



Variação da função pulmonar e aspectos clínicos em adultos com fibrose cística

Elias Aguiar da Silva¹ , Camila Durante² , Daniele Rossato^{3,4} ,
Paulo de Tarso Roth Dalcin⁵ , Bruna Ziegler² 

AO EDITOR,

Um marcador importante para monitorar a progressão da doença é o VEF₁, que é considerado o preditor mais importante de expectativa de vida em indivíduos com fibrose cística (FC).^(1,2) O coeficiente de variação (CdV) do VEF₁ foi estudado em indivíduos com FC para investigar sua relação com a adesão ao tratamento, desfechos clínicos, exacerbações e hospitalizações; assim como um preditor de futuro declínio do VEF₁ e de futura redução da capacidade funcional.⁽³⁻⁵⁾ Um estudo⁽⁵⁾ relatou que pacientes com variação do VEF₁ $\geq 10\%$ em um ano apresentaram pior taxa de declínio de VEF₁ nos dois anos seguintes.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação entre o CdV do VEF₁ e o número de dias de hospitalização em adultos com FC. Secundariamente, também foi avaliada a relação do CdV do VEF₁ com o número de exacerbações pulmonares e performance no teste de caminhada de seis minutos (TC6).

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte realizado no Programa para Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre (RS), ao longo de um ano (de janeiro a dezembro de 2019). Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos com diagnóstico confirmado de FC, acompanhamento regular no ambulatório para adultos com FC pelo menos três vezes por ano e realização de pelo menos três espirometrias com três meses de intervalo entre cada uma delas.

Os dados clínicos e demográficos foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos do HCPA. As seguintes variáveis foram registradas na data de entrada no estudo: IMC, bacteriologia do escarro, número de exacerbações no último ano, número de hospitalizações no último ano, tempo de internação hospitalar (dias), resultados do TC6 e parâmetros espirométricos. O número de exacerbações respiratórias foi registrado por meio da determinação do número de internações hospitalares em virtude de exacerbações e da frequência de uso de antibiótico oral.

A espirometria foi realizada em conformidade com as diretrizes brasileiras.⁽⁶⁾ As variáveis compiladas foram VEF₁, CVF e VEF₁/CVF em litros e porcentagem dos valores previstos.⁽⁶⁾ Foram extraídos os maiores e menores valores de VEF₁ obtidos no período de estudo, e o CdV foi calculado como a relação entre o desvio padrão e a média em cada indivíduo e expresso em forma de proporção.

O TC6 foi realizado na Unidade de Fisiologia Pulmonar do HCPA e em conformidade com as diretrizes internacionais.⁽⁷⁾ A distância percorrida no TC6 (DTC6) foi expressa em metros e em porcentagem dos valores previstos.⁽⁸⁾ Foi registrada a presença de infecção crônica por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*. A presença de três ou mais isolados bacterianos positivos durante os 12 meses anteriores foi usada para caracterizar infecção bacteriana crônica.

Para a análise, os indivíduos foram divididos em dois grupos, com base no CdV do VEF₁: CdV do VEF₁ $< 10\%$ e CdV do VEF₁ $\geq 10\%$. As correlações entre o CdV do VEF₁ e outras variáveis foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos por meio do teste do qui-quadrado, e os dados foram expressos em número de casos.

Foram avaliados os prontuários médicos eletrônicos de 58 pacientes que participaram do Programa para Adultos com FC do HCPA durante o estudo. Dos 58 pacientes, 47 foram considerados elegíveis e incluídos no estudo. Os outros 11 foram excluídos em virtude de registros incompletos. Na amostra final, 20 pacientes eram do sexo masculino e 27 eram do sexo feminino, com mediana de idade de 27 anos e média de IMC de 21,3 kg/m². A média do VEF₁ foi de 47% do valor previsto, e a da DTC6 foi de 81% do valor previsto. A mediana do número de exacerbações em um ano foi = 2, e a do número de hospitalizações em um ano foi = 1. Dos 47 pacientes incluídos no estudo, 28 (59,5%) fizeram parte do grupo CdV do VEF₁ $\geq 10\%$ e 19 (40,5%) fizeram parte do grupo CdV do VEF₁ $< 10\%$. As comparações entre os dois grupos são apresentadas na Tabela 1.

Não houve correlações estatisticamente significativas entre o CdV do VEF₁ e a idade no momento do diagnóstico ou a bacteriologia do escarro. Houve correlações estatisticamente significativas entre o CdV do VEF₁ e a idade ($p = -0,358$; $p = 0,013$), o IMC ($p = -0,423$; $p = 0,003$), o total de exacerbações em um ano ($p = 0,345$; $p = 0,018$), o número de dias de uso de antibiótico oral em um ano ($p = 0,356$; $p = 0,014$), o número de dias de internação hospitalar em um ano ($p = 0,386$; $p = 0,007$), a DTC6 em % do valor previsto ($p = -0,359$; $p = 0,013$) e a SpO₂ no fim do TC6 ($p = -0,330$; $p = 0,024$).

Neste estudo, o CdV do VEF₁ $\geq 10\%$, em comparação com o CdV do VEF₁ $< 10\%$, esteve relacionado a um

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Faculdade de Fisioterapia e Psicologia, Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – São Leopoldo (RS) Brasil.

4. Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Tabela 1. Características gerais de adultos com fibrose cística, conforme o coeficiente de variação do VEF₁.^{a,b}

Variável	Amostra geral (n = 47)	Grupo		p
		CdV do VEF ₁ ≥ 10% (n = 28)	CdV do VEF ₁ < 10% (n = 19)	
Sexo, n (%)				0,514
Masculino	20 (42,5)	13 (46,4)	7 (36,8)	
Feminino	27 (57,5)	15 (53,5)	12 (63,1)	
Idade, anos	27 (10)	25 (10)	27,5 (12)	0,185
Idade de diagnóstico, anos	3 (10,8)	3 (8,5)	2 (10,8)	0,752
IMC, kg/m ²	21,3 ± 3	20,4 ± 2,7	22,0 ± 3,1	0,068
Exacerbações/ano	2 (3)	4 (3)	2 (3)	0,007
Antibiótico oral, ciclos/ano	2 (3)	4 (4)	2 (3)	0,003
Antibiótico oral, dias/ano	35 (37)	42 (51)	21 (28)	0,026
Hospitalizações/ano	1 (2)	2 (2)	0 (2)	0,003
Hospitalizações, dias/ano	15 (38)	27 (30)	0 (24)	0,002
DTC6, m	525 (111)	475 (83)	536 (87)	0,009
DTC6, % do previsto	81,2 (15,1)	76,4 (15,3)	84,1 (14,2)	0,018
SpO ₂ no fim do TC6, %	94 (4)	93 (10)	95 (5)	0,031
Melhores resultados espirométricos em um ano				
VEF ₁ , L	1,78 (1,0)	1,47 (0,9)	1,91 (1,5)	0,135
VEF ₁ , % do previsto	46,90 (2,9)	45 (30,2)	48 (33,6)	0,274
CVF, L	2,69 (1,84)	2,05 (1,6)	2,97 (1,7)	0,031
CVF, % do previsto	68,6 ± 24,7	63,7 ± 29,6	72,8 ± 20,4	0,220
VEF ₁ /CVF	68,3 ± 12,2	68,7 ± 10,6	65,1 ± 13,1	0,220
VEF ₁ /CVF, % do previsto	78 ± 14,6	80,3 ± 11,8	75,5 ± 16,2	0,256
Bacteriologia, n (%)				
SASM	32 (68)	13 (46,4)	19 (100)	0,968
SARM	7 (14,9)	3 (10,7)	4 (21)	0,887
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (68)	15 (53,7)	17 (89,5)	0,188
<i>Burkholderia cepacia</i>	12 (25,5)	5 (17,8)	7 (36,8)	0,919

CdV: coeficiente de variação; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; TC6: teste de caminhada de seis minutos; SASM: *Staphylococcus aureus* sensível a metilicina; e SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. ^aValores expressos em forma de média ± dp (distribuição normal) ou mediana (IIQ) em caso de distribuição não normal, exceto onde indicado. ^bSomente os melhores resultados espirométricos foram usados nos cálculos.

maior número de hospitalizações, isto é, a um maior número de exacerbações pulmonares e de dias de uso de antibiótico oral ou intravenoso ao longo do ano. Os achados são consistentes com os de Heinzmann-Filho et al.,⁽⁵⁾ que identificaram uma relação significativa entre variações da função pulmonar e o número de hospitalizações. Além disso, houve relação entre essa variação em um ano e um maior número de hospitalizações nos dois anos seguintes.

Em geral, o monitoramento regular da função pulmonar em indivíduos com FC durante as consultas ambulatoriais é essencial para estabelecer o tratamento precoce e agressivo das exacerbações pulmonares, buscando evitar grandes variações ao longo do tempo e garantir maior estabilidade da doença.⁽⁹⁾ Nesse contexto, o CdV do VEF₁ é uma ferramenta válida para monitorar o declínio abrupto da função pulmonar e a progressão da doença em indivíduos com FC.

A natureza retrospectiva do presente estudo, o pequeno número de participantes, a ausência de avaliação da adesão ao tratamento e a indisponibilidade de exames mais sofisticados, tais como exames

de imagem e o índice de depuração pulmonar, são algumas das limitações do estudo. Outra limitação importante é o fato de que apenas o VEF₁ foi usado para a avaliação prognóstica de hospitalizações e exacerbações pulmonares.

Em suma, nossos achados sugerem que um CdV do VEF₁ ≥ 10% ao longo de um ano está associado a um maior número de exacerbações e hospitalizações em adultos com FC. O uso do CdV do VEF₁ pode ser benéfico para a avaliação e monitoramento da progressão da doença nessa população.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do HCPA (Protocolo n. 2018-0459).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EAS: coleta de dados. DR: desenho do estudo. PTRD: desenho do estudo, análise dos dados e revisão do manuscrito. BZ: coleta de dados, desenho do estudo, análise dos dados e revisão do manuscrito. Todos

os autores participaram da pesquisa bibliográfica, redação do manuscrito e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(11):905-917. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1519400>
2. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012;67(10):860-866. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200953>
3. White H, Shaw N, Denman S, Pollard K, Wynne S, Peckham DG. Variation in lung function as a marker of adherence to oral and inhaled medication in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1600987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00987-2016>
4. Morgan WJ, VanDevanter DR, Pasta DJ, Foreman AJ, Wagener JS, Konstan MW; et al. Forced Expiratory Volume in 1 Second Variability Helps Identify Patients with Cystic Fibrosis at Risk of Greater Loss of Lung Function [published correction appears in *J Pediatr.* 2018 Jun;197:322]. *J Pediatr.* 2016;169:116-21.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.042>
5. Heinzmann-Filho JP, Pinto LA, Marostica PJ, Donadio MV. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):509-515. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000006>
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1 S238.
7. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
8. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-583. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000500003>
9. Eakin MN, Riekert KA. The impact of medication adherence on lung health outcomes in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):687-691. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283659f45>