CAROLINA SILVA BARBOZA DE AQUINO MOTA

**Avaliação do impacto da realização de espirometria na
consulta médica nas condutas clínicas em pacientes com
fibrose cística**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira
da Silva Filho

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mota, Carolina Silva Barboza de Aquino
Avaliação do impacto da realização de espirometria
na consulta médica nas condutas clínicas em
pacientes com fibrose cística / Carolina Silva
Barboza de Aquino Mota. -- São Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da
Silva Filho.

Descritores: 1.Fibrose cística 2.Pneumopatias
3.Criança 4.Testes de função respiratória
5.Espirometria 6.Tomada de decisão clínica

USP/FM/DBD-020/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Àquela que me traz felicidade:

Beatriz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, detentor de todo o Conhecimento, pela dádiva da vida e por todas as graças, e à Nossa Senhora de Fátima por tua proteção.

Ao meu orientador Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, pelo estímulo permanente à pesquisa e ao ensino, e por sua inquietude científica que tanto admiro. Sou grata pelos ensinamentos, pelo respeito, por ter humildemente compartilhado comigo o seu conhecimento e, principalmente, por sua compreensão e apoio.

Aos meus pais, Rosa e Wilson, pelo amor incondicional e por toda a ajuda necessária para que eu sempre pudesse me dedicar aos estudos. Aos meus irmãos, Gustavo e Clarissa, pelo estímulo e por estarem presentes sempre. A vocês, e a toda nossa família, minha eterna gratidão e admiração.

Ao meu esposo, Danilo, por tornar meus objetivos possíveis, pelo incentivo, pela paciência, e por cuidar tão bem de mim e da nossa Beatriz.

À Dida, que estendeu o seu amor maternal à minha filha, cuidando-a nesse período de dedicação. À minha querida sogra Lúcia pelo cuidado conosco, e à Ângela pelo carinho com a nossa família.

À equipe da Pneumologia Pediátrica do ICr-HCFMUSP, em especial ao Dr. Joaquim Carlos Rodrigues, Dra. Fabíola Adde, Dra. Cleyde Nakaie, Dra. Marina Buarque, e aos demais assistentes, residentes e colegas por toda contribuição ao meu aprendizado e à realização desse trabalho. Às técnicas do Laboratório de Função Pulmonar, Maria Inês Lopes, Cláudia Xavier, Vanessa Lopes e Cristina, pela acolhida e por toda a ajuda com as espirometrias.

Aos pacientes, que foram a maior motivação para esse projeto, e aos seus pais, pela compreensão, confiança e parceria.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1. Fibrose cística e a doença pulmonar.....	2
1.2. Função pulmonar na FC	4
1.3. Exacerbações pulmonares.....	6
1.4. O uso da função pulmonar na prática clínica de atenção à FC	8
1.5. Hipótese	10
2 JUSTIFICATIVA.....	11
3 OBJETIVOS.....	13
4 MÉTODOS	15
4.1. Critérios de inclusão e exclusão.....	16
4.2. Desenho do estudo	16
4.3. Medidas antropométricas	20
4.4. Prova de função pulmonar	21
4.5. Aspectos éticos	21
4.6. Análise estatística.....	22
5 RESULTADOS.....	23
5.1. Dados demográficos e clínicos.....	24
5.2. Exacerbações pulmonares.....	27
5.3. Terapias de uso crônico e transplante pulmonar.....	29
5.4. Dados de função pulmonar	31
6 DISCUSSÃO	34
Considerações finais.....	42
7 CONCLUSÕES	43
8 ANEXOS	45
9 REFERÊNCIAS.....	55

RESUMO

Mota CSBA. *Avaliação do impacto da realização de espirometria na consulta médica nas condutas clínicas em pacientes com fibrose cística* [dissertação].

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A doença pulmonar na fibrose cística (FC) é obstrutiva e supurativa, caracterizada por exacerbações recorrentes dos sintomas respiratórios e pela deterioração progressiva da função pulmonar. A gravidade da doença pulmonar é mensurada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), obtido através da espirometria. O VEF1 é um preditor de mortalidade bem documentado na literatura, utilizado como desfecho em ensaios clínicos e como parâmetro para indicar e monitorizar respostas terapêuticas. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da realização da espirometria em todas as consultas médicas na frequência das intervenções clínicas e na função pulmonar dos pacientes com FC. **Métodos:** Pacientes com diagnóstico de FC em acompanhamento em centro de referência, com idade entre 5-18 anos, realizaram uma espirometria antes de cada consulta médica durante o período de um ano (2014). Os dados coletados durante o seguimento foram comparados com o período de 24 meses anteriores ao estudo, período no qual os pacientes realizavam rotineiramente apenas uma espirometria a cada seis meses. Os principais desfechos avaliados foram diagnóstico de exacerbação pulmonar, frequência de introdução de novas terapias de uso crônico, encaminhamento ao ambulatório de transplante pulmonar e média do VEF1 basal. A utilização da espirometria para tomada de decisão clínica foi

referida pelo médico assistente através de questionário. **Resultados:** Participaram do estudo 80 pacientes (idade média 12,1 anos e 61,3% do sexo masculino), tendo sido realizadas 418 consultas durante o ano de seguimento (5,2 consultas por paciente/ano). Exacerbações pulmonares foram diagnosticadas em 27,5% das consultas, com taxa de 1,44 exacerbações pulmonares por paciente/ano, frequência significativamente maior quando comparada com os anos 2012 ($p=0,001$) e 2013 ($p=0,05$). A espirometria foi útil para diagnóstico de exacerbação pulmonar em 83,5% das vezes, e em 21,9% destes casos o diagnóstico de exacerbação foi feito exclusivamente pelo parâmetro do declínio agudo do VEF1. Terapias de uso crônico foram introduzidas 0,4 vezes por paciente/ano, sem diferença estatisticamente significativa com os períodos anteriores. A espirometria foi útil em 83,9% das vezes em que se iniciou uma nova terapia. Foram realizados três encaminhamentos para o serviço de transplante pulmonar, sem diferença estatística com os períodos anteriores. A média do VEF1 basal da amostra foi de 80% do previsto ($DP \pm 28,2$), sem diferença significativa com os valores observados nos anos anteriores 78,1% em 2013 ($p=0,27$); e 76,7% em 2012 ($p=0,7$), indicando tendência para manutenção da função pulmonar destes pacientes. **Conclusão:** O estudo evidencia um impacto significativo da realização da espirometria rotineira em todas as consultas médicas no aumento do reconhecimento e tratamento de exacerbações pulmonares, com potenciais benefícios na função pulmonar destes pacientes.

Descritores: fibrose cística; pneumopatias; criança; testes de função respiratória; espirometria; tomada de decisão clínica.

ABSTRACT

Mota CSBA. *Evaluation of the impact of the performance of spirometry in the medical consultation in the clinical conducts in patients with cystic fibrosis* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: Pulmonary disease in cystic fibrosis (CF) is obstructive and suppurative, characterized by recurrent exacerbations of respiratory symptoms and progressive deterioration of lung function. The severity of lung disease is measured by forced expiratory volume in the first second (FEV1), obtained through spirometry. FEV1 is a well documented predictor of mortality in the literature, used as an endpoint in clinical trials and as a parameter for indicating and monitoring therapeutic responses. The aim of the study was to evaluate the impact of performing spirometry during routine medical visits on the frequency of clinical interventions and lung function in CF patients. **Methods:** Patients with a diagnosis of CF in follow-up at the reference center, aged 5-18 years, underwent spirometry before each clinical visit during a one-year period (2014). Data collected during follow-up were compared with the 24-month period prior to the study, during which patients routinely performed only one spirometry every six months. The outcomes included diagnosis of pulmonary exacerbation, frequency of introduction of new therapies for chronic use, referral for pulmonary transplantation, mean baseline FEV1. The use of spirometry for clinical decision making was reported by the attending physician by questionnaire. **Results:** 80 patients (mean age 12.1 years and 61.3% males)

participated in the study, and 418 visits were performed during the year of follow-up (5.2 visits per patient/year). Pulmonary exacerbations were diagnosed in 27.5% of the consultations, with a rate of 1.44 pulmonary exacerbations per patient/year, significantly higher than the year of 2012 ($p = 0.001$) and 2013 ($p = 0.05$). Spirometry was useful for diagnosis of pulmonary exacerbation in 83.5% of the time, and in 21.9% of these cases the diagnosis of exacerbation was made exclusively by the parameter of the acute decline of FEV1. Chronic use therapies were introduced 0.4 times per patient/year, with no statistically significant difference with previous periods. Spirometry was useful in 83.9% of the times a new therapy was started. Three referrals were made for pulmonary transplantation, with no statistical difference with previous periods. The mean baseline FEV1 of the sample was 80% predicted ($SD \pm 28.2$), compared to 78.1% in 2013 ($p=0.27$); and 76.7% in 2012 ($p=0.7$), indicating a tendency for stabilization of the pulmonary function of these patients. **Conclusion:** The study evidences a significant impact of routine spirometry during routine encounters of CF patients in the increase of diagnosis and treatment of pulmonary exacerbations, with potential benefits for the pulmonary function of these patients.

Descriptors: cystic fibrosis; lung diseases; child; respiratory function tests; spirometry; clinical decision-making.

1 INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1. Fibrose cística e a doença pulmonar

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, causada pela mutação no gene que codifica a proteína reguladora de condutância transmembrana (*CFTR*, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). É a doença genética que limita o tempo de vida mais comum na população branca, e nas últimas duas décadas o número de adultos com a doença vem aumentando, assim como a expectativa de vida. Afeta diversos órgãos e as manifestações clínicas relacionadas à doença aparecem e se intensificam ao longo da vida, com grande sobreposição e variabilidade de sintomas entre os indivíduos afetados. A progressão da doença requer cuidados específicos de acordo com a idade do paciente, em centros de tratamento multidisciplinares e especializados ^{1, 2}.

Mais de duas mil mutações no gene *CFTR* já foram descritas, mas um número pequeno dessas mutações é responsável pela grande maioria dos casos. Na FC, a mutação do gene acarreta uma alteração parcial ou ausência da função da proteína CFTR que resulta na redução da excreção do cloro através da membrana celular apical e na redução do pH do líquido da superfície luminal por alterações do transporte transmembrana de bicarbonato, além de alterações na permeabilidade do sódio através de interações com o canal epitelial de sódio (*ENaC*, *epithelial sodium channel*). Essas disfunções levam a múltiplas consequências na hidratação da secreção do epitélio brônquico, determinando o aumento da sua viscosidade, com

comprometimento do transporte mucociliar e da imunidade inata, facilitando a colonização das vias aéreas por diversos agentes infecciosos. Nesses indivíduos, as infecções crônicas são causadas principalmente por agentes como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, e resultam em um processo inflamatório crônico ^{1,3}.

A doença pulmonar na FC é obstrutiva, supurativa e crônica, sendo a principal causa de morbi-mortalidade, e caracterizada por exacerbações recorrentes dos sintomas respiratórios e pela deterioração progressiva da função pulmonar. A inflamação é a patologia dominante nas vias aéreas e se inicia precocemente; estudos realizados com pacientes diagnosticados pela triagem neonatal demonstram que a inflamação pulmonar já está presente nos primeiros meses de vida. A presença de elastase neutrofílica e outras proteases derivadas de neutrófilos, juntamente com a infecção crônica por diversos agentes, perpetuam o dano pulmonar e a progressão para bronquiectasias ^{1,4}.

O tratamento da doença pulmonar é central para o manejo clínico da FC, e o maior entendimento quanto à importância de corrigir as deficiências nutricionais associado às abordagens agressivas perante as infecções e para a melhora do clearance mucociliar, possibilitou o incremento da sobrevida destes pacientes. Atualmente a expectativa de vida é de mais de 40 anos em países desenvolvidos, e para aqueles que não se submetem ao transplante de pulmão, a insuficiência respiratória secundária à doença pulmonar progressiva é a principal causa de morte ¹.

1.2. Função pulmonar na FC

A espirometria é o principal recurso para avaliar a função pulmonar em FC. Por ser um procedimento de baixo risco ao paciente, é recomendado que a sua realização já deva ser tentada a partir da faixa etária pré-escolar, dependendo do nível de desenvolvimento da criança. Atualmente, existe na literatura a recomendação que se realize a espirometria nos pacientes com FC em todas as consultas clínicas, a fim de identificar exacerbações pulmonares, avaliar resposta às medidas terapêuticas e monitorar a progressão da doença pulmonar ⁵⁻⁸.

A gravidade da doença pulmonar é mensurada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), uma medida obtida através da espirometria. Representa o volume máximo de ar exalado no primeiro segundo em uma expiração forçada após uma inspiração completa, e é expresso em litros ⁹. O VEF1 é também um preditor de mortalidade bem documentado na literatura, utilizado como desfecho em ensaios clínicos, como parâmetro para indicar e monitorizar respostas terapêuticas, e para referenciar pacientes ao transplante pulmonar ¹⁰⁻¹⁴.

Apesar de não haver consenso sobre a definição do VEF1 basal, este é rotineiramente estabelecido como o melhor valor de VEF1 obtido no período de um ano, e se mostra como um bom parâmetro para prever a evolução da função pulmonar em longo prazo nos pacientes com FC ¹¹. A taxa de declínio anual do VEF1 também tem sido utilizada como preditor de sobrevida e um bom indicador para referenciar ao transplante pulmonar, mas seu uso como

desfecho de ensaios clínicos pode ser limitado, em parte devido à variabilidade individual do VEF1 ao longo do tempo ¹⁵⁻¹⁷.

A deterioração progressiva da função pulmonar na FC não é linear; o momento e a intensidade em que ocorre o rápido declínio do VEF1 variam entre os pacientes e tem influências de outros fatores de risco clínicos ¹⁸. Preditores de queda mais acentuada da função pulmonar incluem mutações *CFTR* das classes funcionais I a III, insuficiência pancreática, pior estado nutricional, além de infecção crônica por *P. aeruginosa* e MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) ¹⁰.

Valores mais altos de VEF1 e crepitações persistentes à ausculta pulmonar se mostram como fatores de risco independentes para o declínio pulmonar em todas as faixas etárias ¹⁹. A deterioração da função pulmonar acentua-se em adultos jovens com FC, especialmente naqueles com doença pulmonar leve, e adolescentes com maior risco de declínio na função pulmonar têm maiores valores de VEF1 ^{2, 20}. A variabilidade do VEF1 também se mostra como preditor de declínio subsequente da função pulmonar em todos os estágios da doença, onde a maior variabilidade aumenta substancialmente o risco para maior perda da função pulmonar ²¹. Pacientes identificados com o fenótipo de perda de função pulmonar mais tardio, em torno de 18 anos, apresentam maior VEF1 basal a despeito da maior taxa de declínio funcional ¹⁸.

Outro fator de risco bem conhecido para a deterioração da função pulmonar é a frequência de exacerbações pulmonares. Há uma relação inversa entre exacerbações e função pulmonar. Dados norte-americanos indicam que indivíduos com doença pulmonar leve, com VEF1 em torno de 80% do previsto, têm taxa anual de 0,5 eventos de exacerbação por ano requerendo antibiótico

endovenoso. Essa taxa aumenta em progressão linear de 0,5 eventos por ano para cada queda de 20% do previsto para o VEF1¹⁰. Em 25% dos casos, as exacerbações levam a uma perda irreversível da função pulmonar, com aproximadamente 3% de perda do VEF1 basal após uma exacerbação pulmonar. Metade da perda de função pulmonar vista em longo prazo em pacientes com FC está associada a exacerbações pulmonares. A taxa de declínio funcional é ainda maior quando há um menor intervalo entre as exacerbações, especialmente se esse intervalo for menor que seis meses^{22, 23}.

1.3. Exacerbações pulmonares

A doença pulmonar na FC é marcada por episódios recorrentes de piora dos sintomas respiratórios acompanhados de diminuição aguda da função pulmonar, conhecidos como exacerbações pulmonares. Esses episódios requerem ciclos de antibióticos e intensificação do tratamento respiratório habitual, e devem ser reconhecidos e tratados precocemente para a melhora da qualidade de vida e da sobrevida, e para reduzir a progressão da doença pulmonar^{1, 24}.

Existem várias definições de exacerbações pulmonares, mas não há consenso em relação aos seus critérios diagnósticos. Mesmo com seu importante papel na evolução da doença, a falta de critérios bem estabelecidos para seu diagnóstico leva frequentemente ao subdiagnóstico, à falta de tratamento na prática clínica, e a uma inconsistência e irregularidade do seu tratamento entre os grandes centros, o que traz prejuízos em longo prazo para a função pulmonar destes pacientes²⁵.

Os chamados critérios de Fuchs foram primeiramente utilizados como desfecho clínico no clássico estudo da DNase recombinante humana, a alfadornase. Os critérios de Fuchs definem a exacerbação pulmonar como o início de tratamento com antibiótico parenteral na presença de quatro dos seguintes parâmetros: aumento na quantidade de secreção, surgimento ou intensificação de hemoptise, aumento na intensidade da tosse, aumento da dispnéia, fadiga ou letargia, febre, anorexia ou perda de peso, sinusite, alterações da secreção sinusal, alterações no exame físico pulmonar, redução na função pulmonar de 10% ou mais de um valor prévio e mudanças nos achados radiológicos indicativos de infecção pulmonar ²⁶. Apesar desta definição ter cumprido o seu propósito, a necessidade de uma melhor definição e critérios diagnósticos de consenso é evidente.

Embora alguns escores baseados em parâmetros clínicos estejam validados na literatura, como no estudo de Regelman et al. ²⁷ em que a presença de quatro critérios clínicos (novos crépitos à ausculta, intensificação da tosse, aumento da expectoração e perda de peso) define exacerbação pulmonar em crianças, estes não são amplamente utilizados.

De uma forma geral, as exacerbações pulmonares são atualmente definidas pela decisão médica de iniciar um novo ciclo de antibioticoterapia guiada por piora da doença respiratória, evidenciada pela intensificação ou surgimento de novos sinais e sintomas pulmonares, além da piora da função pulmonar ^{24, 25}. A *Cystic Fibrosis Foundation* define exacerbação pulmonar como aumento dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse aumentada, produção de expectoração, falta de ar) acompanhada por uma diminuição aguda na função pulmonar ²⁸. A *European Cystic Fibrosis Society* caracteriza

as exacerbações pulmonares como episódios intermitentes de deterioração clínica, com mudanças dos sintomas respiratórios que requerem antibioticoterapia e que devem ser avaliadas com medidas de função pulmonar, testes microbiológicos e exames radiológicos ⁶. Em sua diretriz, o Grupo Brasileiro de Fibrose Cística define exacerbação pulmonar aguda como episódio de aumento de tosse, alteração no aspecto das secreções, febre, alterações na ausculta pulmonar, queda do VEF1, queda da saturação, alterações radiológicas e perda ponderal ⁵.

1.4. O uso da função pulmonar na prática clínica de atenção à FC

O uso de medicações que diminuem a progressão da doença pulmonar leva à melhora da sobrevida. Dados do relatório anual da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* mostram que a mediana do VEF1 entre os adolescentes com 18 anos aumentou de 69% em 1997 para 85% em 2017, e para crianças com 10 anos de idade a mediana do VEF1 previsto é atualmente 97% ²⁹. Taxas de declínio da função pulmonar para jovens de 18 a 22 anos estão diminuindo em sucessivas coortes, com queda do VEF1 de 2,5% por ano para indivíduos nascidos em 1960-64 para 0,7% por ano para aqueles nascidos em 1980-84 ¹⁵.

Muitas medicações, como a alfadornase, têm sua indicação clínica e avaliação de sua eficácia terapêutica baseadas na função pulmonar do paciente ¹³. É sabido que alfadornase melhora a função pulmonar de pacientes com VEF1 basal abaixo de 70% do previsto, com ganho de função no primeiro ano de uso da medicação, sustentado em longo prazo (5 anos). Pacientes com

função pulmonar reduzida têm indicação precisa do uso da alfadornase pelos seus benefícios, mas não há evidências de benefícios em longo prazo para aqueles que iniciam tratamento com VEF1 acima de 70% do previsto ¹³.

Outras medicações de uso crônico para o tratamento da doença pulmonar, como a azitromicina e a tobramicina inalatória, têm também o perfil de colonização bacteriana como critério clínico para sua indicação associado à gravidade do comprometimento de função pulmonar ³⁰.

O VEF1 é também rotineiramente utilizado como um dos parâmetros para diagnosticar exacerbações pulmonares, quando há uma redução aguda da função pulmonar. Muitos autores utilizam o corte de 10% ou mais de declínio do VEF1 basal como indicativo de exacerbação pulmonar, associado a outros critérios clínicos. Além disso, estudos atuais têm destacado a importância do tratamento de declínios agudos do VEF1 com antibioticoterapia, mesmo na ausência de sinais e sintomas clínicos, trazendo benefícios para a função pulmonar em longo prazo ²⁵.

O momento para referenciar pacientes com FC para o transplante pulmonar considera critérios clínicos definidos associados a critérios funcionais. Pacientes com VEF1 em torno de 30% do valor previsto tem uma sobrevida esperada de 2 anos em 50% dos casos; visto que a espera descrita na literatura para o transplante de pulmão é de aproximadamente 2 anos, um VEF1 de 30% do previsto é uma referência muito citada para indicação de encaminhamento para transplante pulmonar. Ainda assim, cerca de 25% dos pacientes morrem na fila do transplante ^{5, 6, 31, 32}.

A espirometria se mostra assim como ferramenta fundamental para a prática clínica no manejo dos pacientes com FC, para avaliar a progressão da

doença pulmonar, auxiliar o diagnóstico de exacerbações pulmonares e para a indicação de novas medicações e o monitoramento das respostas terapêuticas.

1.5. Hipótese

A realização da espirometria em todas as consultas médicas resulta em intervenções clínicas mais frequentes, proporcionando consequentemente benefícios na função pulmonar.

2. Justificativa

Na evolução clínica da fibrose cística, a progressão da doença pulmonar é mensurada através do acompanhamento do VEF1. Esse parâmetro, juntamente com parâmetros clínicos, é comumente utilizado como critério para diagnóstico de exacerbação pulmonar aguda, indicação de internação, introdução de terapias de uso crônico e indicação de transplante pulmonar.

Diversas diretrizes internacionais de cuidados ao paciente com fibrose cística, incluindo as Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística, recomendam que a espirometria seja realizada a cada visita clínica, e que pacientes pediátricos sejam monitorizados no intervalo de três a seis meses^{5-8, 33}. Na Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP), os pacientes realizavam consultas médicas em intervalos de dois a três meses, e rotineiramente submetiam-se a uma espirometria, de forma eletiva, **apenas a cada seis meses ou após internação hospitalar**.

A realização desse trabalho justifica-se pelo interesse em implementar no ambulatório de fibrose cística do ICr-HCFMUSP a realização da espirometria em todas as consultas médicas, adequando o serviço às recomendações atuais e mensurando o impacto dessa prática através da avaliação das condutas clínicas.

3 OBJETIVOS

3. Objetivos

O objetivo geral do estudo é avaliar o impacto da realização da espirometria em todas as consultas médicas no seguimento ambulatorial de pacientes com fibrose cística, comparando as intervenções clínicas entre o período de dois anos anteriores e um ano da realização da espirometria a cada consulta.

Os objetivos específicos são:

- Comparar a frequência do diagnóstico de exacerbação pulmonar entre os períodos estudados;
- Comparar a frequência de introdução de terapias de uso crônico entre os períodos estudados;
- Descrever a frequência da utilização da espirometria como critério para a tomada de decisões clínicas;
- Comparar a frequência de encaminhamento para o transplante pulmonar entre os períodos estudados;
- Descrever a média do VEF1 basal da amostra estudada, e a sua variação anual, e compará-las entre os períodos estudados.

4 MÉTODOS

4. Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, realizado com uma amostra de conveniência, composta por pacientes com diagnóstico de fibrose cística em seguimento no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do HC-FMUSP, conduzido no período de janeiro de 2014 a outubro de 2015.

4.1. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de fibrose cística, baseado em manifestações clínicas características em combinação com duas amostras de teste do suor alterado (cloro > 60 mmol/L) e/ou identificação de duas mutações patogênicas no gene *CFTR*; faixa etária de 5 a 18 anos e capacidade de realizar prova de função pulmonar (PFP).

Os critérios de exclusão foram: incapacidade de realizar prova de função pulmonar adequadamente, recusa em participar do estudo do próprio paciente ou do seu responsável.

4.2. Desenho do estudo

O estudo iniciou em janeiro de 2014, quando todas as consultas médicas dos pacientes com fibrose cística começaram a ser precedidas por uma pré-consulta. Cada paciente foi convidado a participar do estudo na ocasião da sua primeira consulta no ano de 2014, e foi orientado a se apresentar rotineiramente para atendimento com uma hora de antecedência do horário

agendado. Primeiramente, os pacientes eram encaminhados ao Laboratório de Função Pulmonar e submetidos a uma pré-consulta, realizada por médico pesquisador ou técnico treinado, na qual era preenchido um breve questionário (Anexo A) que indicava se havia a presença de sinais e sintomas clínicos para o diagnóstico de exacerbação pulmonar, referidos pelo paciente e/ou seu responsável (febre, aumento na quantidade de secreção e/ou intensidade da tosse, mudança de aspecto da secreção, piora da dispnéia, cianose, inapetência, vômitos pós-tosse, perda ponderal mesmo em uso de enzimas pancreáticas). Em seguida, eram realizadas as medidas antropométricas, de dados vitais e uma espirometria, cujo resultado era anexado ao questionário.

Concluída a pré-consulta, os pacientes eram encaminhados à sua consulta médica, realizada de acordo com a rotina já estabelecida da unidade. O médico assistente e o médico residente, responsáveis pelo atendimento, tinham acesso a todos os dados mensurados na pré-consulta, assim como ao resultado da espirometria. Ao final da consulta, preenchiam um segundo questionário (Anexo B) onde registravam quais intervenções clínicas haviam sido realizadas naquela ocasião (diagnóstico de exacerbação pulmonar, indicação de internação, introdução de antibiótico inalatório, oral ou endovenoso, introdução de alfadornase, inalação com solução hipertônica e/ou azitromicina oral, e encaminhamento para o ambulatório de transplante pulmonar). A utilização da espirometria para a decisão das intervenções terapêuticas foi também referida através do preenchimento do mesmo questionário pós-consulta pelo médico assistente, no qual este respondia se a espirometria o havia ajudado na sua conduta clínica ou não.

Esta rotina foi realizada em todas as consultas no decorrer do ano 2014. Os pacientes foram incluídos no estudo na ocasião da sua primeira consulta de 2014, e foram seguidos por 12 meses corridos a partir da data de entrada. As consultas seguintes ocorriam rotineiramente a cada dois a três meses, segundo o protocolo de atendimento da unidade, e mantendo-se o mesmo fluxo.

Figura 1- Fluxograma de atendimento durante o estudo

Os dados coletados durante os 12 meses de seguimento foram comparados com os dados de 24 meses anteriores ao estudo, período no qual os mesmos pacientes realizavam rotineiramente apenas duas espirometrias ao ano, de forma eletiva (uma espirometria a cada seis meses). Os dados dos meses anteriores ao estudo foram obtidos através da pesquisa em prontuários.

Para facilitar a descrição das variáveis entre os períodos, os 24 meses anteriores ao estudo foram referidos como ano 2012 e 2013, e o ano de seguimento como 2014.

* Estudo conduzido até outubro de 2015, ocasião na qual o último paciente a ser incluído completou 12 meses de seguimento.

Figura 2 - Desenho do estudo

Os principais desfechos avaliados foram: 1- frequência de diagnóstico de exacerbação pulmonar (definido como uma nova prescrição de antibiótico oral, inalatório ou endovenoso para o tratamento de episódios de intensificação dos sintomas pulmonares ou piora clínica da doença pulmonar); 2- utilização da espirometria para o diagnóstico de exacerbação pulmonar (referida pelo médico através do questionário pós-consulta ao utilizar para diagnóstico o parâmetro funcional, associado ou não à piora dos sintomas pulmonares); 3- frequência de introdução de novas terapias de uso crônico (azitromicina oral, alfadornase, solução hipertônica inalatória, antibióticos inalatórios); 4- frequência da utilidade da espirometria para decisões terapêuticas (referida pelo médico através do questionário pós-consulta); 5- frequência de encaminhamentos para o ambulatório de transplante pulmonar (segundo critério funcional de VEF1 < 30% do previsto e/ou queda acelerada do VEF1, associado a critérios clínicos); 6- média do VEF1 basal (definido como o melhor VEF1 percentual do previsto dos últimos 12 meses); 7- variação anual do VEF1 (obtido pela diferença entre o VEF1 basal e o melhor VEF1 do ano anterior – 2013 e 2012).

4.3. Medidas antropométricas

A medida da estatura foi obtida em metros por um estadiômetro de parede. O peso foi mensurado por uma balança digital adequadamente calibrada, em quilogramas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela relação entre peso e altura², e classificado através do escore Z (WHO, 2006) para o diagnóstico nutricional segundo as categorias ³⁴: adequado (escore Z

entre -1 e 1), abaixo do esperado (escore $Z < -1$) e acima do esperado (escore $Z > 1$).

4.4. Prova de função pulmonar

Para a avaliação da função pulmonar foi utilizado um espirômetro da marca Koko (Nspire Health, Longmont, CO, EUA) previamente calibrado. Foram mensurados os valores absolutos do VEF1, capacidade vital forçada (CVF) e relação entre os valores de VEF1 e CVF (VEF1/CVF). Os exames foram realizados de acordo com as técnicas padronizadas pela American Thoracic Society – ATS ³⁵, com a obtenção de pelo menos três testes aceitáveis e dois reproduzíveis em no máximo oito tentativas. Os valores de referência utilizados para o percentual do previsto (ppVEF1) foram os de Stanojevic et al. (2009) ³⁶.

4.5. Aspectos éticos

Após a apresentação do teor da pesquisa para o paciente e seus responsáveis, um termo de consentimento livre e esclarecido (responsáveis) e um assentimento (para pacientes acima de sete anos) foram assinados para inclusão no estudo (Anexo C e D). O projeto foi registrado na Plataforma Brasil, e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP (CEP), número do parecer 610.410 (Anexo E).

4.6. Análise estatística

Os dados qualitativos foram descritos em frequências absolutas e relativas (porcentagens), enquanto que os dados quantitativos foram resumidos em médias e desvios padrão ou em medianas e intervalos interquartis, conforme a distribuição de cada variável. Para avaliar o impacto da espirometria sobre as condutas clínicas, assim como para comparar o declínio médio do VEF1 observado antes e após a intervenção, foram aplicados o teste t de Student pareado e o teste não paramétrico de Wilcoxon. As intervenções clínicas foram analisadas também utilizando modelos de regressão logística para dados dependentes, considerando como principal variável explicativa a espirometria, a cada seis meses ou a cada consulta. Os resultados são expressos em intervalos de confiança de 95%. A escolha da estrutura de correlação das medidas feitas em um mesmo paciente dependeu de cada variável. O programa estatístico utilizado foi o SPSS, versão 19.0.

5 RESULTADOS

5. Resultados

Oitenta e seis pacientes foram elegíveis para o estudo. Entretanto, durante o seguimento, seis pacientes foram excluídos, pelos seguintes motivos: diagnóstico de FC descartado (n=1), recusa em participar do estudo (n=1), incapacidade de realizar PFP (n=1), realização de transplante pulmonar (n=1) e transferência para outros serviços (n=2).

5.1. Dados demográficos e clínicos

Participaram do estudo 80 pacientes, com idade média de 12,1 anos, sendo 61,3% do sexo masculino, e em sua maioria de etnia branca (83,8%). A pesquisa de mutação genética foi realizada em 76 pacientes (92,5%), sendo 43,2% homozigotos para a mutação F508del e 40,5% heterozigotos; a idade média do diagnóstico da amostra estudada foi de 2,6 anos (Tabela 1).

Quanto à classificação nutricional, a média do IMC foi de 17,3 kg/m² e cerca de um terço dos pacientes (32,5%) apresentava o escore Z do IMC abaixo do esperado (< -1). A mediana do Escore de Shwachman-Kulczycki* ³⁷, ³⁸ foi de 75 pontos, com mínimo de 35 e máximo de 100 pontos. Os dados microbiológicos evidenciaram colonização crônica ³⁹ pela *Pseudomonas aeruginosa* em 21 pacientes (26,6%), e positividade nas culturas de orofaringe pelo *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina em sua maioria (58,2%). Em

* Escore clínico-radiológico que consiste em quatro critérios: atividade geral, nutrição, exame radiológico e avaliação física. Cada critério varia de cinco a 25 pontos e quanto menor a pontuação, mais grave se encontra o paciente. O escore final representa a soma das categorias e é classificado em grave quando a soma é inferior a 40, e excelente quando acima de 85.

relação às medidas terapêuticas, 89,9% dos pacientes já estavam em uso regular da alfadornase no início do estudo, e 36,7% em uso de solução salina hipertônica inalatória. A Tabela 2 descreve as características clínicas e terapêuticas da amostra, sinalizando que não houve diferenças entre elas nos três períodos estudados.

Durante os 12 meses do seguimento, foram realizadas 418 consultas, com uma média de 5,2 consultas por paciente ao ano, uma frequência maior quando comparada aos anos 2013 ($p=0,016$) e 2012 ($p=0,065$).

Tabela 1 – Características gerais da população incluída no estudo (n=80)

VARIÁVEIS		TOTAL
Sexo, n (%)		
	Feminino	31 (38,8)
	Masculino	49 (61,3)
Etnia, n (%)		
	Branca	67 (83,8)
	Negra	9 (11,3)
	Mestiça	4 (5)
Idade (anos), média (DP)		12,13 (3,4)
Idade no diagnóstico (anos), média (DP)		2,60 (3,7)
Pesquisa genética, n (%)		
	Heterozigotos F508del	30 (40,5)
	Homozigotos F508del	32 (43,2)
	Outras mutações	12 (16,2)
Classificação nutricional, n (%)		
	Abaixo do esperado	26 (32,5)
	Eutrofia	43 (53,8)
	Acima do esperado	11 (13,8)

Tabela 2 – Características clínicas e terapêuticas dos pacientes incluídos no estudo, nos anos 2012, 2013 e 2014

VARIÁVEIS	2014	2013	2012	p *
Consultas paciente/ano, média (DP)	5,2 (1,9)	4,7 (1,7)	4,8 (1,9)	0,016 ^Δ
IMC (kg/m ²), média (DP)	17,38 (3,6)	17,43 (3,8)	17,08 (2,9)	>0,05
Shwachman-Kulczycki, média (DP)	73,4 (14,7)	74,5 (12,5)	74,7 (11,7)	>0,05
Microbiologia [‡] , n (%)				
<i>Staphylococcus aureus</i>	46 (58,2)	46 (59,7)	38 (50,7)	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (26,6)	18 (23,4)	18 (24)	
MRSA ^{††}	8 (10,1)	8 (10,4)	7 (9,3)	
<i>Burkholderia cepacia</i>	10 (12,7)	5 (6,5)	5 (6,7)	
Medicações de uso crônico, n (%)				
Alfadornase	71 (89,9)	70 (90,9)	70 (93,3)	>0,05
Tobramicina inalatória	33 (41,8)	32 (41,6)	32 (42,7)	
Solução salina hipertônica	29 (36,7)	28 (36,4)	27 (36)	
Azitromicina	30 (39,2)	30 (39)	30 (40)	
Função pulmonar, n (%)				
ppVEF1 normal (≥90%)	32 (40)	28 (40,6)	19 (33,3)	>0,05
ppVEF1 normal/leve (de 70% a 89%)	21 (26,3)	11 (15,9)	15 (26,3)	
ppVEF1 moderado (de 40% a 69%)	18 (22,5)	25 (36,2)	20 (35,1)	
ppVEF1 grave (<40%)	9 (11,3)	5 (7,2)	3 (5,3)	

ppVEF1: percentual do predito de VEF1

* Teste não paramétrico de Wilcoxon.

^Δ Teste T pareado, entre 2014 e 2013.

[‡] Colonização crônica pelos critérios de Leeds, quando há > 50% de culturas positivas nos últimos 12 meses para determinado agente infeccioso ³⁹.

^{††} *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

5.2. Exacerbações pulmonares

A média da taxa de exacerbação pulmonar foi de 1,44 eventos por paciente ao ano em 2014 (com mediana igual a 1,0), maior quando comparada com a taxa de 1,15 em 2013 ($p=0,05$) e 0,88 em 2012 ($p=0,001$), como evidenciado na Figura 3. Em 2014, as exacerbações pulmonares foram diagnosticadas em 115 consultas (27,5%). Quando comparada aos anos anteriores, a frequência de exacerbações pulmonares em relação às consultas médicas foi de 21,6% no ano de 2013 ($p=0,08$) e de 16,4% em 2012 ($p=0,001$).

Figura 3 - Frequência de exacerbações pulmonares expressa em média (DP) por paciente por ano

* Teste não paramétrico de Wilcoxon.

As exacerbações pulmonares foram predominantemente tratadas em regime ambulatorial com antibiótico por via oral (85%). O sulfametoxazol + trimetoprima foi o antibiótico mais frequentemente prescrito (28,7%), seguido da ciprofloxacina (18,3%) e amoxicilina + clavulanato de potássio (17,4%), representando a antibioticoterapia guiada pela colonização bacteriana da amostra estudada. Internação hospitalar foi indicada em 10,4% das exacerbações, todas em unidade de enfermaria/apartamento. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à frequência de internações hospitalares, que foi de 0,16 por paciente ao ano em 2014, comparado com 0,25 em 2013 ($p=0,26$) e de 0,12 em 2012 ($p=0,46$). A frequência de internações em relação às exacerbações pulmonares foi de 16% no ano de 2013 ($p=0,21$) e de 12,1% em 2012 ($p=0,26$).

Durante o seguimento, em 96 consultas (83,5%) em que foi realizado o diagnóstico de exacerbação pulmonar, o médico assistente considerou que a espirometria foi útil para este diagnóstico ao evidenciar a queda do VEF1 basal. Foi observado que em 21,9% destes casos, a espirometria foi utilizada como único critério diagnóstico, ou seja, a decisão de iniciar antibioticoterapia foi exclusivamente definida pelo declínio agudo do VEF1, na ausência de intensificação ou surgimento de novos sinais e sintomas pulmonares (Figura 4). Ainda, em 8,6% dos casos em que a espirometria foi considerada útil pelos médicos, esta contribuiu para excluir o diagnóstico de exacerbação pulmonar em pacientes que apresentavam algum sintoma clínico.

Figura 4 - Frequência absoluta de diagnósticos de exacerbação pulmonar, nos anos 2012, 2013 e 2014. O ano de 2014 exibe os critérios utilizados para o diagnóstico de exacerbação pulmonar

5.3. Terapias de uso crônico e transplante pulmonar

Novas terapias de uso crônico para controle da doença pulmonar foram introduzidas numa frequência média de 0,4 vezes por paciente ao ano em 2014, sem diferença estatisticamente significativa quando comparada com a frequência de 0,38 no ano de 2013 ($p=0,76$) e 0,44 em 2012 ($p=0,79$). No período do seguimento, novas medicações de uso crônico foram introduzidas em 31 das 418 consultas (7,4%), sem diferença considerável quando comparada com a frequência de 8,6% no ano de 2013 ($p=0,44$) e 9,3% em 2012 ($p=0,115$).

Os médicos assistentes consideraram que a espirometria contribuiu para a sua conduta clínica em 83,9% das vezes em que foi indicada uma nova terapêutica para controle da doença pulmonar, como demonstrado na Figura 5.

Figura 5 - Frequência absoluta de indicações de novas terapias de uso crônico, nos anos 2012, 2013 e 2014. O ano de 2014 exhibe os critérios usados para a conduta terapêutica

As terapias mais frequentemente prescritas neste período foram a solução salina hipertônica (45,2%), seguida de tobramicina inalatória (19,4%), alfadornase (12,9%) e azitromicina oral (12,9%).

Quanto ao encaminhamento para o ambulatório de transplante pulmonar, também não foi encontrada diferença significativa. Durante o período de seguimento, foram realizados três encaminhamentos (3,7%), enquanto que apenas um encaminhamento (1,2%) foi realizado nos dois anos anteriores ($p=0,5$).

5.4. Dados de função pulmonar

Em relação aos dados espirométricos, a maioria dos pacientes do estudo apresentou função pulmonar normal durante o período do seguimento: 32 pacientes (40%) foram classificados com função pulmonar normal (ppVEF1 $\geq$ 90%) e 21 pacientes (26,3%) com grau de obstrução normal/leve (ppVEF1 $\geq$ 70% e $<$ 90%). Dentre os pacientes com doença pulmonar grave (ppVEF1 $<$ 40%), a maioria apresentava status nutricional abaixo do esperado (66,7%), infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (66,7%), e já estavam com terapêutica ambulatorial máxima no início do estudo (todos em uso crônico da alfadornase, tobramicina inalatória e azitromicina oral).

No período de seguimento, a média do ppVEF1 foi de 80% (DP $\pm$ 28,2), com mediana de 85,7%. Nos dois anos anteriores ao estudo, a média do ppVEF1 havia sido de 78,1% (DP $\pm$ 27,6), com mediana de 78,5%, em 2013 ($p=0,27$); e de 76,7% (DP $\pm$ 24,3), com mediana de 76,8%, em 2012 ($p=0,7$). Embora sem significância estatística, foi evidenciada uma tendência crescente na manutenção da função pulmonar destes pacientes (Figura 6).

Quanto ao declínio anual do VEF1, a variação anual média encontrada entre os anos de 2012 e 2013 foi de -1,68% do ppVEF1 (DP $\pm$ 15,5). Já entre os períodos de 2013 e 2014, foi observada variação média do ppVEF1 de +1,75% (DP $\pm$ 13,2), como demonstrado na Figura 7. Apesar do ganho de função pulmonar evidenciado entre os anos 2013 e 2014, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado com o declínio funcional observado entre 2012 e 2013 ($p=0,302$).

Figura 6 - Evolução da mediana do ppVEF1, com percentis 25-75, nos anos 2012, 2013 e 2014

Figura 7 - Variação anual do ppVEF1 da amostra estudada nos anos 2012, 2013 e 2014, onde cada ponto representa um paciente

Analisando a evolução anual do ppVEF1 entre 2013 e 2014 por grupos etários, a taxa de declínio foi de -1,77% entre os pacientes de 5 a 8 anos. Já entre os maiores, foi observado ganho funcional de +3,56% nos pacientes de 9 a 12 anos, e de +1,48% naqueles de 13 a 18 anos (Figura 8).

Figura 8 - Variação anual ppVEF1 por faixa etária, entre os anos 2013 e 2014

6 DISCUSSÃO

6. Discussão

O presente estudo reforça as recomendações de diversas diretrizes quanto à realização da espirometria em cada consulta médica, evidenciando um impacto significativo no manejo ambulatorial de pacientes com FC pelo maior reconhecimento e tratamento de exacerbações pulmonares, estando associado a benefícios na função pulmonar destes pacientes.

Houve um aumento na frequência de diagnóstico de exacerbação pulmonar durante o período do estudo, com média de taxa de exacerbação pulmonar por paciente ao ano de 1,44 e mediana de 1,0, no período de seguimento. Essa frequência se assemelha à descrita por Stanojevic et al. que, ao estudarem exacerbações pulmonares tratadas com antibiótico por via oral em pacientes pediátricos, evidenciaram uma taxa de exacerbação por paciente ao ano com média de 1,1 e mediana de 1,0 ⁴⁰. O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2016) descreve uma taxa expressa em mediana de 1,0 ciclo de antibioticoterapia por via endovenosa por paciente ao ano, em internações de pacientes pediátricos e adultos ⁴¹.

A utilidade da espirometria como parâmetro para diagnóstico de exacerbação pulmonar foi referida pelos médicos assistentes em 83,5% das ocasiões. Isso significa que foi observada redução do VEF1 basal na grande maioria dos episódios de exacerbação pulmonar na amostra estudada, e que essa variação da função pulmonar foi identificada através da espirometria pré-consulta, e valorizada como critério diagnóstico, contribuindo para o aumento na frequência de exacerbações pulmonares. Estas foram predominantemente tratadas em regime ambulatorial com antibioticoterapia por via oral (85%), o

que representa uma menor gravidade dos episódios; apenas 10,4% das exacerbações requereram internação para antibioticoterapia endovenosa. Já é descrito na literatura que a via oral é o método de administração de antibiótico mais comum em pacientes com FC, especialmente naqueles mais jovens e com doença pulmonar mais leve, embora esteja associado com menor incremento da função pulmonar após o tratamento ⁴². Porém, os dados do presente estudo diferem daqueles descritos por Stanojevic et al., que mostram que na maioria (> 50%) das exacerbações pulmonares tratadas por antibiótico via oral não há redução da função pulmonar ⁴⁰. Wagener et al., em sua coorte, demonstraram ainda que a maior parte (58,7%) das exacerbações pulmonares com queda da função pulmonar foi tratada por antibiótico endovenoso, e que a antibioticoterapia por via oral é mais prevalente naqueles eventos em que não há comprometimento funcional significativo ⁴³.

Foi observado grande benefício no reconhecimento dos episódios de declínio agudo do VEF1 com a realização da espirometria pré-consulta. Durante o período de seguimento, 21,9% dos diagnósticos de exacerbação pulmonar foram reconhecidos como tal e tiveram seu tratamento com antibiótico guiado exclusivamente pelo declínio agudo do VEF1, na ausência de outros sinais e sintomas de piora da doença pulmonar. Esses eventos não eram documentados e, por isso, não valorizados nos períodos anteriores ao estudo em que não se realizava a espirometria pré-consulta rotineiramente. Ainda não há padronização quanto ao manejo do declínio agudo do VEF1, e por não ser um critério isolado de diagnóstico, a literatura mostra que o mesmo não parece direcionar os clínicos a diagnosticar exacerbação pulmonar aguda. Entretanto, nos últimos anos, alguns autores têm destacado a importância da

antibioticoterapia frente a um declínio agudo do VEF1, o que estaria associado a uma maior probabilidade de recuperação da função pulmonar em todos os estágios da doença, principalmente em pacientes com maior VEF1 basal, os quais têm maior risco de declínio do VEF1 ⁴⁴. Muitas vezes os pacientes que apresentam declínio agudo do VEF1 não são tratados; mesmo em centros que rotineiramente já realizam a espirometria em todas as consultas médicas, cerca de um terço dos episódios de queda $\geq 10\%$ do VEF1 basal não recebem tratamento adequado, como mostram os estudos de Wagener et al. ⁴³ e Morgan et al. ⁴⁵.

Em cerca de 9% das vezes em que a espirometria foi considerada útil pelos médicos assistentes, esta foi utilizada como parâmetro para excluir o diagnóstico de exacerbação pulmonar em pacientes que apresentavam algum sintoma clínico. Isto pode representar como a prática da espirometria pré-consulta trouxe para o raciocínio clínico a relevância da função pulmonar como critério diagnóstico, apesar de também poder significar alguma falha em não indicar antibioticoterapia na presença de qualquer sinal ou sintoma de piora da doença pulmonar.

Não houve diferenças em relação à frequência de introdução de terapias de uso crônico com a realização da espirometria pré-consulta. Isto pode estar relacionado ao fato de que essas terapêuticas sejam mais frequentemente guiadas pelas características microbiológicas e pela função pulmonar basal, e não tanto pelas variações transitórias do VEF1 ^{5, 30}. Além disso, uma grande parte dos pacientes já estava em uso de terapias como a alfadornase (89,9%) no início do estudo, e mais de um terço já estava em uso de solução salina hipertônica. A frequência do uso crônico de medicações como a tobramicina

inalatória e a azitromicina, acompanharam o perfil de colonização pela *Pseudomonas aeruginosa*.

Embora não tenham sido observadas diferenças quanto à frequência, a espirometria foi útil para os médicos assistentes em 83,9% das ocasiões em que foi indicada uma nova terapia de uso crônico. Muitas das medicações de uso crônico para doença pulmonar têm o valor do VEF1 basal como critério para a sua indicação, e isto pode representar a grande contribuição da espirometria referida pelos médicos assistentes no momento da tomada de decisão clínica.

Quanto à frequência de encaminhamentos para o ambulatório de transplante pulmonar, não houve diferença significativa entre os períodos estudados. O referenciamento para o transplante deve ser feito na presença de fatores de risco que aumentem a mortalidade, dentre eles o ppVEF1 < 30% e o declínio acelerado da função pulmonar ^{5, 6}. A espirometria pré-consulta possibilita a mensuração frequente do VEF1 e suas variações, sendo fundamental para a avaliação destes pacientes. Entretanto, o presente estudo não evidenciou esse benefício, assim como não foi capaz de avaliar se os encaminhamentos realizados foram mais precoces.

Em relação aos dados de função pulmonar, foi identificada uma expressiva tendência de melhora da média do VEF1 basal, embora esse ganho não tenha sido estatisticamente significativo quando comparado com os períodos anteriores ao estudo. No período de seguimento, a média do ppVEF1 basal foi de 80%, com mediana de 85,7%. A função pulmonar da amostra estudada mostra-se superior quando comparada com a média nacional de 76,8% e mediana de 79,9%, descritas no Registro Brasileiro de Fibrose Cística

(2016), que inclui pacientes adultos e pediátricos ⁴¹. Mas tem semelhança quando comparada com os dados americano ²⁹ e britânico ⁴⁶, que registram atualmente 85% e 82,1% de mediana do ppVEF1 para pacientes com 18 anos de idade, respectivamente.

Embora já houvesse uma leve tendência de ganho funcional entre os anos de 2012 e 2013, neste período a média da variação anual do ppVEF1 foi de -1,68% na amostra estudada. O declínio anual do ppVEF1 encontrado se assemelha aos dados de van Horck et al. e Waters et al., que descreveram médias de taxa de declínio anual do ppVEF1 de -1,92% e -1,6%, entre pacientes pediátricos e adultos, respectivamente ^{23, 47}. No período de seguimento, em concordância com o incremento observado na média do ppVEF1 basal, a média da variação anual da função pulmonar foi de +1,75%. Esse ganho deve-se principalmente ao impacto da variação anual dos pacientes na faixa etária entre 9-12 anos, de +3,56%, seguido do ganho funcional do grupo de 13-18 anos, que foi de +1,48%. Naqueles com faixa etária entre 5 a 8 anos, a variação anual do ppVEF1 ainda foi mantida em -1,77%. Não há uma justificativa clara para esse comportamento funcional neste grupo etário, mas pode ser especulado o fato de ser essa a idade em que habitualmente se iniciam medidas terapêuticas de incremento da função pulmonar, como a alfadornase, com impacto no declínio da função pulmonar somente nos anos seguintes.

A possibilidade de diagnosticar e tratar mais frequentemente os episódios de exacerbação pulmonar e declínio agudo do VEF1, com a realização da espirometria pré-consulta, parece estar associado aos benefícios descritos na função pulmonar destes pacientes. Sabe-se que metade do

declínio funcional visto nos pacientes FC está associado às exacerbações pulmonares; alguns estudos já sugerem que a exacerbação pulmonar seja um processo mais gradual, complexo e contínuo do que um evento agudo²⁵. A sua maior frequência e o menor intervalo entre os episódios estão associados a um maior declínio do VEF1²³. Ter um maior VEF1 basal também é um fator de risco para maior progressão da doença pulmonar^{18, 19}; os pacientes com função pulmonar mais preservada, não tem suas variações de VEF1 valorizadas e conseqüentemente recebem menos intervenções terapêuticas (como antibioticoterapia e internações)⁴⁵. Portanto, diagnosticar precocemente os episódios de exacerbação pulmonar e declínios agudos do VEF1, evitar falhas no diagnóstico e tratá-los adequadamente são objetivos a serem seguidos persistentemente para a preservação da função pulmonar em longo prazo.

O VEF1, e o seu declínio agudo, podem ser categorias quantificáveis, fáceis e acessíveis para diagnosticar a piora da doença pulmonar. Entretanto, ainda não há consenso sobre a definição de VEF1 basal ou mesmo o quanto se deve recuperar após o tratamento²⁵. Um estudo recente de monitorização eletrônica domiciliar para detecção precoce de exacerbação pulmonar em crianças, não encontrou deterioração do VEF1 nas 4 semanas anteriores ao diagnóstico mas, mesmo assim, a função pulmonar ao diagnóstico foi significativamente menor no grupo dos pacientes com exacerbações em comparação ao grupo controle. E o ppVEF1, em combinação com os sintomas respiratórios, mostrou ter sensibilidade de 92,9% e especificidade de 99,9% para predizer o diagnóstico de exacerbação pulmonar, ajudando no tratamento precoce⁴⁸.

Centros que monitoram a função pulmonar continuamente e que uniformizam o diagnóstico e o tratamento dos eventos agudos de exacerbação pulmonar e declínio agudo do VEF1, sendo mais propensos a prescrever ciclos de antibioticoterapia, têm melhores resultados de função pulmonar ⁴⁹. Schechter et al. desenvolveram em seu centro assistencial um programa multidisciplinar, baseado em algoritmo padronizado de condutas clínicas, que valoriza as mensurações frequentes do VEF1 e as suas variações, garantindo abordagens mais consistentes com reconhecimento e tratamento precoces de exacerbações pulmonares e de declínios agudos do VEF1. Com esse programa, conseguiram reduzir variações no tratamento e, consequentemente, melhoraram a média do ppVEF1 dos seus pacientes de 87% para 98% em 5 anos ⁵⁰.

Apesar de o estudo ter envolvido todos os pacientes de 5 a 18 anos assistidos no ambulatório durante o ano de 2014, uma de suas limitações é não ter contemplado adequadamente os pacientes com doença pulmonar mais avançada, que permaneciam em internações frequentes e prolongadas, com poucas visitas clínicas. Além disso, o período de seguimento não foi suficiente para a determinação da taxa de declínio anual do VEF1 e identificação dos fatores de risco de declínio acelerado. O desenho do estudo não possibilitou o registro de recuperação da função pulmonar após o tratamento das exacerbações. Para tal, seriam necessários retornos programados durante o tratamento para avaliação clínica e funcional, o que pode ser realizado em estudos futuros.

A relevância do presente estudo está na mensuração dos benefícios que a realização da espirometria pré-consulta traz no manejo da doença pulmonar.

A prática melhora o diagnóstico das exacerbações pulmonares, torna o centro capaz para detectar e tratar os episódios de declínio agudo do VEF1, possibilita a monitorização da doença pulmonar, e consequentemente beneficia a função pulmonar destes pacientes.

Considerações finais

O estudo corrobora as recomendações de realização da espirometria em todas as consultas no manejo clínico dos pacientes com FC, pois possibilita reconhecer e tratar mais episódios de exacerbações pulmonares e declínios agudos do VEF1, trazendo benefícios para a função pulmonar destes pacientes.

Estudos futuros devem investigar o impacto da realização rotineira da espirometria em todas as consultas na preservação da função pulmonar em longo prazo, determinando a taxa anual de declínio do VEF1 e os fatores de risco para declínio acentuado dos pacientes acompanhados em nossa unidade. O avanço em recursos tecnológicos e de dispositivos móveis traz ainda a possibilidade de monitorização mais frequente – em nível domiciliar. Cabe saber o real impacto de estratégias de monitorização mais frequente na preservação da saúde respiratória desses pacientes, fundamental no momento atual de emergência das terapias modificadoras da função de CFTR ^{1, 48}.

7 CONCLUSÕES

7. Conclusões

1. A realização da espirometria pré-consulta foi associada a um aumento na frequência de diagnóstico de exacerbação pulmonar aguda, além de ter possibilitado o reconhecimento e tratamento de episódios de declínio agudo do VEF1.
2. Não houve diferenças quanto à frequência de introdução de novas terapias de uso crônico.
3. A espirometria pré-consulta foi utilizada como critério diagnóstico em 83,5% das exacerbações pulmonares, e em 83,9% das indicações de novas terapias de uso crônico.
4. Observou-se uma discreta tendência de aumento nos encaminhamentos para transplante pulmonar.
5. A média do percentual predito do VEF1 na amostra estudada foi de 80%, sendo evidenciada uma tendência de melhora na preservação da função pulmonar destes pacientes, com ganho na sua variação anual de 1,75%, entre os períodos estudados.

8- Anexos

ANEXO A: Questionário pré-consulta

PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REALIZAÇÃO DE ESPIROMETRIA NA CONSULTA MÉDICA NAS CONDUTAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

1. DADOS CLÍNICOS:

DATA ____/____/____

COMO ESTÁ DESDE A ÚLTIMA CONSULTA:

Precisou voltar ao Pronto Socorro?	☐ NÃO	☐ SIM
Quantas vezes por causa respiratória?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ mais de 3	
Foi internado?	☐ NÃO	☐ SIM n° de vezes ____
Se SIM, aonde? _____	Por quantos dias (total)? _____	
Ficou em UTI?	☐ NÃO ☐ SIM	Precisou de ventilação? ☐ NÃO ☐ SIM
Usou algum antibiótico?	☐ NÃO ☐ SIM	N° de vezes: _____
Qual(is)? _____	☐ NÃO SEI	
Desde a última consulta, quantos dias de trabalho você perdeu por causa dos problemas respiratórios do seu filho(a)?		
☐ nenhum ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ >5 ☐ não trabalha		
Desde a última consulta (nos últimos 2 meses), quantos dias de berçário/escola seu filho(a) perdeu por causa de problemas respiratórios?		
☐ nenhum ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ >5 ☐ não frequenta		

2. PARÂMETROS DE EXACERBAÇÃO:

Presença de Febre	☐ NÃO	☐ SIM	T máx: ____°C
Aumento da quanti/e de secreção e/ou intensidade da tosse	☐ NÃO	☐ SIM	
Mudança de aspecto da secreção	☐ NÃO	☐ SIM	
Piora do cansaço ou falta de ar	☐ NÃO	☐ SIM	
Cianose	☐ NÃO	☐ SIM	
Inapetência, vômitos pós tosse	☐ NÃO	☐ SIM	
Perda de peso recente (uso de enzimas OK)	☐ NÃO	☐ SIM	

USO DE MEDICAÇÕES POR VIA INALATÓRIA (NOS ÚLTIMOS 3 DIAS):

PULMOZYME® ☐ TOBRAMICINA® ☐ GARAMICINA® ☐ COLISTIN® ☐ OUTRAS ☐ _____

USO DE ANTIBIÓTICOS (ÚLTIMA SEMANA):

☐ NÃO ☐ SIM QUAL: _____

3. PARÂMETROS CLÍNICOS ATUAIS:

Peso:	Kg	Estatura:	cm	IMC:	Kg/m2	Temperatura	°C
Frequência cardíaca:		bpm		Frequência respiratória (contar 30 seg.):		irpm	
Oximetria de pulso (pelo menos 10 min AA):							
PImax: 1. _____		2. _____		3. _____		média: _____	
PEmax: 1. _____		2. _____		3. _____		média: _____	

ANEXO B: Questionário pós-consulta**ETIQUETA****DATA:** ____ / ____ / ____

CONDUTAS MÉDICAS	
Diagnóstico de Exacerbação Pulmonar?	☐ SIM ☐ NÃO
Se SIM, a espirometria pré-consulta te ajudou nesse diagnóstico?	☐ SIM ☐ NÃO
Internação?	☐ SIM ☐ NÃO
SE SIM:	☐ Apto ☐ Semi ☐ UTI ☐ Oxigênio suplementar ☐ Ventilação mecânica
Introdução de Antibiótico?	☐ SIM ☐ NÃO
Qual?	_____
Introdução de Medicamento de Uso Crônico?	☐ SIM ☐ NÃO
Qual?	☐ Pulmozyme® ☐ Sol. hipertônica (%) ☐ Polimixina ☐ Tobi® ☐ Azitromicina
Se SIM, a espirometria pré-consulta te ajudou nessa decisão?	☐ SIM ☐ NÃO
Encaminhamento para o Amb. Transplante Pulmonar?	☐ SIM ☐ NÃO

Médico: _____

ANEXO C: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOC DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M () F () DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
 2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOC DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M () F () DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REALIZAÇÃO DE ESPIROMETRIA NA CONSULTA MÉDICA NAS CONDUTAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA”.

2. PESQUISADOR: Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE HC

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 69.437

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DA CRIANÇA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

SEM RISCO	(X)	RISCO MÍNIMO	()	RISCO MÉDIO	()
RISCO BAIXO	()	RISCO MAIOR	()		

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano

1. Desenho do Estudo e objetivos:

A fibrose cística é uma doença complexa que se manifesta principalmente com doença respiratória (nos pulmões). A espirometria é um exame realizado rotineiramente para medir a quantidade de ar que a pessoa assopra, ajudando a monitorar a evolução da doença, ajudando na decisão de introduzir novos remédios e indicar internações e outros procedimentos, como o transplante pulmonar. Atualmente em nosso serviço, os pacientes acima de 6 anos realizam a espirometria a cada 6 meses. Esta pesquisa pretende avaliar se a realização mais frequente deste exame (em todas as consultas) pode modificar as decisões dos médicos frente ao tratamento.

O(a) seu filho(a) irá realizar as avaliações antes de todas as consultas no ambulatório de Fibrose Cística, incluindo uma espirometria (o exame de assoprar), a medida do oxigênio no sangue através do oxímetro (aparelho colocado no dedo) e a força da respiração (pressões máximas). Todo o restante do tratamento dele(a) será decidido pela equipe da Pneumologia, sem influência da equipe envolvida na Pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

2. Descrição dos procedimentos do estudo:

O seu filho(a) irá realizar o exame chamado espirometria, onde será necessário realizar respirações máximas (encher e esvaziar o peito de ar) num aparelho, para avaliar os fluxos e volumes pulmonares. Este exame será realizado antes de cada consulta médica agendada ou não agendada, em uma sala reservada no próprio Ambulatório de Fibrose Cística. Também serão medidas as pressões máximas inspiratórias e expiratórias (assoprando e puxando o ar com força num aparelho) e a medida da saturação de oxigênio (através do oxímetro, aparelho colocado no dedo).

Para que não haja atrasos no atendimento, pedimos que cheguem ao Ambulatório com uma antecedência de cerca de 1 hora do horário da consulta, para que seja realizado a espirometria e a oximetria de pulso por uma fisioterapeuta especializada.

Os dados de sintomas clínicos e exame físico serão colhidos do prontuário, a partir de cada consulta médica realizada rotineiramente.

3. Descrição dos riscos e desconfortos relacionados à pesquisa:

O risco de participação nesta pesquisa foi classificado como **nulo**.

A espirometria é um exame já realizado rotineiramente nos pacientes com Fibrose Cística.

4. Benefícios para o participante:

Não há benefício ou prejuízo pela participação no estudo. Se o(a) paciente tiver qualquer problema decorrente do tratamento ou da evolução da própria doença durante o estudo, continuará sendo atendido nas dependências do Instituto da Criança HCFMUSP.

5. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O médico responsável por esta pesquisa é o Dr. Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho - médico assistente da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança, que pode ser localizado nos telefones 2661-8537 / 2661-8538 / 2661-8566 ou 5093-3189.

6. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.**7. Direito de confidencialidade**

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as informações de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

8. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisa

Os pesquisadores estão à disposição para fornecer os dados que estiverem disponíveis.

9. Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

10. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Os materiais coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REALIZAÇÃO DE ESPIROMETRIA NA CONSULTA MÉDICA NAS CONDUTAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA".

Eu discuti com o Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar - tel: 2660-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2660-6442 ramal 26 - E-mail: cappelq@hcnet.usp.br.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

Assinatura da testemunha

ANEXO D: Termo de assentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP
TERMO DE ASSENTIMENTO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. NOME DO PACIENTE
Reg HC : SEXO: M () F () DATA NASCIMENTO:/...../.....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REALIZAÇÃO DE
ESPIROMETRIA NA CONSULTA MÉDICA NAS CONDUTAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA”.

2. PESQUISADOR: Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE HC INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 69.437

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DA CRIANÇA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO (X) RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO ()
RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

Você sabe que tem fibrose cística e que, além das consultas ao médico, algumas vezes você precisa fazer um exame chamado espirometria (aquele exame de assoprar), para que os médicos saibam como está funcionando os seus pulmões. Além de sabermos como anda a saúde do seu pulmão, esse exame nos ajuda também a decidirmos se você precisa começar outros remédios para controlar os seus sintomas, ou se precisa tomar antibióticos ou de internação.

Nesta pesquisa pretendemos avaliar se a realização da espirometria antes do atendimento médico em todas as consultas ajudará nas decisões do seu médico. Esse exame começa a ser feito a partir dos 6 anos de idade, e costumava ser solicitado somente a cada 6 meses.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Antes de cada consulta médica, você vai assoprar forte num aparelho para medirmos o ar nos seus pulmões, além de medir a força da sua respiração e medir o oxigênio do sangue através daquele aparelho colocado no dedo (oxímetro).

Será preenchido um questionário a partir do que você responder ao seu médico sobre os seus sintomas, e do seu exame físico em consulta de rotina.

Você não receberá nenhum prêmio ou presente por sua participação no estudo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso as pessoas responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O médico responsável por esta pesquisa é o Dr. Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho (Dr. Vic) - médico assistente da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança, que pode ser localizado nos telefones 2661-8537 / 2661-8538 / 2661-8566 ou 5093-3189.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar - tel: 2660-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 - E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Eu discuti com o Dr. Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente

Data ____/____/____

Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

ANEXO E: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REALIZAÇÃO DE ESPIROMETRIA NA CONSULTA MÉDICA NAS CONDUTAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Pesquisador: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28176614.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 610.410

Data da Relatoria: 26/03/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto volta-se ao estudo da função pulmonar em pacientes com diagnóstico de Fibrose cística, utilizando dados de oximetria e espirometria como elementos de apoio ao acompanhamento clínico desses pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é comparar as intervenções clínicas em dois períodos distintos do atendimento de pacientes com fibrose cística. Um período de 2 anos com o atendimento padrão e um período subsequente de um ano com espirometria em todas as consultas dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco de realização da espirometria pode ser considerado desprezível e os benefícios clínicos da realização sistemática dessa avaliação ainda não estão claros, mas é razoável supor que sejam benéficos à evolução do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem uma proposta de tratamento dos dados adequada e não prejudicará em nada o tratamento dos indivíduos envolvidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está adequadamente detalhado e permite o entendimento dos procedimentos pelos

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 610.410

participantes da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto tem condições de ser aprovado pela comissão por não apresentar nenhum problema de natureza ética.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 09 de Abril de 2014

Assinador por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
2. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(Suppl 1):6-9.
3. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(4):351-62.
4. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67(10):874-81.
5. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-45.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
7. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(Suppl 1):1S-39S.
8. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2016;137(4).
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

10. Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(4):206-14.
11. Wagener JS, Elkin EP, Pasta DJ, Schechter MS, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Pulmonary function outcomes for assessing cystic fibrosis care. *J Cyst Fibros.* 2015;14(3):376-83.
12. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(11):905-17.
13. Newsome SJ, Daniel RM, Carr SB, Bilton D, Keogh RH. Investigating the effects of long-term dornase alfa use on lung function using registry data. *J Cyst Fibros.* 2018. pii: S1569-1993(18)30747-1
14. Morrell MR, Pilewski JM. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2016;37(1):127-38.
15. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61(2):155-7.
16. Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV(1) decline as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):332-8.
17. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):545-53.
18. Szczesniak RD, Li D, Su W, Brokamp C, Pestian J, Seid M, et al. Phenotypes of Rapid Cystic Fibrosis Lung Disease Progression during Adolescence and Young Adulthood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):471-8.

19. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2):134-9, 9 e1.
20. Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(2):135-43.
21. 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. *J Pediatr*. 2016;169:116-21 e2.
22. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-32.
23. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6.
24. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-16.
25. Schechter MS. Reevaluating approaches to cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol*. 2018.
26. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.

27. Regelman WE, Schechter MS, Wagener JS, Morgan WJ, Pasta DJ, Elkin EP, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: young children with characteristic signs and symptoms. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(7):649-57.
28. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-8.
29. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights. Cystic Fibrosis Foundation (Bethesda, Maryland); 2018.
30. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9.
31. Snell G, Reed A, Stern M, Hadjiliadis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J Cyst Fibros*. 2017;16(5):553-64.
32. Yankaskas JR, Mallory GB, Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest*. 1998;113(1):217-26.
33. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(Suppl 6):S73-93.
34. Neri LCL, Bergamaschi DP, Silva Filho LVRF. Evaluation of Nutritional Status in Patients with Cystic Fibrosis According to Age Group. *Rev Paul Pediatr*. 2018. pii: S0103-05822018005009102
35. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax*. 2006;61(9):744-6.

36. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-52.
37. 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;96(1):6-15.
38. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):979-83.
39. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34.
40. Stanojevic S, McDonald A, Waters V, MacDonald S, Horton E, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations treated with oral antibiotics on clinical outcomes in cystic fibrosis. *Thorax*. 2017;72(4):327-32.
41. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (Brasil); 2018.
42. Wagener JS, Rasouliyan L, VanDevanter DR, Pasta DJ, Regelman WE, Morgan WJ, et al. Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(7):666-73.
43. Wagener JS, Williams MJ, Millar SJ, Morgan WJ, Pasta DJ, Konstan MW. Pulmonary exacerbations and acute declines in lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):496-502.

44. Morgan WJ, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, VanDevanter DR, Konstan MW, et al. Relationship of Antibiotic Treatment to Recovery after Acute FEV1 Decline in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):937-42.
45. Morgan WJ, Wagener JS, Yegin A, Pasta DJ, Millar SJ, Konstan MW, et al. Probability of treatment following acute decline in lung function in children with cystic fibrosis is related to baseline pulmonary function. *J Pediatr*. 2013;163(4):1152-7 e2.
46. The UK CF Registry Steering Committee. UK Cystic Fibrosis Registry 2017 Annual Data Report Cystic Fibrosis Trust (UK); 2018.
47. van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, et al. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;51(6).
48. van Horck M, Winkens B, Wesseling G, van Vliet D, van de Kant K, Vaassen S, et al. Early detection of pulmonary exacerbations in children with Cystic Fibrosis by electronic home monitoring of symptoms and lung function. *Sci Rep*. 2017;7(1):12350.
49. Schechter MS, Regelman WE, Sawicki GS, Rasouliyan L, VanDevanter DR, Rosenfeld M, et al. Antibiotic treatment of signs and symptoms of pulmonary exacerbations: a comparison by care site. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(5):431-40.
50. Schechter MS, Schmidt HJ, Williams R, Norton R, Taylor D, Molzhon A. Impact of a program ensuring consistent response to acute drops in lung function in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018.