as avaliações, os pacientes deveriam apresentar estabilidade clínica da doença definida por pelo menos 30 dias sem internação e sem modificação no seu tratamento de manutenção.

Os critérios de exclusão do estudo incluíram o desenvolvimento de alguma forma de doença cardíaca, ortopédica, traumatológica, ou de outra natureza que impedisse a realização das avaliações preconizadas pelo estudo.

Foram utilizados questionários específicos para o registro das variáveis clínicas. Foram registrados idade, sexo, etnia, identificação da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto), IMC, presença de insuficiência pancreática exócrina, presença de diabetes melito e escore hepático (9) dicotomizado em normal (=3 pontos) ou alterado (>3 pontos).

O escore de avaliação clínica utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki. (10). Em cada caso, o escore foi pontuado pelo membro mais graduado da equipe (Dalcin, P.T.R.).

Por ocasião da avaliação inicial, os pacientes incluídos haviam realizado, no último ano, um mínimo de três exames bacteriológicos do escarro em meio específico para *Pseudomonas aeruginosa* e para o complexo *Burkholderia cepacia*. Os exames bacteriológicos do escarro foram realizados no Serviço de Microbiologia do HCPA. Foram considerados portadores de *B. cepacia* ou de *P. aeruginosa* os pacientes com pelo menos duas amostras de escarro positivas para uma dessas bactérias no último ano de avaliação.

A espirometria foi realizada utilizando um espirômetro computadorizado (Jaeger-v4.31; Jaeger, Würzburg, Alemanha). Foram realizadas três manobras aceitáveis, sendo a melhor delas registrada. Os parâmetros estudados foram CVF, VEF<sub>1</sub> e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Todos os parâmetros foram expressos em porcentagem do previsto para idade, estatura e gênero (11).

O TC6M foi realizado sempre pela mesma fisioterapeuta. A distância percorrida em seis minutos foi avaliada em um corredor de 30 metros de comprimento, seguindo um protocolo padronizado conforme as diretrizes da *American Thoracic Society* (12). A SpO<sub>2</sub> foi avaliada antes do exame em repouso e imediatamente ao final do TC6M, através de um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA).

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico modo-M, bidimensional, com Doppler (ATL HDI 5000; Philips Medical Systems, Bothell, WA, EUA). O estudo ecocardiográfico foi realizado a partir da padronização das janelas paraesternal, apical e subcostal, com o paciente em repouso na posição semissupino em decúbito lateral esquerdo, pelo mesmo observador (A.F.F. Pinotti) cegado para o estado clínico do paciente. As medidas ecocardiográficas foram executadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (13). A regurgitação de tricúspide foi avaliada pelo refluxo sanguíneo através da válvula tricúspide em cada

contração do ventrículo direito, a partir do corte apical paraesternal das quatro câmaras. Foram registrados um mínimo de cinco complexos sequenciais. O pico de velocidade do jato regurgitante tricúspide foi usado para estimar o gradiente sistólico da pressão com o uso da equação modificada de Bernoulli ( $Dp = 4v^2$ , em que  $Dp$  é a diferença do pico de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito, e  $v$  é a velocidade do pico de fluxo do jato de regurgitação tricúspide). Aqueles pacientes que não apresentaram nenhum traço de regurgitação tricúspide foram considerados normais. O TAS do ventrículo direito-artéria pulmonar (valor normal  $\geq 120$ m/s) foi calculado a partir do traçado de fluxo anterógrado pulmonar, como o intervalo entre o início do fluxo na artéria pulmonar e a velocidade do pico de fluxo.

Os desfechos foram definidos como favorável (sobreviventes sem transplante pulmonar) e não favorável (sobreviventes com transplante pulmonar e óbitos). Os desfechos foram definidos com base na revisão dos prontuários, e quando necessário por contato telefônico.

Os pacientes com desfecho favorável foram convidados a realizar reavaliação clínica, espirometria, TC6M e ecocardiografia no sétimo ano de seguimento. A ecocardiografia foi realizada pelo mesmo examinador (A.F.F. Pinotti) nos dois momentos do estudo.

Todas as informações coletadas foram processadas e analisadas com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Na análise descritiva, os dados quantitativos foram apresentados como média  $\pm$  DP ou como mediana AI. Os dados qualitativos foram expressos em n (%).

A análise de regressão logística univariada foi utilizada para analisar a associação individual de cada variável estudada com o desfecho desfavorável. As variáveis selecionadas a partir desta análise univariada ( $p < 0,05$ ), evitando a colinearidade, foram introduzidas no modelo de regressão logística binária multivariada com método *forward conditional*, para identificar os fatores preditores do desfecho desfavorável.

Para cada variável preditora identificada na regressão logística multivariada, foi realizada curva ROC para o desfecho desfavorável, sendo calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos para diferentes pontos de corte.

Foi utilizado teste t para amostras pareadas (variáveis contínuas com distribuição normal) ou teste de Wilcoxon para amostras pareadas (variáveis ordinais) para comparação entre o momento inicial (2004-2005) e o momento final (2011-2012).

O nível de significância do estudo foi estabelecido em 0,05, e todos os testes utilizados foram bicaudais.

## RESULTADOS

Na fase inicial do estudo, no período de setembro de 2004 a dezembro de 2005, foram estudados 40 dos 41 pacientes em acompanhamento no programa para adultos com fibrose cística. Um paciente recusou-se a participar do estudo. Foram estudados 22 mulheres e 18 homens, sendo a média de idade naquela ocasião de  $23,7 \pm 6,3$  anos (16 a 47 anos). A Tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes na avaliação inicial.

No período de setembro 2011 a dezembro 2012, foram reavaliados os desfechos clínicos dos 40 pacientes estudados no período inicial. Destes, 6 pacientes evoluíram para óbito, 2 foram sobreviventes submetidos a transplante pulmonar, e 32 sobreviventes sem transplante pulmonar. Dentre os 6 óbitos, 4 foram por insuficiência respiratória crônica, 1 ocorreu no pós-operatório imediato de transplante pulmonar, e 1 ocorreu no terceiro ano pós-transplante pulmonar (rejeição crônica e sepse).

A Tabela 2 mostra a regressão logística simples para o desfecho desfavorável (óbito e transplante pulmonar). As variáveis que se associaram significativamente com o desfecho desfavorável foram CVF % previsto (razão de chances (RC)=0,88,  $p=0,020$ ), VEF<sub>1</sub> % previsto (RC=0,83,  $p=0,023$ ),

presença de *B. cepacia* no escarro (RC=9,00, p=0,012), PSAP (RC=1,43, p=0,006), SpO<sub>2</sub> basal (RC=0,32, p=0,002), SpO<sub>2</sub> no final do TC6M (RC=0,64, p=0,007) e dessaturação durante o TC6M (RC=1,37, p=0,029).

A Tabela 3 apresenta o resultado do modelo de regressão logística binária multivariada pelo método *forward conditional* para o desfecho desfavorável. Foram incluídas no modelo as variáveis VEF<sub>1</sub> % previsto, PSAP, SpO<sub>2</sub> basal e bacteriologia do escarro com *B. cepacia*. As variáveis associadas significativamente com a predição do desfecho desfavorável foram VEF<sub>1</sub> % previsto (RC=0,83, p=0,090) e PSAP (RC=1,432, p=0,038).

Para a PSAP, a área sob a curva ROC foi de 0,91. Considerando o ponto de corte  $\geq 42$ mmHg, a sensibilidade foi 62,5%, a especificidade foi 93,1%, o valor preditivo positivo foi 71,4% e o valor preditivo negativo foi 90,0% para o desfecho desfavorável.

Para o VEF<sub>1</sub> em % do previsto, a área sob a curva ROC foi de 0,10. Considerando o ponto de corte  $\leq 30\%$  do previsto, a sensibilidade foi 50%, especificidade foi 93,8%, o valor preditivo positivo foi 66,7% e o valor preditivo negativo foi 88,2%.

Na fase 2011-2012 do estudo, 27 pacientes sobreviventes completaram as avaliações propostas pelo estudo. A Figura 1 apresenta a comparação entre o momento inicial do estudo (2004-2005) e o momento final (2011-2012), analisando o escore clínico e a espirometria. No período de observação, o escore clínico reduziu 7,8 pontos (p=0,027), a CVF % do previsto reduziu 8,2 pontos percentuais (p=0,024), o VEF<sub>1</sub> % do previsto reduziu 14,4 pontos percentuais (p<0,001), e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF reduziu 8,7 pontos percentuais (p<0,01). A Figura 2 mostra a comparação para o TC6M. A distância percorrida reduziu 50,8 m (p=0,002), a SpO<sub>2</sub> basal reduziu 2,5 pontos (p<0,001), a SpO<sub>2</sub> final reduziu 5,4 pontos (p<0,001), e a dessaturação aumentou 2,66 pontos (p=0,012). Mesmo tendo sido realizadas pelo mesmo examinador, a estimativa da PSAP pela ecocardiografia só foi tecnicamente possível em 16 pacientes nesta fase do estudo, não sendo analisada evolutivamente neste trabalho.

## DISCUSSÃO

Este estudo analisou os desfechos clínicos de uma coorte de 40 pacientes adultos com FC após sete anos de seguimento. Dentre os pacientes estudados, 6 (15%) pacientes evoluíram para óbito, 2 (5%) sobreviveram submetidos a transplante pulmonar, e 32 (80%) sobreviveram sem transplante pulmonar. Dos pacientes que evoluíram para o óbito, 4 foram por insuficiência respiratória crônica, e 2 por complicações após transplante pulmonar. As variáveis relacionadas com o prognóstico desfavorável foram PSAP  $\geq$  42mmHg e VEF<sub>1</sub>  $\leq$  30% do previsto. Secundariamente, 27 dos 32 sobreviventes sem transplante pulmonar foram reavaliados no sétimo ano de seguimento, observando-se deterioração significativa do escore clínico, dos parâmetros espirométricos e do TC6M. O parâmetro que mais sofreu deterioração foi o VEF<sub>1</sub> em % do previsto (14,4 pontos percentuais).

O VEF<sub>1</sub> é o principal parâmetro para avaliar a gravidade da doença pulmonar na FC.(4) O presente estudo reforça a importância prognóstica da monitoração desta variável na prática clínica para pacientes adultos com FC, acrescentando a contribuição da monitoração da PSAP para estimar prognóstico. A FC é uma doença cuja expressão da gravidade da doença pulmonar é muito variável, e a identificação precoce do decaimento do VEF<sub>1</sub> ou alteração na PSAP aponta para a necessidade de uma abordagem mais intensiva no manejo da doença.

Estudo prévio (5) analisou retrospectivamente a coorte de 94 pacientes com FC atendidos pelo Programa Para Adultos do HCPA no período de outubro de 1998 a outubro de 2008. Foram coletados dados demográficos, dados clínicos, estado nutricional, função pulmonar, testes laboratoriais e microbiologia do escarro. Os desfechos considerados foram sobrevivência, sobrevivência com transplante pulmonar e óbito: 77 pacientes foram sobreviventes, 6 sobreviventes com transplante pulmonar, e 11 morreram. A análise de regressão logística identificou que VEF<sub>1</sub> e escore clínico foram preditores do desfecho precário (óbito e transplante pulmonar). Insuficiência respiratória crônica



exacerbada por infecção respiratória aguda foi causa imediata de morte na maioria dos casos. Embora o referido estudo tenha envolvido observações por longo período de tempo e um número significativo de pacientes, a natureza retrospectiva com obtenção de informações recuperadas de prontuários médicos e base de dados de estudos prévios realizados com metodologias diferentes constituíram importante fator limitante. Dados faltantes impediram que variáveis clínicas importantes, como PSAP e TC6M, fossem incorporadas naquela análise. Assim, o presente estudo, embora com tamanho amostral menor, proporcionou informações mais fidedignas com base em uma metodologia padronizada.

O cateterismo cardíaco direito é o método diagnóstico padrão áureo para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar. A avaliação não invasiva da função cardíaca direita usando a ecocardiografia Doppler é um método diagnóstico indireto aceitável e de rotina para avaliar hipertensão arterial pulmonar (13). Estudos têm demonstrado que o desempenho da ecografia Doppler para estimar a PSAP é muito variável em pacientes com doença pulmonar crônica, apresentando importante superestimativa e subestimativa em relação à medida direta por cateterismo. Além disso, esta estimativa é possível em apenas uma minoria de pacientes com doença pulmonar crônica. Estimativas da PSAP podem ser inacuradas, na medida em que aumentam a hipertrofia e a dilatação de cavidades direitas na evolução da HP, ou a doença pulmonar crônica evolui (14-16).

Os pacientes da coorte descrita no presente estudo tinham idade média de 23,7 anos no momento inicial, compreendendo um grupo mais jovem do que o descrito na literatura (4). Neste estudo, 6 (15%) pacientes tinham idade igual ou superior a 30 anos, em contraposição aos dados norte-americanos (2), que relatam que 35% dos pacientes adultos têm idade igual ou superior a 30 anos. Além disso, o grupo de pacientes estudados apresentava doença pulmonar mais grave, expressa pela média do  $VEF_1$  de 55,3% do previsto, quando comparado com os dados do registro canadense de fibrose cística (17), que relata média de  $VEF_1$  de 63,1% do previsto para os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Uma explicação plausível para essas diferenças seria que o trabalho

desenvolvido pela equipe pediátrica no HCPA foi iniciado na década de 80, enquanto a maioria dos centros de FC em países desenvolvidos iniciou sua atividade na década de 60. Dessa forma, o impacto sobre a sobrevivência dos pacientes e sobre a doença pulmonar em nosso centro de FC ainda não atingiu a mesma magnitude que nos centros em países desenvolvidos.

O presente estudo tem algumas limitações. A principal advém do tamanho amostral pequeno, que restringiu a inclusão das variáveis no modelo multivariado – foram incluídas apenas aquelas não colineares com  $p < 0,05$ . A segunda limitação advém da impossibilidade técnica de realizar a estimativa da PSAP à medida que os pacientes ficam mais velhos e com doença pulmonar mais grave, o que restringe o uso da PSAP na avaliação prognóstica. A terceira limitação advém da variabilidade intra e interobservador associada com a estimativa da PSAP por ecocardiografia Doppler, que poderia alterar a acurácia da mensuração (18). Embora no presente estudo o exame tenha sido realizado nos dois momentos pelo mesmo ecocardiografista experiente, não se pode afastar este possível viés.

A importância clínica do estudo deve ser ressaltada. Ele se constitui no relato de uma das maiores e de uma das primeiras coortes de pacientes adultos com FC no Brasil. O estudo quantifica a evolução da doença pulmonar na vida adulta, e salienta a importância prognóstica da monitorização do  $VEF_1$  e da PSAP.

Como conclusão, após sete anos de seguimento de uma coorte de 40 pacientes adultos com FC, 6 (15%) pacientes evoluíram para óbito, 2 (5%) sobreviveram submetidos a transplante pulmonar, e 32 (80%) sobreviveram sem transplante pulmonar. As variáveis relacionadas com o prognóstico desfavorável foram  $PSAP \geq 42\text{mmHg}$  e  $VEF_1 \leq 30\%$  do previsto. Secundariamente, a reavaliação dos sobreviventes sem transplante no sétimo ano de seguimento mostrou deterioração significativa do escore clínico, dos parâmetros espirométricos e dos parâmetros do TC6M.

## REFERÊNCIAS

- (1) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
- (2) Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007 Oct 17;298(15):1787-93.
- (3) Dalcin PT, Abreu E Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*. 2008 Feb;34(2):107-17.
- (4) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
- (5) Dalcin PT, Ziegler B, Viana VP, Agostini GL, Pinhatti MM, Belloli LF, et al. Fibrose cística: análise da coorte de 10 anos de um programa para adultos. *Rev HCPA*. 2011;31(2):151-9.
- (6) Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin PT. Chronic bacterial infection and echocardiographic parameters indicative of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008 Jul;34(7):461-7.
- (7) Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin PT. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008 Feb;34(2):83-90.
- (8) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589-95.
- (9) Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995 May;22(5):513-21.
- (10) Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6-15.

- (11) Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992 Mar;18(1):10-22.
- (12) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
- (13) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685-713.
- (14) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):735-40.
- (15) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Apr 1;179(7):615-21.
- (16) Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):111-5.
- (17) Canadian Cystic Fibrosis Foundation. Canadian cystic fibrosis patient data Registry report 2008. Toronto: CCFF; 2008.
- (18) Stephen B, Dalal P, Berger M, Schweitzer P, Hecht S. Noninvasive estimation of pulmonary artery diastolic pressure in patients with tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography. *Chest* 1999 Jul;116(1):73-7.

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes na avaliação inicial 2004 – 2005

Variáveis	n = 40
Sexo, n (%)	
Feminino	22 (55,0)
Masculino	18 (45,0)
Idade (anos), média ( $\pm$ DP)	23,7 $\pm$ 6,3
Idade do diagnóstico (anos), mediana (II)	9 (15,0)
Mutação (%)	
del508F homocigoto	9 (22,5)
del508F heterocigoto	14 (35,0)
Outras mutações não identificadas	17 (42,5)
Insuficiência pancreática, (%)	31 (77,5)
DMFC (%)	2 (5,0)
Escore hepático (%)	
Normal (=3 pontos)	32 (80,0)
Alterado (>3 pontos)	8 (20,0)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média ( $\pm$ DP)	20,4 $\pm$ 2,4
Escore de Shwachman–Kulczycki, mediana (II)	75 (20,0)
VEF <sub>1</sub> % predito, média ( $\pm$ DP)	55,3 $\pm$ 27,3
CVF% predito, média ( $\pm$ DP)	67 $\pm$ 22,7
Colonização bacteriana, (%)	
<i>Burkholderiacepacia</i>	10(25,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 (57,5)
PSAP(mmHg), média ( $\pm$ DP)	36,0 (6,9)
TC6M, média ( $\pm$ DP)	
SpO <sub>2</sub> inicial	96,8 $\pm$ 1,8
SpO <sub>2</sub> final	93,8 $\pm$ 6,2
Dessaturação	3,17 $\pm$ 5,3
Frequência cardíaca inicial	86,5 $\pm$ 13,5
Frequência cardíaca final	125,3 $\pm$ 22,3
Distância percorrida	558,6 $\pm$ 76,5
Distância percorrida (%)	73,9 $\pm$ 10,6

n = número de casos, DP = desvio padrão, II = intervalo interquartil, DMFC = diabetes melito relacionado à fibrose cística, IMC = índice de massa corporal, CVF = capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, PSAP=pressão sistólica na artéria pulmonar, SpO<sub>2</sub> = saturação periférica de oxigênio, TC6M = teste da caminhada de seis minutos.

**Tabela 2.** Regressão logística simples para o desfecho desfavorável (óbito e transplante pulmonar)

Variável	B	RC	IC 95%	Valor p
Sexo	0,25	1,29	0,27 - 6,07	0,751
Idade, anos	0,08	1,09	0,97 – 1,22	0,171
Idade do diagnóstico, anos	0,005	1,01	0,93 - 1,08	0,900
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0,07	1,07	0,78 – 1,47	0,661
Escore clínico S-K, pontos	-0,07	0,93	0,86 – 1,01	0,074
CVF % previsto	-0,13	0,88	0,79 – 0,98	0,020
VEF <sub>1</sub> % previsto	-0,19	0,83	0,71 – 0,98	0,023
<i>B.cepacia</i>	2,20	9,00	1,61 – 50,27	0,012
<i>P. aeruginosa</i>	0,26	1,30	0,26 – 6,37	0,749
del508Fhomozigose	0,96	2,60	0,48 – 14,01	0,266
DMFC	-22,88	0,00	0,00 - -	0,999
Insuf. pancreática	0,17	1,19	0,20 - 7,25	0,850
Escore hepático alterado (≥ 3pontos)	1,18	3,24	0,58 – 18,10	0,180
PSAP, mmHg	0,36	1,43	1,11 – 1,85	0,006
VRT	7,99	2963,85	8,55 – 1028073,75	0,007
SpO <sub>2</sub> inicial, %	-1,14	0,32	0,15 – 0,67	0,002
SpO <sub>2</sub> final, %	-0,45	0,64	0,46 – 0,88	0,007
Dessaturação, %	0,32	1,37	1,03 – 1,83	0,029
Distância Percorrida, m	-0,006	0,99	0,98 – 1,01	0,307
Distância percorrida, % previsto	-0,02	0,98	0,91 – 1,06	0,577

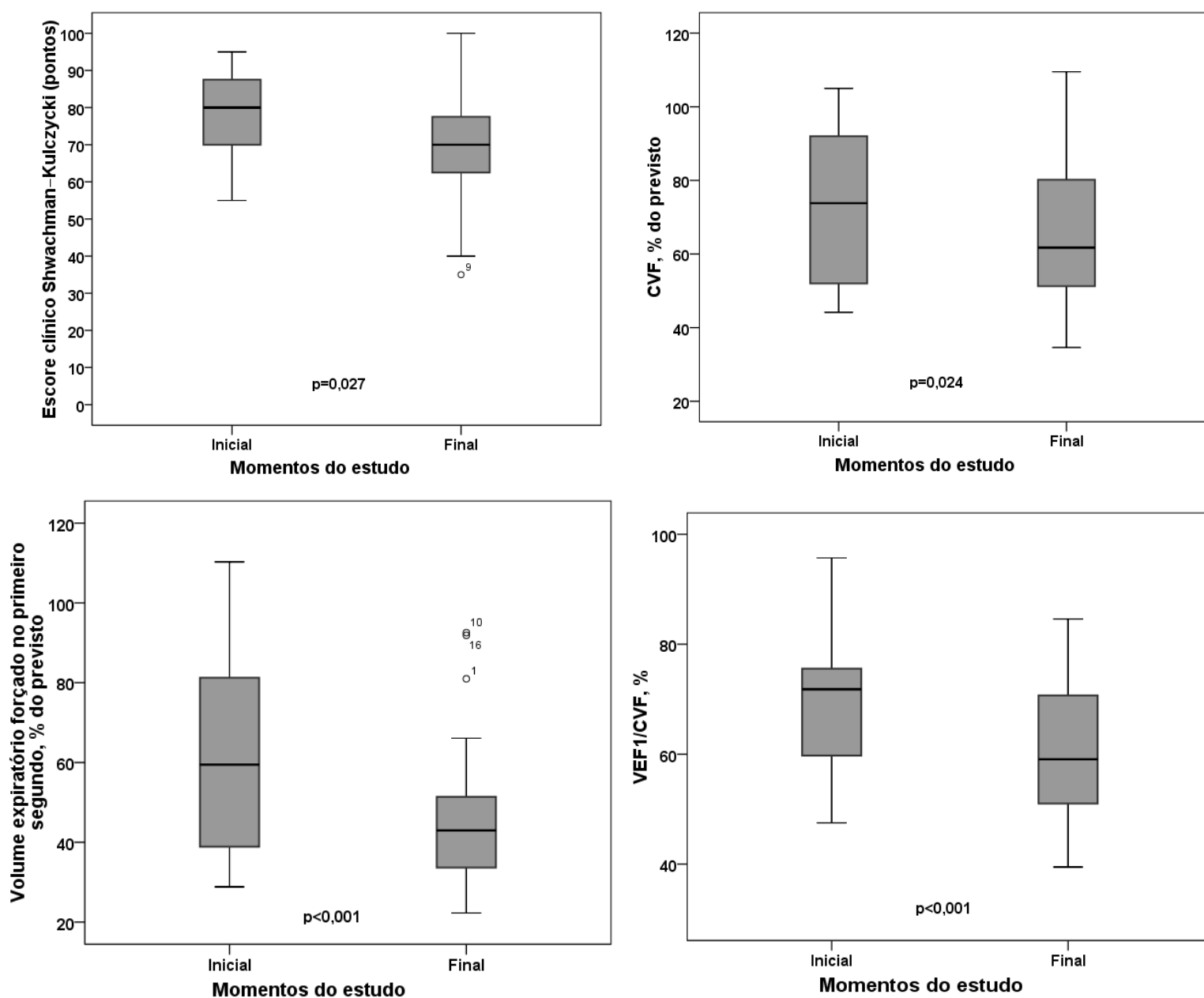
IMC = índice de massa corporal, Escore clínico S-K= Escores clínico de Shwachman–Kulczycki, DMFC = diabetes melito relacionado à fibrose cística, CVF = capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, SpO<sub>2</sub>= saturação periférica de oxigênio, PSAP=pressão sistólica na artéria pulmonar, VRT= velocidade de regurgitação tricúspide.

**Tabela 3.** Modelo de regressão logística binária multivariada método *forward conditional*

Variável	B	RC	IC 95%	Valor p
VEF <sub>1</sub> % previsto	-0,185	0,831	0,671 – 1,030	0,090
PSAP	0,359	1,432	1,019 – 2,013	0,038

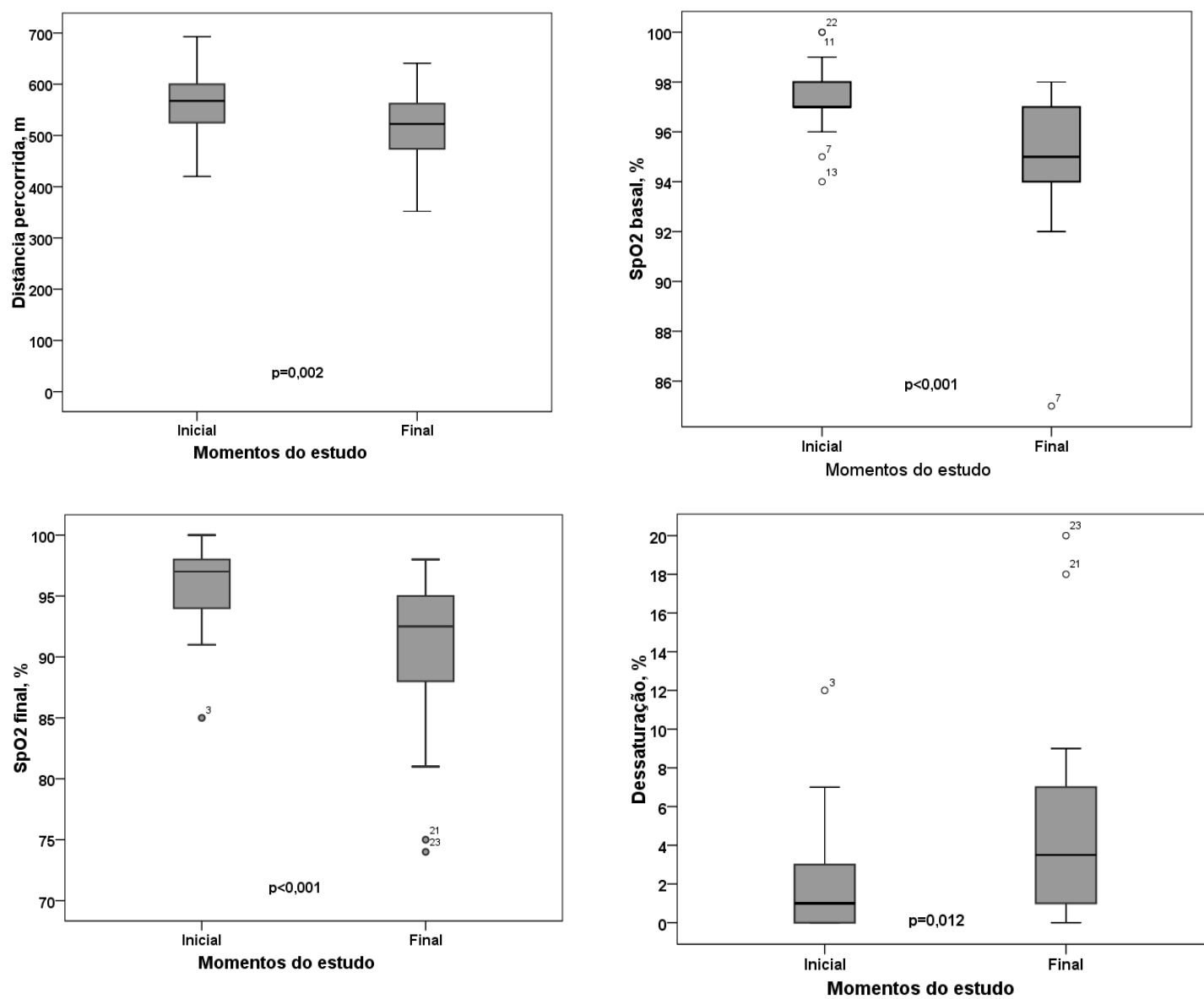
Incluídos no modelo VEF<sub>1</sub> % previsto, PSAP, SpO<sub>2</sub> basal, e bacteriologia do escarro com *B. cepacia*.

VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PSAP: Pressão sistólica na artéria pulmonar.



**Figura 1.** Comparação entre o momento inicial do estudo (2004-2005) e o momento final (2011-2012) em 27 sobreviventes: escore clínico, capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF.





**Figura 2.** Comparação entre o momento inicial do estudo (2004-2005) e o momento final (2011-2012) em 27 sobreviventes com fibrose cística: teste de caminhada de 6 minutos (distância percorrida, saturação periférica de oxigênio - SpO2 - basal, SpO2 final e dessaturação).

## 7 CONCLUSÕES

Este estudo analisou os desfechos clínicos de uma coorte de 40 pacientes adultos com FC após sete anos de seguimento. Dentre os pacientes estudados, 6 (15%) pacientes evoluíram para óbito, 2 (5%) sobreviveram submetidos a transplante pulmonar, e 32 (80%) sobreviveram sem transplante pulmonar. Dos pacientes que evoluíram para o óbito, 4 foram por insuficiência respiratória crônica e 2 por complicações após transplante pulmonar. As variáveis relacionadas com o prognóstico desfavorável foram PSAP  $\geq$  42mmHg e VEF<sub>1</sub>  $\leq$  30% do previsto. Secundariamente, 27 dos 32 sobreviventes sem transplante pulmonar foram reavaliados no sétimo ano de seguimento, observando-se deterioração significativa do escore clínico, dos parâmetros espirométricos e dos parâmetros do TC6M. Cabe salientar que o parâmetro que mais sofreu deterioração foi o VEF<sub>1</sub> em % do previsto (14,4 pontos percentuais).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo se constitui pelo relato de uma das maiores e primeiras coortes de pacientes adultos com FC no Brasil. Atualmente, o Programa para Adultos com Fibrose Cística do HCPA possui 120 pacientes. Com o avanço da doença pulmonar, a monitorização da gravidade e a avaliação prognóstica passam a ter importância capital.

O VEF<sub>1</sub> tem sido utilizado como o principal parâmetro para avaliar a gravidade e o prognóstico da doença pulmonar na FC. O presente estudo reforça a importância prognóstica da monitoração desta variável na prática clínica para pacientes adultos com FC, acrescentando a contribuição da monitoração da PSAP para estimar prognóstico. A FC é uma doença em que a expressão da gravidade da doença pulmonar é muito variável, e a identificação precoce do decaimento do VEF<sub>1</sub> ou da alteração na PSAP aponta para a necessidade de uma abordagem mais intensiva no manejo da doença.

Estudos têm demonstrado que o desempenho da ecografia Doppler para estimar a PSAP é muito variável em pacientes com doença pulmonar crônica, apresentando importante superestimativa e subestimativa em relação à medida direta por cateterismo. Além disso, esta estimativa é possível em apenas uma minoria de pacientes com doença pulmonar crônica. Estimativas da PSAP podem ser inacuradas, na medida em que aumentam a hipertrofia e a dilatação de cavidades direitas na evolução da HP, ou a doença pulmonar crônica evolui.

Assim, embora a medida da PSAP por ecodoppler tenha valor prognóstico, a sua avaliação é sujeita a muita variação intra e interindividual, e a sua mensuração pode ser difícil nos casos avançados. Em decorrência dessas limitações, fazem-se necessários estudos adicionais com estratégias ou métodos diagnósticos novos, que possibilitem a aferição do envolvimento da circulação pulmonar, porém de maneira mais acurada.

## REFERÊNCIAS

- (1) McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003 May 17;361(9370):1671-6.
- (2) Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis-from pediatrician to specialist. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S171-86.
- (3) Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):279-88.
- (4) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
- (5) Geller DE, Rubin BK. Respiratory care and cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009 Jun;54(6):796-800.
- (6) Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Barreto SS, Dalcin PT. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007 May-Jun;33(3):263-9.
- (7) Dalcin PT, Abreu E Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*. 2008 Feb;34(2):107-17.
- (8) Dalcin PT, Ziegler B, Viana VP, Agostini GL, Pinhatti MM, Belloli LF, et al. Fibrose cística: análise da coorte de 10 anos de um programa para adultos. *Rev HCPA*. 2011;31(2):151-9.
- (9) Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin PT. Chronic bacterial infection and echocardiographic parameters indicative of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008 Jul;34(7):461-7.
- (10) Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin PT. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008 Feb;34(2):83-90.
- (11) Bush A, Alton EW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editors. *Cystic fibrosis in the 21st century*. New York: Karger, 2006. (Progress in Respiratory Research; v. 34)

- (12) Ziegler B, Rovedder PM, Dalcin PT, Barreto SS. Respiratory patterns in spirometric tests of adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep;35(9):854-9.
- (13) Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):331-46.
- (14) Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):289-96.
- (15) Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1993 Mar;15(3):187-98.
- (16) Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes meconium; pankreatites. *Zentrabl Allg Path*. 1905;6-903.
- (17) Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronkiktasen. *Wien Med Wochenschr*. 1936;86: 753-6.
- (18) Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344-99.
- (19) Farber S. Pancreatic function and disease in early life: V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol*. 1944;37:238-50.
- (20) Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953 Nov;12(5):549-63.
- (21) Scwachman H, Dooley RR, Guilmette F, Patterson PR, Weil C. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. *AMA J Dis Child*. 1956 Oct;92(4):347-68.
- (22) Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar;23(3):545-9.
- (23) Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6-15.
- (24) Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1992-2001.
- (25) Reis FJ, Damaceno N. Cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 1998 Jul;74 Suppl 1:S76-94.

- (26) Hoffman LR, Ramsey BW. Cystic fibrosis therapeutics: the road ahead. *Chest*. 2013 Jan;143(1):207-13.
- (27) Littlewood JM. History. In: Hodson ME, Geddes DM, Bush A, editors. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold Health Sciences; 2007. p. 3-20.
- (28) World Health Organization. *The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis*. Geneva: WHO; 2004.
- (29) Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet*. 1993 Jul 1;46(6):665-9.
- (30) Cystic Fibrosis Foundation. *Patient Registry Annual Data Report 2012*. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2013.
- (31) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
- (32) Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5121-80.
- (33) Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007 Oct 17;298(15):1787-93.
- (34) Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011 [acesso em 2013 Nov]. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
- (35) Pereira ML, Kiehl MF, Sanseverino MT. Genetics of cystic fibrosis. *Rev HCPA*. 2011;31(2):160-7.
- (36) Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. Cystic fibrosis in the Brazilian population: DF508 mutation and KM-19/XV-2C haplotype distribution. *Hum Biol*. 1997 Aug;69(4):499-508.
- (37) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918-51.
- (38) Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug 1;4(4):378-86.

- (39) Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration*. 2000;67(6):595-607.
- (40) Tonelli AR, Fernandez-Bussy S, Lodhi S, Akindipe OA, Carrie RD, Hamilton K, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):865-72.
- (41) Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest*. 2005 May;127(5):1593-9.
- (42) Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Oct;30(5):579-86.
- (43) Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):319-30.
- (44) Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2697-708.
- (45) Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2141-4.
- (46) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
- (47) Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Nov;16(6):616-22.
- (48) Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010 Jan;86(1):1-7.
- (49) Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002010.
- (50) Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*. 2000 Jul;118(1):85-91.

- (51) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4-14.
- (52) Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
- (53) Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, Corey M, Ip WF, Tsui LC, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):596-9.
- (54) Procianoy EFA. Nasal potential difference: a new test for cystic fibrosis diagnosis. *Rev HCPA*. 2011;31(2):125-30.
- (55) Standaert TA, Boitano L, Emerson J, Milgram LJ, Konstan MW, Hunter J, et al. Standardized procedure for measurement of nasal potential difference: an outcome measure in multicenter cystic fibrosis clinical trials. *Pediatr Pulmonol*. 2004 May;37(5):385-92.
- (56) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589-95.
- (57) Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2010 Annual Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2011.
- (58) Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - Relatório anual 2011. São Paulo: REBRAFC; 2011.
- (59) Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest*. 2003 Jan;123(1):20-7.
- (60) Padman R, McColley SA, Miller DP, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):e531-7.
- (61) Wood RE. Cystic fibrosis: diagnosis, treatment, and prognosis. *South Med J*. 1979 Feb;72(2):189-202.



- (62) Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics*. 1979 Jan;63(1):24-9.
- (63) Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther*. 1999 Aug;21(8):1343-56.
- (64) Taussig LM. The score is... *Pediatr Pulmonol*. 1994 May;17(5):279-80.
- (65) Santos CI, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of Cystic Fibrosis severity: State of the art. *J Bras Pneumol*. 2004;30(3):286-98.
- (66) Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995 May;22(5):513-21.
- (67) Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, et al. Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Sep-Oct;80(5):380-6.
- (68) Pereira CA, Neder JÁ, editores. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(3):S1-238.
- (69) Andrade EF, Fonseca DL, Abreu e Silva FA, Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol*. 2001 Maio-Jun;27(3):130-6.
- (70) 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 Jul;9(4):250-6.
- (71) Gappa M, Pillow JJ, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Apr;41(4):291-317.
- (72) Redding GJ, Restuccia R, Cotton EK, Brooks JG. Serial changes in pulmonary functions in children hospitalized with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jul;126(1):31-6.
- (73) Narang I, Pike S, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Bush A. Three-minute step test to assess exercise capacity in children with cystic fibrosis with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Feb;35(2):108-13.

- (74) Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Dec 17;327(25):1785-8.
- (75) Orenstein DM. Exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998 Apr;25(4):223-5.
- (76) McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999 Aug;116(2):363-8.
- (77) Serra S. Ergospirometry. *Arq Bras Cardiol*. 1997 Apr;68(4):301-4.
- (78) II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2002 May;78 Suppl 2:1-17.
- (79) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):659-64.
- (80) Mak VH, Bugler JR, Roberts CM, Spiro SG. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax*. 1993 Jan;48(1):33-8.
- (81) Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Apr;155(4):1278-82.
- (82) Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero MJ, Garcia Castro MM, Londoño Villegas A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *J Bras Pneumol*. 2011 Jan--Feb;37(1):110-7.
- (83) Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol*. 1996 Aug;22(2):85-9.
- (84) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):487-92.

- (85) Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr*. 1996 Sep;129(3):362-6.
- (86) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
- (87) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
- (88) Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998 May;101(5):908-13.
- (89) Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, editors. *Caffey's Pediatric diagnostic imaging*. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. v. 1; p. 961-71.
- (90) Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams HP. *Imaging of the diseases of the chest*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 729-34.
- (91) Hartman TE, Primack SL, Lee KS, Swensen SJ, Muller NL. CT of bronchial and bronchiolar diseases. *Radiographics*. 1994 Sep;14(5):991-1003.
- (92) Capone D, Salles RE, Freitas MR, Azevedo L, Lucas R, Montessi O, et al. A radiologia do tórax na fibrose cística. *Rev Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*. 2011 Out-Dez;10:66-72.
- (93) Dallalana LT. Fibrose Cística. In: Tarantino AB. *Doenças Pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008.
- (94) Webb WR, Muller NL, Naidich DP. *TC de Alta Resolução do Pulmão*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010. p. 496-534.
- (95) Aziz ZA, Davies JC, Alton EW, Wells AU, Geddes DM, Hansell DM. Computed tomography and cystic fibrosis: promises and problems. *Thorax*. 2007 Feb;62(2):181-6.
- (96) Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar 2005. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Supl 2):S1-S8.
- (97) Sbrano JC, Tsutsui JM, Mathias Junior W. O papel da ecodoppler cardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2004;30(1):78-86.

- (98) Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1314-31.
- (99) Barreto SS. Antagonistas dos receptores de endotelina - recentes avanços no tratamento da hipertensão pulmonar. *Rev Bras Medicina*. 2004 Jan-Fev;61(1/2):71-5.
- (100) MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):1158-68.
- (101) MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):833-52.
- (102) Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest*. 1999 May;115(5):1321-8.
- (103) Orenstein DM, Rosenstein BJ, Sterns RC. Other organ systems. In: Orenstein DM, Rosenstein BJ, Sterns RC. *Cystic Fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 147-75.
- (104) Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992 Mar;18(1):10-22.
- (105) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Esta pesquisa tem por objetivo fazer uma avaliação funcional de adolescentes e adultos portadores de fibrose cística em acompanhamento ambulatorial. Você (paciente) realizará um teste de caminhada. O teste é de fácil realização e capaz de fornecer informações sobre a sua resistência física e respiratória durante a caminhada. Portanto, estamos convidando você a participar deste estudo.

Para realizar o teste de caminhada de 6 minutos, será necessário que você caminhe durante 6 minutos em seu ritmo normal. Esse teste será feito em um corredor do próprio Hospital de Clínicas. Durante o teste, você poderá interromper a caminhada em qualquer momento que desejar, caso manifeste cansaço, queda da saturação de oxigênio, ou tenha qualquer sensação de desconforto na caminhada. No local do teste, haverá pessoas responsáveis e treinadas para qualquer intercorrência. Além disso, haverá aparelhos para verificar como estão seus batimentos cardíacos e sua saturação de oxigênio durante a realização da caminhada. Existirá um torpedão de oxigênio no local do teste, caso seja necessário usá-lo para qualquer emergência.

Além do teste da caminhada, você realizará um exame que se chama Ecodoppler bidimensional, que é realizado no Serviço de Ecografia do próprio Hospital de Clínicas por um médico responsável. Você realizará esse exame deitado em uma cama; através de um aparelho específico de ecografia, o médico realizará a medição da pressão de sangue que circula na sua artéria pulmonar. Para realizar esse exame, não é necessário nenhum procedimento invasivo e em nenhum momento causa desconforto. Sua duração é de aproximadamente 30 minutos.

Além desses dois exames explicados acima, você realizará um exame de raio X do tórax e uma espirometria que você já realiza como rotinas de controle nas consultas com a Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Fica reservado a você, paciente, o direito de a qualquer momento retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

---

Assinatura do paciente

---

Assinatura do pesquisador

Pesquisador Responsável: Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin – 2101-8241

## APÊNDICE B - Teste de Caminhada de 6 Minutos

DATA DO TESTE:

IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento.: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Sexo: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_ Idade diagnóstico: \_\_\_\_\_

Atividade física: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Trabalho turno: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Realização de TC6M prévio: \_\_\_\_\_

PARÂMETROS

PA (mmHg): Pré-teste:

Pós-teste:

	SATURAÇÃO	FC	FR	DISPNEIA	DOR MSIS
REPOUSO					
6 MINUTOS					

Recuperação (min): \_\_\_\_\_

Número de voltas: \_\_\_\_\_

Distância percorrida: \_\_\_\_\_

Interrupção do teste – motivo: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C - Ficha de Coleta de Dados**

1. Número do caso: \_\_\_\_\_
2. Data da avaliação: \_\_/\_\_/\_\_
3. Sexo: (1) masculino; (2) feminino
4. Idade: \_\_\_\_\_ anos
5. Etnia: (1) caucasóide; (2) não caucasóide
6. Estado civil: (1) solteiro; (2) casado; (3) separado ou divorciado
7. Estudante: (1) sim; (2) não
8. Grau de instrução:
  - (1) ensino fundamental incompleto; (2) ensino fundamental completo;
  - (3) ensino médio incompleto; (4) ensino médio completo;
  - (5) ensino superior incompleto; (6) ensino superior completo.
9. Trabalha: (1) sim, turno integral; (2) sim, meio turno; (3) não
10. Renda familiar:
  - (1) até 1 salário mínimo; (2) mais de 1 a 3 salários mínimos;
  - (3) mais de 3 a 5 salários mínimos; (4) mais de 5 a 10 salários mínimos;
  - (5) mais de 10 salários mínimos
11. Idade do diagnóstico de fibrose cística: \_\_\_\_\_ anos
12. Índice de massa corporal (IMC): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>
13. Escore de Shwachman:
  - a) Atividade geral: \_\_\_\_\_ b) Exame físico: \_\_\_\_\_ c) Nutrição: \_\_\_\_\_
  - d) Exame radiológico do tórax: \_\_\_\_\_ e) Escore total: \_\_\_\_\_
14. Espirometria:
  - a) CVF: \_\_\_\_\_ litros b) CVF: \_\_\_\_\_ % do previsto
  - c) VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_ litros d) VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_ % do previsto

e) VEF<sub>1</sub>/CVF: \_\_\_\_\_ f) VEF<sub>1</sub>/CVF: \_\_\_\_\_ % do previsto

15. SpO<sub>2</sub> em ar ambiente: \_\_\_\_\_%

16. Colonização bacteriana:

a) *B Cepacea* (1) Sim (2) Não

b) *P Aeruginosa* (1) Sim (2) Não

c) *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) (1) Sim (2) Não

d) *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (1) Sim (2) Não

17. Insuficiência pancreática (1) Sim (2) Não

18. Diabete melitos (1) Sim (2) Não



**ANEXO A – Escala de Percepção de Esforço de Borg**

**0 NENHUM**

**0,5 MUITO, MUITO LEVE**

**1 MUITO LEVE**

**2 LEVE**

**3 MODERADO**

**4 POUCO INTENSO**

**5 INTENSO**

**6**

**7 MUITO INTENSO**

**8**

**9 MUITO, MUITO INTENSO**

**10 MÁXIMO**

### ANEXO B – Escore clínico de Shwachman-Kulczycki

Graduação	Pontos	Atividade Geral	Exame Físico	Nutrição	Achados Radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra – joga bola, vai à escola regularmente.	Normal – não tosse; frequência cardíaca e frequência respiratória normais; pulmões limpos; boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25; fezes bem formadas; boa musculatura.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia; boa frequência na escola.	Frequência cardíaca e frequência respiratória normais em repouso; tosse rara; pulmões limpos; mínimo enfisema.	Peso e altura entre o percentil 15 e 25; fezes discretamente alteradas.	Mínima acentuação da trama broncovascular; discreto enfisema.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia; cansaço fácil após exercícios; diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional (pela manhã); frequência respiratória levemente aumentada; médio enfisema; discreto baqueteamento digital.	Peso e altura acima do terceiro percentil; fezes anormais, pouco formadas; distensão abdominal; hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade; aumento da trama broncovascular.
Moderado (41-55)	10	Dispneia às pequenas caminhadas; repouso em grande parte do tempo.	Tosse frequente, produtiva, retração torácica; enfisema moderado, pode ter deformidade do tórax; baqueteamento 2/3+.	Peso e altura abaixo do terceiro percentil; fezes anormais; grande redução da massa muscular.	Moderado enfisema; áreas de atelectasia, e infecção discreta, bronquiectasias.
Grave (40 ou menos)	5	Ortopneia; confinado ao leito.	Tosse intensa; períodos de taquipneia e taquicardia; extensas alterações pulmonares; pode apresentar sinais de falência cardíaca direita; baqueteamento digital 3/4 +	Desnutrição intensa; distensão abdominal; prolapso retal.	Extensas alterações pulmonares com fenômenos obstrutivos, infecção, atelectasia, bronquiectasias.

Fonte: Shwachman e Kulczycki (23)