FABÍOLA STOLLAR

**Correlação clínica, funcional e radiológica em
pacientes com fibrose cística**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues

**SÃO PAULO
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Stollar, Fabíola

Correlação clínica, funcional e radiológica em pacientes com fibrose cística /
Fabíola Stollar.-- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Joaquim Carlos Rodrigues.

Descritores: 1.Fibrose cística 2.Testes de função respiratória 3.Espirometria
4.Radiografia torácica 5.Teste da caminhada de seis minutos 6.Tomografia
computadorizada de tórax

USP/FM/DBD-196/11

DEDICATÓRIA

À Deus que tem sempre guiado meus caminhos.

Ao meu pai, Marcos. Paizinho, você continua sendo meu exemplo maior e espero que aí ao lado de Deus, onde sei que você está, possa se orgulhar dos NOSSOS resultados.

À minha mãe, Nilde que tenho como exemplo de conhecimento, dedicação e pelos ensinamentos que formaram os alicerces de minha história. Mãezinha, sem você eu não teria chegado até aqui.

Ao meu querido esposo Ricardo, de quem tantas horas foram subtraídas para que chegássemos a este resultado, pelo apoio, incentivo e compreensão em todos os momentos de elaboração desta tese. Amor, sem você nada disto teria sido possível.

À minha doce vó Ditinha, por sempre se lembrar de mim em suas orações.

Aos meus queridos irmãos Marco, Paulo, Giselle e Vanessa pelo apoio.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues, Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do HC-FMUSP pela oportunidade, pela confiança e pelos ensinamentos para a realização da minha tese de Doutorado.

À Fabiola Villac Adde, da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do HCFMUSP, por sua amizade e pela importante contribuição na realização desta tese.

Aos meus amigos e companheiros de trabalho do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, pelo carinho e compreensão durante a preparação desta tese.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone, pelos ensinamentos estatísticos e pelo seu auxílio na realização e interpretação da análise estatística.

À Maristela Trevisan da Cunha, pelo empenho e pela ajuda na realização de todos os testes de caminhada e pelo apoio constante.

Ao Luiz Antonio N. Oliveira, Lisa Suzuki e Carmem L. Fujita, pela ajuda nos cálculos dos escores radiológicos.

À Marina Buarque de Almeida e ao Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho, pela ajuda com os dados de colonização do trato respiratório dos pacientes.

À Maria Inês Lopes e Vanessa de Araújo Lopes, técnicas do Laboratório de Provas de Função Pulmonar do Instituto da Criança do HC-FMUSP, pela eficiência, paciência e dedicação com que realizaram todos os testes de espirometria.

À Patrícia de Campos Pieri, pela contribuição com os dados de investigação genética dos pacientes.

À Maria Helena Vargas pelo empenho e pela realização de todo o projeto gráfico de elaboração desta tese.

Aos meus queridos pacientes com fibrose cística e seus familiares que docilmente e com sacrifício participaram deste estudo.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Escores de Avaliação da Gravidade da FC	5
1.1.1	Escores clínicos	6
1.1.1.1	Escores clínicos que avaliam gravidade em um momento específico da doença	7
1.1.1.2	Escores clínicos que descrevem mudanças agudas em estudos de curta duração.....	11
1.1.1.3	Escores clínicos que avaliam exacerbações.....	12
1.1.2	Exames funcionais	14
1.1.3	Escores radiográficos.....	18
1.1.4	Escores tomográficos.....	21
1.1.4.1	Sistemas de escores lobares	23
1.1.4.2	Sistemas de escores segmentares	24
1.2	Correlações Entre os Exames de Avaliação da Gravidade da FC.....	27
1.3	Justificativa do Estudo	29
2	OBJETIVOS.....	31
2.1	Objetivo Primário	32
2.2	Objetivos Secundários	32
3	MÉTODOS	33
3.1	Casuística	34
3.2	Métodos	35
3.2.1	Critérios de inclusão e exclusão.....	35
3.2.2	Delineamento do estudo.....	36
3.2.3	Espirometria	36
3.2.4	Escore clínico	37
3.2.5	Radiografia de tórax	39
3.2.6	Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax.....	40
3.2.7	Teste da caminhada de seis minutos	42
3.2.8	Análise estatística	43
4	RESULTADOS	46

5 DISCUSSÃO	67
5.1 Correlação Entre o Escore Radiológico e a Espirometria	69
5.2 Correlação Entre o Escore Tomográfico e a Espirometria	71
5.3 Correlação Entre o TC6M e a Espirometria	75
5.4 Correlação entre o TC6M e o Estadio Clínico.....	77
5.5 Correlação Entre o TC6M e os Exames de Imagem.....	78
5.6 Correlação Entre o Estadio Clínico e a Espirometria	79
5.7 Correlação Entre o Estadio Clínico e Escore Radiológico	80
5.8 Correlação Entre o Estadio Clínico e o Escore Tomográfico	80
5.9 Correlação Entre o Escore Tomográfico e o Escore Radiológico	81
5.10 Correlações por Parâmetros Específicos na TC de Tórax.....	84
5.11 Considerações Gerais	88
6 CONCLUSÕES.....	92
7 ANEXOS.....	94
8 REFERÊNCIAS	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	- American Thoracic Society
BP	- Broncopulmonares
BQT	- Bronquiectasias
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
CVF	- Capacidade vital forçada
DP	- Desvio padrão
E. Bhalla	- Escore de Bhalla
E. Brasfield	- Escore de Brasfield
ERS	- European Respiratory Society
Escore S-B	- Escore Shwachman-Kulczychi/Brasfield
E-SK	- Escore de Shwachman-Kulczychi
F	- Feminino
FC	- Fibrose cística
FEF _{25-75%}	- Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 % da capacidade vital
FEV ₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
FR	- Frequência respiratória
FrC	- Frequência cardíaca
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IL	- interleucinas
IMC	- Índice de massa corpórea
M	- Masculino
NIH	- National Institute of Health Score
O ₂	- Oxigênio
PA	- Pressão arterial
PFP	- Prova de função pulmonar

RX	- Radiografia de tórax
Score C-N	- Escore de Chrispin e Norman
SCS	- Simplified Cystic Fibrosis Scoring Scale
SpO ₂	- Oximetria de pulso
TC	- Tomografia computadorizada
TC6M	- Teste de caminhada de seis minutos
TNF alfa	- Fator de necrose tumoral
Z-IMC	- Escores Z do índice de massa corpórea
Z-TC6M	- Escores Z do teste de caminhada de seis minutos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Escore de Shwachman e Kulczychi.....	38
Quadro 2 -	Escore de Brasfield	39
Quadro 3 -	Escore de Bhalla	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características dos pacientes com FC estudados (n = 43)	47
Tabela 2 -	Resultados dos testes de correlação entre os diferentes escores e parâmetros de gravidade	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Correlação entre E. Bhalla e E. Bhalla modificado (n = 34).....	49
Gráfico 2 -	Correlação entre E. Bhalla modificado e VEF ₁ (n = 25).....	50
Gráfico 3 -	Correlação entre E. Bhalla e VEF ₁ (n = 34).....	50
Gráfico 4 -	Correlação entre Z-TC6M e VEF ₁ (n = 34).....	51
Gráfico 5 -	Correlação entre Z-TC6M e E-SK (n = 34).....	52
Gráfico 6 -	Correlação entre ZTC6M e Z-IMC (n = 34).....	52
Gráfico 7 -	Correlação entre E-SK e VEF ₁ (n = 34).....	53
Gráfico 8 -	Correlação entre E-SK e E. Bhalla (n = 43).....	53
Gráfico 9 -	Correlação entre E-SK e E. Brasfield (n = 43).....	54
Gráfico10-	Correlação entre CVF e E. Bhalla (n = 34).....	54
Gráfico 11 -	Correlação entre VEF ₁ e E. Bhalla (n = 34).....	55
Gráfico 12 -	Correlação entre FEF _{25-75%} e E. Bhalla (n = 34).....	55
Gráfico 13 -	Correlação entre CVF e E. Brasfield (n = 34).....	56
Gráfico 14 -	Correlação entre VEF ₁ e E. Brasfield (n = 34).....	56
Gráfico 15 -	Correlação entre FEF _{25-75%} e E. Brasfield (n = 34).....	57
Gráfico 16 -	Correlação entre Z-TC6M e E. Bhalla (n = 34).....	57
Gráfico 17 -	Correlação entre Z-TC6M e E. Brasfield (n = 34).....	58
Gráfico 18 -	Correlação entre E. Bhalla e E. Brasfield (n = 43).....	58
Gráfico 19 -	Correlação entre VEF ₁ < 70% e E-SK (n = 24) e VEF ₁ ≥ 70% e E-SK (n = 10).....	60
Gráfico 20 -	Correlação entre VEF ₁ < 70% e E. Bhalla (n = 24) e VEF ₁ ≥ 70% e E. Bhalla (n = 10).....	60
Gráfico 21 -	Correlação entre VEF ₁ < 70% E. Brasfield (n = 24) e VEF ₁ ≥ 70% e E. Brasfield (n = 10).....	61

Gráfico 22 - Correlação entre $VEF_1 < 70\%$ e Z-TC6M (n = 24) e $VEF_1 \geq 70\%$ e Z-TC6M (n = 10)	61
Gráfico 23 - Correlação entre VEF_1 e BQT (n = 34)	62
Gráfico 24 - Correlação entre VEF_1 e Perfusão em Mosaico (n = 25)	63
Gráfico 25 - Correlação entre VEF_1 e Aprisionamento Aéreo (n = 25)	63
Gráfico 26 - Correlação entre $FEF_{25-75\%}$ e Aprisionamento Aéreo (n = 25)	64
Gráfico 27 - Correlação entre $FEF_{25-75\%}$ e Perfusão em Mosaico (n = 25)	64
Gráfico 28 - Correlação entre Z-TC6M e Aprisionamento + Mosaico (n = 25)	65
Gráfico 29 - Curva ROC avaliando a capacidade do E. Brasfield de prever a presença de BQT	66

RESUMO

Stollar F. *Correlação clínica, funcional e radiológica em pacientes com fibrose cística* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Introdução: a variabilidade clínica da fibrose cística (FC) levou ao desenvolvimento de diferentes sistemas de escores de avaliação de sua gravidade. Como nem sempre é possível fazer a monitorização do paciente com exames radiológicos, tomográficos, funcionais e clínicos simultaneamente, o entendimento das correlações entre esses métodos é um ponto importante para que a equipe multiprofissional dos centros de FC selecione o método mais adequado na sua rotina de atendimento. **Objetivo:** avaliar a gravidade das alterações clínicas, estruturais e funcionais de uma população de pacientes com fibrose cística por meio de escores clínicos, radiológicos, tomográficos e testes funcionais e analisar as correlações, por pareamento entre os escores de Shwachman-Kulczycki (E-SK), Brasfield (E. Brasfield), Bhalla (E. Bhalla), espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). **Métodos:** Estudo transversal prospectivo em pacientes com idade entre 3-21 anos. Foram realizados no mesmo dia: espirometria, TC6M, radiografia de tórax (RX), tomografia computadorizada (TC) de tórax e avaliação do estadió clínico. Utilizou-se a regressão linear (coeficiente de correlação de Spearman) para a análise das correlações entre os exames. Foi construída uma Curva ROC para avaliar o melhor ponto de corte para o valor de escore de Brasfield que indicaria a presença de bronquiectasias na TC. **Resultados:** 43 pacientes foram avaliados, 19F/24M, $10,5 \pm 4,7$ anos, com mediana de E. Bhalla, E. Brasfield e E-SK de 10, 17 e 70, respectivamente. Os valores médios (% previsto) de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 % da capacidade vital (FEF_{25-75%}) foram,

respectivamente, $70,4 \pm 26$, $59,2 \pm 26$, $47,4 \pm 35,8$. Houve correlações significativas entre quase todos os parâmetros estudados. Apenas não houve correlação estatisticamente significativa entre escore do teste de caminhada de seis minutos (Z-TC6M) e aprisionamento + mosaico ($r = -0,35$), $VEF_1 \geq 70\%$ e E-SK ($r = -0,04$); $VEF_1 \geq 70\%$ e E. Bhalla ($r = -0,32$), $VEF_1 \geq 70\%$ e E. Brasfield ($r = 0,14$), $VEF_1 \geq 70\%$ e Z-TC6M ($r = 0,14$). Através da Curva ROC foi determinado o ponto de corte do escore de Brasfield de 18 como o de melhor sensibilidade (83%), especificidade (92%), valor preditivo positivo (96%) e valor preditivo negativo (71%) para detecção de bronquiectasias na TC de tórax. **Conclusões:** Nesta casuística de pacientes com fibrose cística houve uma ampla variação quanto à gravidade da doença quando avaliada por parâmetros clínicos, radiológicos, tomográficos e funcionais. Apesar desta variação, houve correlação significativa entre a maioria dos métodos utilizados no estudo. As correlações não foram significativas nos pacientes com função pulmonar normal ou com distúrbio ventilatório obstrutivo leve, o que pode estar relacionado a uma menor capacidade discriminatória entre os diferentes métodos quando o acometimento pulmonar é de grau leve. Nessa amostra estudada, pacientes com escore de Brasfield menor ou igual a 18, tiveram uma probabilidade de 83% de apresentar bronquiectasias na TC de tórax. O teste da caminhada de seis minutos se mostrou como um método complementar alternativo que pode ser utilizado na avaliação da gravidade dos pacientes com FC.

Descritores: Fibrose cística. Testes de função respiratória. Espirometria.
Radiografia torácica. Teste da caminhada de seis minutos.
Tomografia computadorizada de tórax.

SUMMARY

Stollar F. *Clinical, functional and radiological correlations in cystic fibrosis patients* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Introduction: The clinical variability of cystic fibrosis (CF) led to the development of different scoring systems to evaluate its severity. As it is not always possible to simultaneously assess CF patient with radiography, tomography, functional tests and clinical status, understanding the correlations between these methods is important for the multidisciplinary team of CF centers to select the most suitable method in their routine attendance. **Objective:** To assess the severity of the clinical, structural and functional characteristics of a population of CF patients by means of clinical scores, chest radiography (CXR), chest tomography (CT) and pulmonary functional tests and to analyze the correlations between Shwachman-Kulczychi score (SK), Brasfield score (Brasfield), Bhalla score (Bhalla), spirometry and six minute walk test (6-MWT). **Method:** A cross-sectional and prospective study including patients aged 3-21 years-old. Spirometry, 6-MWT, CRX, CT and evaluation of clinical status were performed on the same day. Linear regression (Spearman correlation coefficient) was performed to analyze the correlations between the tests. A ROC curve was constructed to assess the best value for the Brasfield score that would indicate the presence of bronchiectasis on CT. **Results:** A total of 43 patients were evaluated, 19F/24M, 10.5 ± 4.7 years, with median Bhalla, Brasfield and SK scores of 10, 17 and 70, respectively. Mean values (% predicted) forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1) and forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity ($FEF_{25-75\%}$) were respectively 70.4 ± 26 , 26 ± 59.2 , 47.4 ± 35.8 . There were significant correlations among almost all parameters studied. Only there was no statistically significant

correlation between Z-6MWT and air trapping + mosaic perfusion ($r = -0.35$), $FEV_1 \geq 70\%$ and SK ($r = -0.04$), $FEV_1 \geq 70\%$ and Bhalla ($r = -0.32$), $FEV_1 \geq 70\%$ and Brasfield ($r = 0.14$), $FEV_1 \geq 70\%$ and Z-6MWT ($r = 0.14$). ROC curve determined that Brasfield score of 18 had the best sensitivity (83%), specificity (92%), positive predictive value (96%) and negative predictive value (71%) for detecting bronchiectasis on chest CT. **Conclusions:** These patients with cystic fibrosis had a wide variation in disease severity as assessed by clinical, radiographic, tomographic and functional scores. Despite this variation, there was a significant correlation between most methods used in the study. The correlations were not significant in patients with normal lung function or with mild obstructive lung disease, which may be related to a lower discriminate capacity between the different methods when pulmonary involvement is mild. In this study, patients with Brasfield score less than or equal to 18, had a probability of 83% to have bronchiectasis on chest CT. The six-minute walk test is a complementary method that can be used to assess the severity of patients with CF.

Descriptors: Cystic fibrosis. Respiratory function tests. Spirometry. Chest radiography. Six-minute walk test. Chest computed tomography.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença hereditária autossômica recessiva mais comum na raça branca. Quando foi descrita por Fanconi e Andersen há mais de 60 anos, a média de vida era menor que um ano e atualmente é de 37 anos e vem aumentando progressivamente¹. Os diversos avanços na terapêutica tanto da doença digestiva quanto da doença respiratória são os responsáveis por esse aumento significativo da sobrevida dos pacientes fibrocísticos.

O gene da FC foi identificado em 1989 por Riordan *et al.*², situa-se no braço longo do cromossomo 7, na região 7q31.2q31.3 e é constituído por 27 exons². Ele é denominado gene regulador do transporte transmembrana da FC (gen CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) e codifica a produção da proteína CFTR³, presente nos diversos epitélios.

Atualmente são conhecidas mais de 1.600 mutações nesse gene que levam à FC, sendo a mais comum é a chamada $\Delta F508$, quando ocorre por uma deleção da fenilalanina no códon 508^{*}.

A ação defeituosa da proteína CFTR nas glândulas mucosas faz com que não ocorra transporte adequado de cloro da célula para o lúmen glandular, impedindo a reidratação adequada do fluído luminal, com consequente aumento da viscosidade das secreções glandulares e

^{*} Disponível em <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>>. Acesso em 30 abr 2011.

diminuição do transporte mucociliar nas vias aéreas⁴⁻⁷. Isto ocasiona a obstrução dos ductos destas glândulas e perda de sua função.

Varias hipóteses têm sido postuladas para explicar a maior predisposição á infecção crônica das vias aéreas nos pacientes com FC⁸⁻¹⁰. A explicação mais aceita para a doença respiratória na FC é a hipótese do baixo volume do liquido isotônico periciliar¹¹⁻¹⁴. A redução do volume de líquido na superfície da via aérea causa falha no transporte mucociliar e nos mecanismos inatos de defesa pulmonar¹⁵, que associado ao microambiente mucoso hipóxico leva à produção de biofilmes bacterianos¹⁶.

Os pacientes com FC são inábeis em clarear efetivamente as bactérias inaladas e conseqüentemente apresentam uma grande susceptibilidade à colonização e infecção endobrônquica por bactérias e outros agentes, sendo a infecção broncopulmonar crônica a maior causa do dano pulmonar progressivo¹⁷.

Desde tenra idade os pulmões de crianças com FC estão infectados por vírus, bactérias e fungos^{5,18}. De uma maneira geral, nos primeiros anos de vida, ocorre frequentemente colonização do trato respiratório pelo *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae*¹⁸. Posteriormente, ocorre a colonização pela *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que inicialmente as cepas são não mucóides, mas com a progressão da infecção podem se converter para o fenótipo mucóide, através da produção de um polissacarídeo denominado alginato^{5,18}.

Em adição à infecção crônica, ocorre uma resposta inflamatória excessiva aos diferentes patógenos⁹. Comparado com indivíduos normais,

os fluidos das vias aéreas de pacientes com FC mostram um aumento do número de neutrófilos e dos níveis de citocinas pro-inflamatórias: fator de necrose tumoral (TNF alfa), interleucinas (IL) 6, IL 8 e leucotrieno B4, mas redução dos níveis de IL 10 com atividade antiinflamatório^{19,20}. A IL 8 exerce um potente efeito quimiotático para neutrófilos, esses neutrófilos vivos e mortos liberam compostos nocivos incluindo oxidantes, proteinases e DNA, causando lesão da via aérea, inflamação e liberação de citocinas proinflamatórias²¹. Todos estes fenômenos são responsáveis pela inflamação crônica das vias aéreas e, combinados com a infecção bacteriana e a redução do clearance mucociliar, determinam a formação de secreção crônica mucopurulenta e deterioração pulmonar progressiva¹⁷. Em longo prazo ocorrem lesões definitivas na parede brônquica, com destruição da sua cartilagem e aparecimento de bronquiectasias (BQT)¹⁷.

A manifestação clínica varia entre os pacientes com diferentes graus de acometimento pulmonar e gastrointestinal. Apesar do aumento da sobrevida dos pacientes com FC, o comprometimento pulmonar continua sendo responsável por mais de 95% dos óbitos^{6,7}. Portanto, o diagnóstico precoce das lesões estruturais pulmonares, associado a intervenções terapêuticas oportunas são de grande importância para retardar o avanço da doença.

1.1 Escores de Avaliação da Gravidade da FC

A variabilidade clínica da FC, assim como seu reconhecimento como uma entidade importante levou ao desenvolvimento de uma variedade de sistemas de escores de avaliação de sua gravidade. Estes são usados há décadas para avaliar a extensão da lesão pulmonar, comparar a gravidade clínica dos pacientes, avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e estimar prognóstico. Outro benefício importante do emprego de escores na FC deve-se a sua contribuição para o melhor entendimento da doença, sendo que uma classificação numérica leva a uma avaliação mais uniforme e contribui para um melhor tratamento e comparação entre os diferentes estudos²².

Existem escores clínicos, funcionais, radiológicos e tomográficos. O surgimento de cada um deles teve relação direta com o entendimento da doença no contexto científico e esteve inserido em um contexto histórico de compreensão da doença na tentativa de suprir as necessidades de cada época. Com o aumento da sobrevida na FC, os escores passaram a refletir essas mudanças epidemiológicas, com a intenção de retratar a gravidade e contribuir para a avaliação das intervenções terapêuticas.

1.1.1 Escores clínicos

O primeiro escore para avaliação da gravidade da FC foi publicado em 1958 por Shwachman H. e Kulczychi LL, foi denominado escore de Shwachman-Kulczychi (E-SK)²³, que relataram seus resultados em um estudo longitudinal de 105 pacientes menores que cinco anos de idade, acompanhados à partir do diagnóstico. Esse escore foi elaborado num momento histórico de doença mais grave e acreditava-se que não seria sensível o suficiente para descrever o espectro clínico da doença mais leve. Foi elaborado com o objetivo de comparar as manifestações clínicas entre os pacientes, detectar efeitos das intervenções terapêuticas e contribuir para a determinação de critérios diagnósticos. Esse estudo mostrou a necessidade de um sistema de avaliação clínica, pois evidenciou a grande variação nos estágios da doença, independentemente da precocidade do diagnóstico. Foi um marco histórico científico da FC e até os dias atuais é amplamente utilizado e respeitado, apesar de ser criticado devido a sua subjetividade, por utilizar termos vagos e por desconsiderar a avaliação funcional dos pacientes. Até o momento não existem evidências de uma publicação que determine sua confiabilidade intra e inter observador, pode-se argumentar que sua validade foi parcialmente avaliada em vários estudos que mostram correlações significativas entre este escore, a evolução e o desfecho clínico esperado.

Ao mesmo tempo em que sua subjetividade era criticada e ressaltava-se a necessidade de um escore clínico mais objetivo, ocorreu concomitantemente um aumento da sobrevida dos pacientes com FC e uma

maior complexidade das complicações decorrentes da doença. Esse fato levou ao desenvolvimento de muitos outros escores clínicos, para tentar solucionar os problemas apontados no E-SK) acompanhar evolução da doença e assessorar no prognóstico. Esses escores foram classificados em escores clínicos que mediam a gravidade em um momento específico da doença²⁴⁻²⁸, escores clínicos para descrever mudanças agudas em estudos de curta duração^{29,30} e os que avaliavam as exacerbações³¹⁻³³.

1.1.1.1 Escores clínicos que avaliam gravidade em um momento específico da doença

Doershuk *et al.*²⁴, em 1964, em um estudo longitudinal propôs outro escore clínico, que segundo este autor, seria mais objetivo que o E-SK e poderia ser aplicado também em adolescentes e adultos. Mantiveram as quatro categorias do E-SK, mas especificaram os achados clínicos de uma forma mais objetiva, definindo quatro categorias: uma história do caso com foco na atividade física, achados pulmonares no exame físico e história da tosse, dados de crescimento e nutrição, aspecto das fezes e achados radiológicos. Cada categoria foi novamente subdividida em cinco itens, com o mesmo valor da pontuação original. Considerou uma variação de cinco pontos no resultado final da avaliação, e aconselhou sua aplicação em duplo cego e discussões dos casos polêmicos pelos examinadores. Em seu estudo, acompanhou as manifestações clínicas dos pacientes com FC por um período de cinco anos, como não registrou melhora no escore dos pacientes que apresentavam exame radiológico deteriorado, mesmo após a

introdução da medicação, identificou a importância do tratamento precoce das manifestações pulmonares. Esse escore, é ainda considerado muito subjetivo, ainda possui categorias que se sobrepõe, não possui teste de função pulmonar e se preocupa mais com a doença leve.

Em 1971, Cooperman criou uma forma simplificada, baseada no modelo do teste de Apgar, Simplified Cystic Fibrosis Scoring Scale (SCS), com o objetivo de indicar os efeitos das intervenções terapêuticas no manejo da doença fibrocística²⁵. A SCS foi aplicada em 45 pacientes, avaliados periodicamente durante um ano e meio, e os próprios autores reconheceram a limitada experiência na utilização desse escore, Não há ainda evidências publicadas sobre sua confiabilidade e validade, é muito subjetivo e não é adequado para lactentes.

Em 1973, Taussig *et al.*²⁶ criaram o National Institute of Health Score (NIH), descreveram um novo sistema de pontuação clínica para avaliar a história do paciente, a situação clínica atual, acompanhar a evolução da doença e para tentar solucionar os problemas apontados no E-SK e assessorar no prognóstico. O objetivo era fornecer um método simples, mas abrangente de avaliação dos pacientes com a máxima objetividade e fornecer ao médico uma previsão numérica rápida da expectativa de vida do paciente. Sua pontuação foi baseada na investigação de 73 pacientes, com idades entre cinco e 30 anos, eles foram avaliados por um período de três a seis anos. O escore contém cinco principais categorias: prova de função pulmonar, radiografia de tórax (RX), fatores fisiológicos, fatores psicológicos e fatores históricos. Há 12 subitens destas principais categorias,

classificadas em duas subcategorias, intituladas de “pulmonar”, com nove itens, e “geral”, com três itens. A pontuação máxima total da subcategoria pulmonar é de 75 pontos, e da subcategoria geral, é de 25 pontos. Escores mais altos indicam doença mais grave. Uma regressão logística foi utilizada para calcular a probabilidade de morte dentro de três anos em função do escore prognóstico. Por exemplo, com uma pontuação de 61 a 70 pontos, a chance de morrer dentro de três anos foi de 25%. Foram consideradas na avaliação complicações, como pneumotórax, hemoptise e cirurgias, com significado prognóstico. Dados como gasometria, presença de comprometimento gastrointestinal e artropatia também são considerados, mas não recebem pontuação. A adesão do paciente ao tratamento também foi associada à identificação da gravidade da doença através desse escore. Mas alguns autores criticam a sua complexidade³⁴, a dependência de trabalho em conjunto com a família, o fato de superestimar alguns elementos clínicos raros e menosprezar outros²⁹. Também são focos de controvérsia: a exclusão de pacientes menores de cinco anos, a não avaliação das mudanças diárias do quadro clínico³¹ e a grande variabilidade da avaliação pulmonar³⁵. Além disso, a maioria dos itens não tem descrito claramente os critérios especificados para pontuação e o escore não leva em conta a frequência das exacerbações.

Em 1979, Kraemer *et al.*²⁷ desenvolveram um novo escore para determinar até que ponto os sinais clínicos, a radiografia de tórax e os resultados das provas de função pulmonar (incluindo os gases sanguíneos em repouso e durante o exercício) estão correlacionados. O escore é

semelhante ao escore Shwachman-Kulczychi/Brasfield (escore S-B) proposto por Lewiston²⁸, mas sem a categoria da radiografia de tórax e inclui a bacteriologia do escarro, compreende três categorias: a) atividade geral e estado clínico, b) alterações pulmonares, e c) bacteriologia do escarro e nível de cuidados clínicos. Cada categoria recebe pontuação de 1 (normal) a 5 pontos (grave). O escore determina três níveis de gravidade de leve a grave. Não foi realizada qualquer avaliação com relação à validade e confiabilidade do escore, os próprios autores reconheceram que havia subjetividade nos critérios clínicos de avaliação utilizados no estudo. Não há nenhuma evidência para a utilização do escore no monitoramento da progressão da doença nos pacientes com FC. Para se tornar útil para categorizar a gravidade dos pacientes, a validade e a confiabilidade da pontuação necessitariam ser demonstradas.

Em 1987, uma nova adaptação de escores já existentes foi proposta por Lewiston²⁸ foi chamado escore S-B. Esse novo escore incluiu o escore radiológico de Brasfield³⁶ como substituto da categoria de avaliação do radiograma do escore clínico de Shwachman-Kulczychi²³. Foi elaborado em um período no qual instituições especializadas, e pesquisadores passaram a usar os escores existentes e a questionar as variações de avaliação entre os examinadores. Esse novo escore foi criado para aplicação em estudos multicêntricos, e sua reprodutibilidade foi comprovada pela pequena variação no resultado da avaliação de 41 pacientes por cinco examinadores.

1.1.1.2 Escores clínicos que descrevem mudanças agudas em estudos de curta duração

Huang *et al.*²⁹ publicaram, em 1976, um sistema de pontuação para avaliar a resposta terapêutica aos diferentes regimes de antibióticos propostos na época. Esse escore tem 20 itens, valendo 5 pontos cada: 10 elementos clínicos, cinco radiológicos e cinco de função pulmonar. Também considera cinco complicações da doença: pneumotórax, hemoptise, hematêmese, falência respiratória e hipertrofia cardíaca ou insuficiência cardíaca congestiva, sendo elas pontuadas de acordo com a gravidade (5 pontos para o estado leve e 10 para a complicação grave). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade. Esse escore além de ser considerado bastante completo, aborda a preocupação de quantificar as respostas quanto às diferentes terapêuticas empregadas^{9,18,19}. Avalia, adicionalmente, a prova de função pulmonar, a hipercápnia e a hipoxemia e outras complicações pulmonares não consideradas em outros escores. Este escore apesar de ter sido utilizado em alguns estudos^{26,34}, não foi ainda validado para aplicação em crianças.

Em 1997 Matouk *et al.*³⁰ modificaram o escore de Huang *et al.*²⁹, detalhando melhor alguns de seus itens. Um estudo realizado em 109 adultos com FC e idade entre 18 e 49 anos. O escore modificado tem quatro categorias: clínicas (máximo de 50 pontos), radiográficas, de função pulmonar (cada um com um máximo de 25 pontos) e subcategorias das complicações, subtraindo-se os pontos das exacerbações pulmonares que necessitam de terapia, pneumotórax, hemoptise, insuficiência respiratória, aumento cardíaco ou insuficiência cardíaca congestiva e cirurgia pulmonar.

O escore se correlacionou de forma estatisticamente significativa com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁) e dois anos depois também foi demonstrada sua utilização na avaliação do efeito de intervenções terapêuticas. O seu resultado depende de complicações que ocorrem principalmente na fase adulta, portanto não é recomendado ser aplicado em crianças. Esse escore modificado pode ser uma ferramenta de avaliação prognóstica de pacientes em fase final da doença. Ele poderia ser usado ainda para a discriminação de pacientes adultos com diferentes graus de gravidade da doença, bem como para uma avaliação longitudinal.

1.1.1.3 Escores clínicos que avaliam exacerbações

Kanga *et al.*³¹ em 1999, descreveram um novo sistema de pontuação clínica que incluiu variáveis da função e teve como objetivo comparar o seu sistema com escores atribuídos para as variáveis VEF₁ e capacidade vital forçada (CVF), a fim de desenvolver uma avaliação da exacerbação pulmonar aguda em crianças incapazes de realizar testes funcionais. Esse novo escore foi desenvolvido em um estudo multicêntrico prospectivo através da avaliação de 130 pacientes de cinco a dezessete anos em exacerbação pulmonar aguda. Ele pretendia identificar a agudização da doença, prever a melhora ou piora da função respiratória e avaliar os efeitos terapêuticos. Inclui cinco sintomas comuns: tosse, produção de secreção, perda de apetite, dispneia e perda de energia, e cinco sinais físicos: temperatura, peso, frequência respiratória (FR), chiado e estertoração. O paciente pode receber de 1 a 5 pontos em cada critério e a

maior pontuação ocorre no indivíduo mais acometido. Segundo os autores, uma queda de 15 pontos no escore sugere melhora clínica e o aumento de 10 a 15 pontos indicam necessidade de hospitalização. Esse estudo apresentou pequena variabilidade entre examinadores, alta correlação com a prova de função pulmonar (VEF₁ e CVF). O uso deste escore é limitado pela falta de avaliação da sua confiabilidade.

Rosenfeld *et al.*³², em 2001, em um estudo realizado em pacientes com idade média de 20 ± 10 anos, estabeleceram uma definição de exacerbação pulmonar para o uso em ensaios clínicos. A pontuação não foi concebida como um escore de gravidade da doença, o seu objectivo era definir a constelação de alterações agudas do estado clínico e da função pulmonar que melhor caracterizam uma exacerbação pulmonar. Esta pontuação pode ter um papel na identificação da exacerbação pulmonar em crianças maiores e adultos ou para acompanhamento em ensaios clínicos, onde a frequência das exacerbações pulmonares é um dos desfechos avaliados, ou para definir a presença de uma exacerbação pulmonar como critério de entrada ou de exclusão em estudos clínicos.

Rabin *et al.*³³, em 2004, estabeleceram critérios clínicos para a definição de exacerbação pulmonar para determinar as características clínicas mais associadas com o tratamento de uma exacerbação pulmonar em pacientes de todas as idades. Os itens foram: frequência da tosse (nenhuma, ocasional, ou diariamente), produção de escarro (nenhum, ocasional, ou diariamente), hemoptise, presença de asma diagnosticada por um médico, sintomas clínicos de sinusite, presença ou ausência de

crepitações e chiado no exame clínico, percentil de peso para a idade, presença de *Pseudomonas aeruginosa* e valor do VEF₁ em crianças maiores de seis anos de idade. Antes de analisar o papel deste escore na identificação das exacerbações pulmonares em diferentes idades, a sua confiabilidade ainda necessita ser avaliada.

1.1.2 Exames funcionais

As provas de função pulmonar principalmente o parâmetro FEV₁, são exames de fundamental importância para monitorar a gravidade e a evolução da doença pulmonar, porém, os critérios recomendados de aceitabilidade e reprodutibilidade dos testes são atingidos de maneira adequada após os seis anos de idade³⁷. A medida da função pulmonar é um dos critérios mais importantes para avaliar objetivamente a evolução da doença, o impacto de intervenções terapêuticas e a indicação de transplante pulmonar³⁸. A velocidade de declínio da função pulmonar em função do tempo é um fator de prognóstico mais importante do que qualquer medida isolada^{39,40}. A medida longitudinal do VEF₁ pode refletir a progressão e o prognóstico da doença pulmonar⁴¹. Kerem *et al.*⁴¹ através de estudo de coorte mostraram que a medida do VEF₁, dentre outras medidas laboratoriais, era o fator preditivo mais significativo de mortalidade, aliado a sexo e idade. Concluíram que os pacientes com FC deveriam ser considerados para transplante pulmonar quando o VEF₁ atingisse valores abaixo de 30% em relação ao previsto, nesta situação, os pacientes mais jovens e do sexo feminino deveriam ter uma indicação mais precoce.

Demonstrou-se que nos pacientes com FC ocorre uma taxa de declínio progressivo e variável na função pulmonar^{38,42}. Este declínio é mais ou menos intenso ou eventualmente ocorre de forma abrupta dependendo da intensidade do acometimento pulmonar, da precocidade da intervenção no estado nutricional, do tipo de colonização, de infecções por patógenos oportunistas como fungos, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* e de complicações associadas tal como o Diabetes relacionado à FC e a aspergilose broncopulmonar alérgica⁴³⁻⁴⁵.

Konstan *et al.*⁴⁵ analisaram a taxa de declínio do VEF₁ e fatores de risco associado a este declínio. Foi determinada a taxa de declínio entre três e seis anos em três diferentes grupos etários. As médias de VEF₁ em relação aos valores previstos foram: 88,4% ± 20,5% para seis a oito anos (n = 1811); 85,3% ± 20,8% para nove a 12 anos (n = 1696) e 78,4% ± 22,0% para 13 a 17 anos (n = 1359). As taxas de declínio no VEF₁% em relação ao previsto/ano foram -1,12, -2,39 e -2,34, respectivamente. Os fatores de risco independentes associados a este declínio foram: sexo feminino, infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, estertores pulmonares persistentes, baixo peso para a idade, doença supurativa pulmonar, sibilância, sinusites, exacerbações pulmonares tratadas com antibioticoterapia endovenosa, testes de função hepática alterados e insuficiência pancreática.

Corey *et al.*³⁹ em estudo retrospectivo estimaram a taxa média de declínio por parâmetros espirométricos com base na faixa etária, sexo, suficiência pancreática e genótipo e verificaram que os pacientes que morreram antes dos 15 anos tinham pior função pulmonar inicial e um

declínio mais rápido quando comparado com o grupo de pacientes que sobreviveram após os 15 anos. A taxa de declínio foi significativamente maior nos pacientes do sexo feminino, naqueles com insuficiência pancreática e nos homozigotos para a mutação delta F 508.

Na última década, um outro teste funcional que tem sido amplamente utilizado para avaliar a capacidade global de exercício em pacientes com FC⁴⁶⁻⁵¹ é o teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Ele tem sido proposto como um teste simples e confiável para a avaliação periódica de programas de exercício de pacientes com FC⁴⁶. É um teste de baixo custo, de fácil execução, reprodutível e pode servir como um preditor de mortalidade e morbidade em pacientes com doenças cardiopulmonares^{46,52-56}. Também é útil na avaliação longitudinal, para monitorar a resposta ao tratamento e para orientar a terapia^{57,58}.

O teste de caminhada de seis minutos é uma forma de avaliação clínica realizada por meio de um esforço submáximo. Surgiu a partir da modificação de testes pré-existentes em função das condições físicas limitadas de populações específicas de pacientes. Consiste na avaliação das respostas fisiológicas da atividade em um tempo pré-determinado, com um ou mais ritmos de trabalho para prever a capacidade funcional^{52,59}.

Esse teste consiste em andar, durante seis minutos, o mais rápido possível, mas sem correr, em um corredor com superfície plana, dura e medindo 30 metros de comprimento. Existem muitos fatores que influenciam a variabilidade do TC6M. Os fatores que podem reduzir a distância percorrida no TC6M são: menor estatura, idade avançada, maior peso

corporal, sexo feminino, cognição prejudicada, corredor curto, doença pulmonar crônica (asma, FC, doença intersticial pulmonar), doença cardiovascular (angina, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva), lesões músculo-esqueléticas (artrite, tornozelo, joelho, quadril ou lesões, perda de massa muscular). Os fatores que podem aumentar a distância percorrida no TC6M são: maior altura, pernas mais longas, sexo masculino, alto nível de motivação, paciente que já tenha realizado o teste anteriormente, medicação para uma doença incapacitante tomada imediatamente antes do teste, suplementação de oxigênio em pacientes com hipoxemia induzida pelo exercício⁵².

O teste de caminhada de seis minutos tem sido cada vez mais utilizados em crianças pequenas, em que a realização de testes de exercícios cardiopulmonares é especialmente problemática, exigindo um elevado grau de cooperação, coordenação e motivação^{54,55}. Além disso, o exercício realizado durante o TC6M é mais relevante para a vida quotidiana dos doentes do que a realizada durante outras formas de teste de esforço, como esteira ou bicicleta ergométrica, e pode refletir com mais precisão o que ocorre durante as atividades de vida diária dos pacientes saudáveis e com doença pulmonar^{58,60}.

1.1.3 Escores radiográficos

Desde o início do uso da radiografia de tórax em pacientes com FC, escores radiológicos vem sendo desenvolvidos para aumentar a acurácia e reprodutibilidade do exame clínico no seguimento dos pacientes⁶¹.

Crispim e Norman⁶², em 1974, criaram o primeiro escore radiológico de avaliação de gravidade da FC, considerando o fato de que as alterações radiológicas retratam a progressão da doença e podem ser correlacionadas com a condição clínica do paciente. Os autores preocuparam-se em uniformizar os termos e descrever as cinco características radiológicas consideradas. Sua avaliação é baseada na divisão da radiografia pulmonar em quatro zonas e na classificação das imagens em três categorias, de acordo com a presença e gravidade das alterações. Para a comprovação desse escore, dois examinadores avaliaram as radiografias de 30 crianças com FC, e reavaliaram o mesmo exame vinte meses depois, para comparação dos resultados. Esse escore foi questionado por não considerar a sua reprodutibilidade.

Mesmo com vários escores de gravidade sendo aplicados, persistiam as discussões e questionamentos quanto à variabilidade na gravidade das manifestações clínicas, correlação das mudanças radiológicas com a doença pulmonar, variações de avaliações entre os examinadores e eficácia e efetividade dos escores existentes.

Esse fato incentivou Brasfield *et al.*³⁶ a elaborarem, em 1979, um novo escore radiológico, tendo a preocupação também de avaliar a reprodutibilidade do sistema e sua associação com parâmetros clínicos e de função pulmonar. A reprodutibilidade foi avaliada e comprovada através da

avaliação de 643 imagens de 118 pacientes por um radiologista pediátrico e dois clínicos separadamente. É denominado escore de Brasfield (E. Brasfield) e apresenta cinco categorias que podem ser pontuadas de 0 a 5, sendo a pontuação máxima de 25 e quanto menor a pontuação, maior a gravidade. Os autores observaram que ele apresenta alta reprodutibilidade intra e inter observadores, correlação significativa com testes de função pulmonar e com escore clínico de Shwachman-Kulczychi e, em uma avaliação em curto prazo, com mortalidade e morbidade. Nenhum dos outros escores descritos anteriormente^{61,62} preencheram todos esses critérios. Uma desvantagem desse escore é o fato de apresentar alguns termos subjetivos e imprecisos, não refletindo com acurácia as alterações estruturais patológicas existentes na FC.

Em 1982, foi proposta por van der Put *et al.*⁶³ uma modificação do escore de Chrispin e Norman⁶² (score C-N), a qual incluiu quatro pontos a mais no escore original. Esse escore foi elaborado para a investigação da idade do aparecimento dos sinais radiológicos típicos da FC, para o acompanhamento da doença e para comparar o escore dos pacientes fibrocísticos com o escore de outros pacientes com alguma doença pulmonar obstrutiva e de crianças com provável cardiopatia. Essa comparação entre os escores evidenciou que as imagens anelares e condensações são mais específicas da FC, enquanto que as imagens lineares e de hiperinsuflação não são.

Os avanços terapêuticos e diagnósticos da FC, a falta de um sistema de avaliação radiológica realmente sensível e reprodutível e a necessidade de escores mais simplificados que permitissem a avaliação por um único

examinador e não precisassem de uma avaliação multiprofissional para a quantificação da doença pulmonar direcionaram a criação de outros escores²².

Em 1993, um novo sistema de pontuação radiográfica foi desenvolvido com o objetivo de ser sensível e reprodutível chamado escore de Wisconsin⁶⁴. O sistema foi desenvolvido e validado em três fases, incluindo a comparação com o E. Brasfield. Quatro examinadores independentes avaliaram as radiografias de tórax de 61 pacientes com idade média de 8,37 anos. As mudanças ao longo do tempo foram analisadas, variando de quatro semanas a seis anos, usando um grupo de 176 radiografias de tórax de 25 pacientes. Evidenciou-se que o sistema gerava diferenças com a progressão da doença, que eram maiores em magnitude no escore de Wisconsin em comparação com o método de Brasfield. Portanto, o novo método seria mais sensível à progressão da doença leve e superior aos sistemas de pontuação radiográficas anteriores desenhados para avaliar terapias que modificam o curso da doença. O sistema de Wisconsin foi projetado para ser útil em estudos clínicos longitudinais envolvendo crianças com FC e capaz de detectar a progressão desde a normalidade até a doença pulmonar grave. Esse escore é formado por seis atributos principais e um total de 24 componentes individuais com pontuação específica, com variação de 0 a 100 pontos no total. Quanto maior a gravidade do paciente maior a pontuação, reflete melhor a doença pulmonar leve quando comparado ao E. Brasfield.

Em 1994, Conway propôs o escore de Northern⁶⁵, foi projetado para permitir que uma única pessoa pudesse avaliar as características radiológicas do comprometimento pulmonar na FC, de uma forma mais simples, rápida e

com a mesma reprodutibilidade dos escores de Chrispin e Norman e Brasfield. Os escores radiológicos anteriores exigiam a avaliação de mais de um médico para a graduação do envolvimento pulmonar do paciente^{36,62}. Quarenta e cinco radiografias de tórax foram avaliadas por 10 clínicos, com conhecimento em FC, de acordo com os escores de Brasfield e de Northern, e por cinco duplas de médicos de acordo com o score C-N. Três clínicos individualmente e dois em dupla avaliaram as radiografias após um intervalo de três a cinco meses. Esse escore foi realizado com e sem radiografia em perfil, usando apenas a radiografia pósterio-anterior. O escore de Northern foi o que apresentou melhor concordância entre os examinadores, independentemente da avaliação da imagem radiológica em perfil. Apresentou correlação com os testes de função respiratória, com a avaliação geral do escore de Shwachman-Kulczycki e também se correlacionou com os outros dois escores radiográficos.

1.1.4 Escores tomográficos

Apesar da radiografia simples de tórax ser um método menos oneroso e utilizado rotineiramente na avaliação do paciente com FC, a sua interpretação pode ter um caráter mais impreciso e subjetivo e não é capaz de detectar lesões precoces principalmente das vias aéreas. O advento da tomografia computadorizada (TC) de tórax permitiu uma análise mais detalhada do parênquima pulmonar, desde a detecção das lesões iniciais até as alterações mais extensas, possibilitando o diagnóstico precoce das lesões estruturais pulmonares e intervenções terapêuticas oportunas, retardando o avanço da doença. Alguns autores têm sugerido que deva ser

usada de forma rotineira no seguimento de pacientes com FC e correlacionada com escores clínicos e de função pulmonar⁶⁶⁻⁷⁰.

Em 1991, Nathanson⁷¹ desenvolveu um escore de avaliação tomográfica de tórax em FC com o objetivo de uma maior precisão na avaliação pulmonar e na determinação da condição e do local das BQT e impatações mucóides das vias aéreas. Realizaram um estudo em que os exames de 28 pacientes com FC foram avaliados cegamente por dois radiologistas e um pneumologista pediátrico. Também foram aplicados os escores de Shwachman-Kulczychi²³, de Brasfield³⁶ e a espirometria em 19 pacientes. Nesse escore, a tomografia de tórax é pontuada através da divisão do pulmão em doze zonas, em que cada uma recebe uma pontuação separadamente. As bronquiectasias são classificadas de 0 a 5 pontos de acordo com sua gravidade e a presença de muco impactado determina 1 ponto. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade.

A avaliação tomográfica no acompanhamento da doença pulmonar foi mais bem discutida no trabalho de Bhalla⁷², que também em 1991 criou um novo escore tomográfico para FC. Apesar do pequeno número de pacientes estudados (14 pacientes, com idade entre cinco e 42 anos), apresentou resultados positivos e significativos pela sua pequena variação entre os examinadores, boa reprodutibilidade e alta correlação com a prova de função pulmonar. Esse sistema de pontuação, denominado de escore de Bhalla, permitiu uma avaliação mais objetiva das lesões existentes e uma definição mais acurada da extensão e gravidade das lesões, uma vez que na tomografia não existe a superposição de estruturas como ocorre na radiografia de tórax.

Desde a sua publicação muitos outros escores tomográficos e modificações dos escores existentes vêm sendo propostos, e são frequentemente usados para pesquisas e avaliações das intervenções terapêuticas. Esses sistemas podem ser divididos em dois grupos: sistemas de escores lobares^{66,73} no qual é dada uma pontuação para cada lobo pulmonar separadamente, e sistema de escore segmentares^{70,74}, na qual a pontuação é dada para cada segmento broncopulmonar separadamente.

1.1.4.1 Sistemas de escores lobares

Brody *et al.*⁶⁶ em um estudo em 1999, realizaram TC de tórax na admissão e após a alta em oito pacientes, durante 15 internações por exacerbação pulmonar da FC. Três radiologistas avaliaram cada exame separadamente e, em seguida, compararam o exame da admissão com o da alta. Cada TC de tórax foi analisada de forma independente por dois radiologistas de tórax, e por um radiologista pediátrico. Os radiologistas não conheciam as identificações dos 30 exames obtidos. Cada uma delas foi analisada pelo sistema de pontuação descrito por Maffessanti *et al.*⁷⁵. O sistema foi modificado aplicando-se o método de pontuação em seis lobos (lobo superior direito, lobo médio, lobo inferior direito, lobo superior esquerdo, língua e lobo inferior esquerdo), ao invés das quatro zonas pulmonares utilizadas por Maffessanti *et al.*⁷⁵. O escore total tinha uma escala de 0 a 100, com maiores valores refletindo um maior grau de alteração estrutural. Posteriormente os radiologistas avaliavam os pares de TC de tórax para os seguintes achados: espessamento peribrônquico, impactação mucóide,

atelectasia, consolidação, níveis líquidos e aéreos, hiperinsuflação e impressão global. As duas tomografias obtidas antes e após cada admissão foram apresentadas para cada radiologista em ordem aleatória.

Castile *et al.*⁷³ realizaram um estudo com objetivo de avaliar as anormalidades estruturais usando imagens de TC de tórax em crianças com FC. Foram obtidas imagens no final da inspiração e da expiração em 31 crianças (idade média de 120,5 semanas, intervalo 10-285 semanas). As imagens foram avaliadas usando uma modificação do escore tomográfico descrito por Maffessanti *et al.*⁷⁵, foi modificado para contemplar o espectro de doença leve e a quantidade de aprisionamento aéreo presente. Espessamento da parede da via aérea, diâmetro da via aérea e diâmetro da veia adjacente foram medidos em todos os pares de vasos e vias aéreas claramente identificados na TC.

1.1.4.2 Sistemas de escores segmentares

Helbich *et al.*⁷⁰, em 1999, avaliaram um sistema de pontuação tomográfica em uma população de 117 indivíduos em que foi dada especial atenção à influência da idade do paciente. Os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com a idade: de zero a cinco anos, de seis a 16 anos e mais de 17 anos. Foram analisadas para gerar um escore as anormalidades específicas das imagens e sua gravidade e a extensão anatômica de cada sinal. Dois radiologistas avaliaram as imagens de forma aleatória e chegaram a uma opinião consensual. Ambos os radiologistas eram cegos em relação aos resultados dos escores clínicos (Shwachman-Kulczycki), dos testes de função pulmonar e dos genótipos dos pacientes. Os radiologistas

determinaram o grau e a distribuição anatômica de cada sinal morfológico. As alterações morfológicas foram avaliadas em relação à gravidade e a extensão, utilizando uma modificação do sistema proposto por Bhalla *et al.*⁷². Tal como no sistema de pontuação proposto por Bhalla foram avaliados gravidade das BQT, espessamento peribrônquico, extensão das bronquiectasias, extensão de rolhas de muco, abscessos ou saculações, ramificações da árvore brônquica envolvida, número de bolhas, enfisema, colapso ou consolidação. Bolhas e enfisema (parasseptal, panacinar, centrolobulares, ou os três) foram definidos de acordo com o estudo publicado por Webb *et al.*⁷⁶. A modificação consistiu na adição de perfusão em mosaico como uma anormalidade extra a ser examinada. A perfusão em mosaico foi definida como uma ou mais áreas de atenuação reduzida acrescida de uma pobreza relativa dos vasos pulmonares. Este escore permitia uma pontuação de 0 a 3 pontos para sete e de 0 a 2 pontos para três desses 10 achados tomográficos, sendo que a pontuação máxima era de 27 pontos. A presença ou ausência de nódulos centrolobulares foi identificada pelo aspecto característico de opacidades nodulares agrupadas correspondentes às vias aéreas periféricas. A aparência tomográfica desses nódulos reflete a presença de muco nas pequenas vias aéreas e foram, por esta razão, adicionados aos achados de impactação mucóide e pontuados da mesma forma. Embora os dois radiologistas interpretassem as imagens em conjunto, estudos anteriores^{72,77,78} demonstraram bons resultados intra e interobservador usando este sistema de pontuação e sua modificação.

Santamaría *et al.*⁷⁴ realizaram um estudo com o objetivo de fornecer indicações para tomografia computadorizada de alta resolução de tórax em

pacientes com FC. Foi incluído um total de 30 pacientes, com sete a 24 anos de idade. As tomografias foram avaliadas por dois radiologistas usando o sistema de pontuação descrito por Bhalla *et al.*⁷² modificado que inclui a doença de via aérea e o comprometimento intersticial, que são avaliados pela gravidade e extensão de nódulos acinares, opacidades em vidro fosco e espessamento dos septos intra e interlobulares. A doença da via aérea foi avaliada não só pela presença de BQT, impactação mucóide, espessamento peribrônquico, e pelo número de gerações de brônquios envolvidos, conforme definido pelo Bhalla *et al.*⁷², mas também pela evidência de aprisionamento aéreo. A gravidade das BQT e o espessamento peribrônquico foram definidos comparando-se o diâmetro interno dos brônquios, com o diâmetro de um vaso sanguíneo adjacente. A gravidade das BQT foi classificada como 1, 2 ou 3, se a luz brônquica fosse menor ou igual a duas vezes, ou menor ou igual a três vezes, ou mais de três vezes o vaso interno diâmetro, respectivamente. A espessura da parede brônquica era pontuada como 1 se fosse igual ao diâmetro do vaso interno, uma pontuação de 2 ou 3 indicava uma parede brônquica inferior ou igual a duas vezes, ou mais de duas vezes o diâmetro dos vasos sanguíneos, respectivamente. A pontuação final da TC de tórax de cada paciente foi calculada com base na gravidade e extensão de todas as alterações morfológicas e o escore final foi a média dos dois examinadores. Inversamente ao sistema de pontuação elaborado por Bhalla *et al.*⁷², em que o valor mais elevado é 25 e corresponde a uma TC de tórax normal, a maior pontuação possível nesse escore é 30 e indica doença pulmonar mais grave.

1.2 Correlações Entre os Exames de Avaliação da Gravidade da FC

Alguns estudos têm tentado demonstrar a correlação entre os escores e a necessidade da análise do conjunto de exames e dos recursos tecnológicos para uma boa caracterização do comprometimento respiratório^{51,79-82}.

Em estudo realizado em 2004 por Brody *et al.*⁸¹, foram avaliados 60 pacientes com FC (16M/13F), com idade entre seis e 10 anos, com doença pulmonar leve a moderada (VEF_1 10 ± 15 %). Encontrou-se uma correlação estatisticamente significativa entre tomografia computadorizada de tórax e o parâmetro VEF_1 ($r = -0,46$). O grupo com prova de função pulmonar alterada foi o que apresentou as melhores correlações. Nos pacientes com prova de função pulmonar normal não houve correlação estatisticamente significativa. Em 37 pacientes que apresentavam CVF, VEF_1 e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 % da capacidade vital ($FEF_{25-75\%}$) maior ou igual a 85% a TC de tórax já evidenciava BQT em 30% deles. Verificou-se que algumas crianças com doença leve/moderada pelo VEF_1 já apresentam lesões estruturais pulmonares na TC.

Em 2008, Freire *et al.*⁸² avaliaram 40 pacientes com FC (19M/21F), com idade média de $9,72 \pm 3,27$ anos, com valores médios de VEF_1 , E. Brasfield e E-SK, respectivamente, de $83,62 \pm 18,26\%$, $18,2 \pm 4$, $80,87 \pm 10,24$. O E-SK se correlacionou com CVF ($r = 0,35$, $p \leq 0,05$), com VEF_1 ($r = 0,50$, $p \leq 0,01$) e com o $FEF_{25-75\%}$ ($r = 0,54$, $p \leq 0,01$). O E. Brasfield se correlacionou com E-SK ($r = 0,62$, $p \leq 0,01$) e o E. Brasfield se correlacionou com CVF, VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ ($r = 0,32$, $0,36$, $0,35$ e $p \leq 0,05$,

respectivamente). Concluíram que esses escores utilizados para a monitorização da FC são complementares, correlacionando-se entre si e com as provas funcionais.

Em 2006, estudo realizado por Cunha *et al.*⁵¹ com 16 pacientes com FC (5M/11F), idade $11 \pm 1,9$ anos, VEF₁ médio de $63,1 \pm 21,1\%$ e E-SK médio de $69,4 \pm 16,0$. Esses pacientes realizaram o teste da caminhada de seis minutos e percorreram uma distância de $582,3 \pm 60,0$ (metros) no primeiro teste e de $598,2 \pm 56,8$ (metros) no segundo teste, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes ($p = 0,31$). Não encontraram correlação estatisticamente significativa entre TC6M e E-SK ($r = 0,03$). Também não foi encontrada correlação significativa com o VEF₁ ($r = 0,05$).

Jong *et al.*⁸³ compararam retrospectivamente cinco escores tomográficos que avaliam a gravidade da doença em pacientes com FC (Brody, Helbich, Bhalla, Castile, Santamaria)^{66,70,72-74}. Três examinadores atribuíram diferentes pontuações utilizando os cinco escores e depois de um intervalo que variava de uma a duas semanas a um a dois meses, reaplicaram os escores de 25 crianças com FC. Esse estudo concluiu que todos esses escores são reproduzíveis (coeficiente de correlação intragrupo de 0,74 ou maiores, $p < 0,05$) e se correlacionaram com VEF₁ ($r = - 0,73$ a 0,69. $p < 0,01$).

1.3 Justificativa do Estudo

Não há dúvidas de que escores tomográficos e funcionais são mais objetivos, com menores variabilidades intra e inter observadores que os escores clínicos. Porém, um resultado padronizado de dados clínicos, expresso de forma numérica, permite comparações entre estudos clínicos e entre os centros. A dependência de um único parâmetro, tal como o VEF₁, para definir um prognóstico ou predizer a necessidade de transplante como proposto por Kerem *et al.*⁴¹ é provavelmente um conceito limitado. Neste contexto, os sistemas de escores aparentemente determinam melhor a sobrevida do que o VEF₁ isoladamente. A análise conjunta de escores clínicos, exames de imagem e testes funcionais têm a vantagem de avaliar evolutivamente aspectos diferentes da doença pulmonar.

Com este intuito, diversos escores clínicos, radiológicos e tomográficos, aliados a testes funcionais, têm sido propostos e utilizados para analisar o estadio evolutivo da FC. Apesar de sujeitos a críticas e controvérsias, permitiram uma melhor compreensão da doença em termos de gravidade, prognóstico e mensuração da eficácia e efetividade das intervenções terapêuticas.

Como nem sempre é possível proceder a monitorização do paciente com exames radiológicos, tomográficos, funcionais e clínicos simultaneamente, o entendimento das correlações entre esses métodos é um ponto importante para que a equipe multiprofissional dos centros de tratamento da FC selecione criticamente o método mais adequado na sua rotina de atendimento.

Por esta razão levantamos a hipótese de que os escores clínicos, radiológicos, tomográficos e os testes funcionais utilizados para avaliação da gravidade estrutural, funcional e clínica dos pacientes com FC podem estar correlacionados e o teste de caminhada de seis minutos pode refletir as alterações estruturais e espirométricas dos pacientes com FC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a gravidade das alterações clínicas, estruturais e funcionais de uma população de pacientes com fibrose cística por meio de escores clínicos, radiológicos, tomográficos e testes funcionais e analisar as correlações, por pareamento entre os escores de Shwachman-Kulczycki, de Brasfield, de Bhalla, espirometria e teste de caminhada de seis minutos.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar o valor discriminatório do escore de Brasfield na detecção de bronquiectasias pela tomografia computadorizada de tórax.
- Avaliar a influencia do grau de obstrução aérea, pelo parâmetro espirométrico (volume expiratório forçado no primeiro segundo), nas diferentes correlações analisadas.
- Analisar a importância da inclusão teste da caminhada de seis minutos como método auxiliar ou complementar na avaliação da gravidade do paciente com fibrose cística.

3 MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) sob o número 1074/05 e os pacientes participantes do estudo ou seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos A e B).

3.1 Casuística

Foram admitidos para o estudo 43 pacientes de ambos os sexos, na faixa etária de três a 21 anos, com diagnóstico de FC pelos critérios propostos no consenso da *Cystic Fibrosis Foundation*, publicado por Rosenstein e Cutting em 1998, e revisados em 2008^{84,85} (quadro clínico compatível com a doença e duas dosagens de cloro no suor acima de 60 mmol/L e/ou presença de duas mutações para FC), em seguimento ambulatorial na Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do HC-FMUSP.

3.2 Métodos

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Ter idade ≥ 3 e < 21 anos
- Ter estabilidade clínica no momento da realização da função pulmonar.
- Ter lido e assinado o consentimento livre e esclarecido.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Agudização clínica no momento dos exames e até quatro semanas antes (caracterizada por quadro de piora do estado geral, da tosse, da secreção, do desconforto respiratório, com ou sem febre)³³. Foi realizado contato telefônico com os pacientes, durante todo o mês que precedia o dia de realização dos exames, para confirmar que não estavam agudizados.
- Pacientes que haviam realizado tomografia computadorizada de tórax no último ano também foram excluídos, em razão da privação de uma nova exposição radiológica do paciente em curto prazo, pois todos os exames deveriam ser realizados no mesmo dia.

3.2.2 Delineamento do estudo

O desenho do estudo foi prospectivo, transversal, realizado no período de junho 2006 a agosto de 2008.

Foram realizadas na mesma manhã espirometria, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, teste da caminhada de seis minutos e avaliado o estadió clínico dos pacientes.

Os dados dos pacientes foram preenchidos pelo pesquisador executante em ficha específica (Anexo C).

3.2.3 Espirometria

A espirometria foi realizada em pacientes maiores de seis anos, seguindo-se as recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)⁸⁶.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, em porcentagem de valores previstos. As equações de Polgar e Promadhat⁸⁷ foram usadas em pacientes menores que 17 anos, e a equação de Knudson *et al.*⁸⁸ foi usada nos pacientes entre 18 e 21 anos. A espirometria foi realizada em espirômetro portátil[†] com os pacientes em posição supina e com clipe nasal. A gravidade funcional do distúrbio ventilatório foi classificada de acordo com os critérios da ATS/ERS⁸⁶.

[†] Multispiro Creative Biometrics

3.2.4 Escore clínico

Foi utilizado o escore de E-SK²³, que avalia a gravidade da FC baseado na soma de pontuações para quatro categorias: atividade física, alterações da propedêutica pulmonar, estado nutricional e radiografia de tórax. Cada critério varia de 5 a 25 pontos e quanto menor a pontuação mais grave se encontra o paciente (Quadro 1). Foi calculado conjuntamente por dois médicos pneumologistas pediátricos, com experiência na avaliação de pacientes com FC.

Além do E-SK, também se avaliou do ponto de vista clínico o índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes, transformados depois em escores Z do índice de massa corpórea (Z-IMC), através de um calculador antropométrico[‡].

[‡] No módulo (programa) Nutrition do programa Epi Info™, versão 3.3.2 no site do CDC.

Quadro 1 - Escore de Shwachman e Kulczychi

Graduação	Ponto	Atividade	E. Físico	Nutrição	Raio X
Excelente 86 - 100	25	Atividade íntegra, joga, brinca, vai a escola regularmente	Normal. Não tosse, FrC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura	Peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus	Campos pulmonares limpos
Bom 71 - 85	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência escolar.	FrC, FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto
Médio 56 - 70	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui frequência a escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do terceiro percentil. Fezes anormais pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica
Moderado 41-51	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte do dia.	Tosse frequente produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidade de tórax. Baqueteamento 2 a 3.	Peso e altura abaixo do terceiro percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. BQT
Grave 40 ou menos	5	Ortopnéia. Confinado ao leito	Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de fálencia cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal, prolapso retal	Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasias, BQT

Quadro elaborado a partir do artigo original de Shwachman e Kulczychi²³

E. Físico: exame físico; FrC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; BQT: bronquiectasias.

3.2.5 Radiografia de tórax

Foi utilizado o escore radiológico de Brasfield³⁶, que apresenta cinco categorias, pontuadas de 0 a 5, sendo elas: aprisionamento aéreo, estrias lineares, lesões nodulares císticas, lesões extensas, gravidade geral (Quadro 2). A pontuação máxima é subtraída de 25 para se obter o escore final e quanto menor a pontuação, maior a gravidade.

Quadro 2 - Escore de Brasfield

Categoria	Definição	Pontuação
Aprisionamento de ar	Hiperinsulflação pulmonar generalizada, representada por abaulamento esternal, depressão do diafragma e/ou cifose torácica	0 = ausente 1 - 4 piora do comprometimento
Estrias lineares	Densidades lineares por proeminência de brônquio, podem ser vistas como linhas densas paralelas algumas vezes se ramificando ou como densidades circulares com espessamento da parede brônquica	
Lesões nodulares císticas	Múltiplas pequenas densidades circulares $\geq 0,5\text{cm}$ de diâmetro, com centro radiopaco ou radioluciente; nódulos confluentes não representando lesões extensas (atelectasias e condensações)	
Lesões extensas	Atelectasias ou consolidações lobares ou segmentares, incluindo pneumonia aguda	0 = ausente 3 = atelectasia segmentar ou lobar 5 = múltiplas atelectasias
Gravidade Geral	Impressão da gravidade total das alterações radiológicas	0 = ausente 1 - 4 piora 5 = complicações (ex: aum de área cardíaca, pneumotórax)

Quadro elaborado a partir do artigo original de Brasfield³⁶

3.2.6 Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

Para análise tomográfica foi utilizado tomografia na fase inspiratória da respiração em todos os pacientes e foi calculado o escore tomográfico de Bhalla⁷². Sua pontuação é feita através de nove categorias, com valor de 3 pontos cada, e a pontuação maior é sinônimo de maior lesão estrutural, sendo elas: gravidade das BQT, espessamento peribrônquico, extensão das BQT, extensão de rolhas de muco, abscessos ou saculações, ramificações da árvore brônquica envolvida, número de bolhas, enfisema, colapso ou consolidação (Quadro 3). Em 34 pacientes foi realizada também tomografia computadorizada de tórax na fase expiratória e foi possível calcular o escore de Bhalla Modificado⁸⁹ que contém mais duas categorias que o escore de Bhalla, sendo elas perfusão em mosaico e aprisionamento aéreo.

Quadro 3 - Escore de Bhalla

CATEGORIA	0	1	2	3
Gravidade das BQT	ausente	Leve (luz sutilmente maior que vaso adjacente)	Moderada (luz 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente)	Grave (luz 3 vezes maior que o vaso adjacente)
Espessamento peribrônquico	ausente	Leve (espessamento da parede igual vaso)	Moderado (espessamento $\leq$ que 2 vezes do vaso adjacente)	Grave (espessamento $>$ que 2 vezes do vaso adjacente)
Extensão das BQT (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Extensão de rolhas de muco (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Abscessos ou saculações (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Ramificações da árvore brônquica envolvida	ausente	até a quarta geração	até quinta geração	até a sexta geração
Número de bolhas	ausente	unilateral (≤ 4)	bilateral (≤ 4)	> 4
Enfisema (nº segmentos broncopulmonar)	ausente	1 a 5	> 5	
Colapso ou consolidação	ausente	subsegmentar	segmentar ou lobar	

Quadro elaborado a partir do artigo original de Bhalla⁷²

Foi utilizada a técnica helicoidal em equipamento com multidetectores[§] com espessamento de corte de 1,25 mm, intervalo de corte de 10 mm ou menos, KVP de 120, mA 70-100 automático, tempo de um segundo ou menos, FOV 15- 40 cm e filtro algoritmo de alta frequência espacial (ósseo) e filtro *standard* para mediastino (window width, -600 HU; window level, 1.500HU).

[§] GE LightSpeed Ultra CT Scanner.

Os escores radiológicos (RX e TC de tórax) foram calculados, de forma independente, por três médicos radiologistas, sendo dois radiologistas pediátricos e um radiologista de tórax, que não conheciam as características clínicas e funcionais dos pacientes. A nota final do escore foi a média dos três radiologistas.

3.2.7 Teste da caminhada de seis minutos

O TC6M foi realizado, seguindo-se os critérios da ATS⁵², em pacientes acima de seis anos, sendo encorajados a caminhar por meio de estímulos verbais, dados pelo examinador. No início e ao final dos testes foram realizadas as medidas de frequência respiratória, frequência cardíaca (FrC), pressão arterial (PA) e grau de dispnéia. A oximetria de pulso (SpO₂) foi medida durante todo o teste e se o paciente apresentasse SpO₂ < 91% era feita a suplementação oxigênio (O₂) por cateter nasal ou máscara de Venturi. A FrC foi obtida pelo pulsímetro^{**} e a PA medida no membro superior direito com esfigmomanômetro^{††}. Foram realizados dois testes no mesmo dia com intervalo de 30 minutos, ou até a recuperação dos parâmetros basais. A distância percorrida foi calculada em metros, sendo selecionado o teste com a maior distância. Os valores encontrados foram transformados em escore Z do teste de caminhada de seis minutos (Z-TC6M) baseado no estudo de Geiger *et al.*⁵⁴, utilizando-se a seguinte fórmula:

^{**} Vantage XL POLAR.

^{††} Marca BIC.

$$\text{Valor encontrado} - \text{Valor de referência} \div \text{desvio padrão}$$

O teste foi realizado sempre pelas mesmas pessoas: uma fisioterapeuta com experiência na realização do teste e uma pediatra pneumologista.

Os parâmetros clínicos de repouso e após o teste e os valores de distancia percorridos foram preenchidos pelo pesquisador executante em ficha específica (Anexo D).

3.2.8 Análise estatística

Partindo do princípio que um coeficiente de correlação (de Pearson ou de Spearman) de 0,6 ou mais já é indicativo de bom nível de correlação, considerando ainda um α de 5 % e um poder de teste de 95%, estimou-se que o tamanho mínimo necessário da amostra (para testar a significância do coeficiente) seria de 30 pacientes (módulo Sampling^{††}). Como o número disponível de pacientes era de 43, optou-se por incluí-los todos na amostra, o que além de elevar o poder do estudo eventualmente permitiria realizar algumas estratificações da casuística, quando necessário.

Dos 114 pacientes em acompanhamento no nosso serviço potencialmente elegíveis para participar do estudo, durante o período previsto de estudo, apenas 43 preencheram todos os critérios de inclusão. Assim trata-se de uma amostra de conveniência a partir da casuística de nossa unidade.

^{††} Software MedCalc versão 11.5.1.

Os dados foram expressos em número de casos, média $\pm$ desvio padrão ou mediana. Utilizou-se a regressão linear (coeficiente de correlação de Spearman) para a análise das correlações entre:

- E-SK e exames de imagem (TC e RX de tórax).
- E-SK e VEF₁.
- Variáveis da espirometria e exames de imagem (TC e RX de tórax).
- Z-TC6M e exames de imagem (TC e RX de tórax).
- Z-TC6M e VEF₁.
- Z-TC6M e dados clínicos (Z-IMC e E-SK).
- RX e TC de tórax.
- VEF₁ e BQT (detectada na TC de tórax).
- VEF₁ e perfusão em mosaico (detectado na TC de tórax).
- VEF₁ e aprisionamento aéreo (detectado na TC de tórax).
- FEF_{25-75%} e perfusão em mosaico (detectado na TC de tórax).
- FEF_{25-75%} e aprisionamento aéreo (detectado na TC de tórax).
- Z-TC6M e aprisionamento aéreo + perfusão em mosaico (detectado na TC de tórax).

Posteriormente os pacientes foram divididos pelo grau de obstrução brônquica, através do parâmetro VEF₁ (< 70% e $\geq$ 70%), e novamente realizada as correlações com E-SK, escore de Bhalla (E. Bhalla), E. Brasfield e Z-TC6M nestes subgrupos.

Foi também construída uma Curva ROC para avaliar o melhor ponto de corte para o valor de E. Brasfield que indicaria a presença de BQT na TC

de tórax^{§§}. Considerou-se evidencia de BQT na TC de tórax quando a pontuação dos itens gravidade e extensão da BQT no E. Bhalla tivessem a soma da pontuação > 2.

Os cálculos das comparações e correlações foram por meio de *software* específico^{***}. O nível de significancia estabelecido foi de 0,05.

^{§§} Programa Medcalc®, versão 11.2.0.0.

^{***} Prism 5 for Windows, versão 5.03.

4 RESULTADOS

As características descritivas dos pacientes do estudo estão detalhadas na Tabela 1. Dos 43 pacientes, 24 (56%) eram do sexo masculino e 19 do feminino (43%), a média de idade foi de 10,5 anos (variação $\pm 4,7$ anos), mediana de idade: 9,7 anos. A média do IMC foi $16,5\text{kg/m}^2$ (variação $\pm 2,4\text{ kg/m}^2$), a media do escore Z para o IMC foi -0,7, variação $\pm 1,2$. A mediana do escore clínico de Schwachman-Kulczycki, do E. Brasfield, do escore de Bhalla e do escore de Bhalla modificado foram, respectivamente, 70, 17, 10 e 14 pontos.

Tabela 1 - Características dos pacientes com FC estudados (n = 43)

VARIÁVEIS	MÉDIA $\pm$ DP	INTERVALO
Idade	10,5 $\pm$ 4,7	3,1 - 20,9
Peso (kg)	30,3 $\pm$ 12,5	12,5 - 58,0
Altura (cm)	132,2 $\pm$ 21,5	93,0 - 177,0
Z-IMC	-0,7 $\pm$ 1,2	-2,9 - 2,1
Z-TC6M*	-1,1 $\pm$ 1,1	-4,07 - 0,6
VEF ₁ (% previsto)*	59,2 $\pm$ 26	13,3 - 134,0
CVF (% previsto)*	70,4 $\pm$ 25,9	20,4 - 126,0
FEF _{25-75%} (% previsto)*	47,4 $\pm$ 35,8	4,8 - 172,4
E. Bhalla (mediana)	10,0	2,3 - 19,0
E. Bhalla Modificado (mediana)	14,0	4,3 - 24,3
E. Brasfield (mediana)	17,0	6,0 - 23,7
E. Shwachman-Kulczycki (mediana)	70,0	40,0 - 95,0

Z-IMC: escore Z do índice de massa corpórea; Z-TC6M: escore Z do teste da caminhada de seis minutos; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 % da capacidade vital; DP: desvio padrão.

* (n = 34)

Os valores dos escores de Schwachman-Kulczycki, Brasfield, Bhalla e Bhalla modificado, detalhados para cada paciente, estão descritos no Anexo E.

Quanto aos dados principais de colonização do trato respiratório aferidos nos últimos 12 meses precedentes à admissão no estudo, 24 (56 %) dos pacientes estavam infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, sendo destes 21 (87%) cronicamente. Dos 43 pacientes, 36 (84%) por *Staphylococcus aureus*, 3 (7%) pacientes foram infectados pela *Burkholderia cepacia*, 8 (19%) pela *Stenotrophomonas maltophilia* e 14 (32%) por outras bactérias consideradas de menor patogenicidade.

Vinte e oito pacientes (65%) realizaram investigação genética. Doze deles (28%) tinham mutação DF508 em homozigose, 3 (7%) em heterozigose com outras mutações (S549R, G542X, R553X), e em 11 (25%) a segunda mutação era desconhecida. Em 2 (5%) pacientes foi encontrada uma única mutação (G85E, G542X).

Na espirometria detectou-se em 11 crianças distúrbio ventilatório obstrutivo leve ($VEF_1 \geq 70\%$) ou VEF_1 normal ($VEF_1 \geq 80\%$), em sete moderado (VEF_1 entre 60-69%), em cinco moderadamente grave (VEF_1 entre 50-59%), em seis grave (VEF_1 entre 35-49%) e em cinco muito grave ($VEF_1 < 35\%$).

Os resultados obtidos dos parâmetros espirométricos avaliados em percentagem dos valores previstos para idade, altura e sexo dos pacientes são apresentados no Anexo F.

O valor médio em metros do TC6M foi de 596 ± 69 metros e do Z-TC6M foi de $-1,1 \pm 1,106$.

Os parâmetros clínicos de PA, SpO₂, FR, FrC antes e depois da realização do TC6M e os valores do teste da caminhada em metros e em escore Z, por paciente, estão especificadas no Anexo G. Três pacientes necessitaram de suplementação de oxigênio durante o teste.

Optou-se por utilizar o E. Bhalla ao invés do E. Bhalla modificado para a análise da maioria das correlações pois ele foi aplicado em todos os pacientes, enquanto o E. Bhalla modificado em um número menor. Houve uma correlação significativa com o E. Bhalla modificado ($r = 0,9748$, $p < 0,0001$). Foi realizada correlação entre E. Bhalla modificado e VEF₁ ($r = -0,7674$, $p < 0,0001$) e E. Bhalla com VEF₁ ($r = -0,65$; $p < 0,0001$) e não houve diferença significativa entre os dois coeficientes de Spearman ($p = 0,39$), o que mostra uma provável equivalência entre eles (Gráficos 1, 2 e 3).

Gráfico 1 - Correlação entre E. Bhalla e E. Bhalla modificado (n = 34)

Gráfico 2 - Correlação entre E. Bhalla modificado e VEF₁ (n = 25) **Gráfico 3 - Correlação entre E. Bhalla e VEF₁ (n = 34)**

Em todos pacientes foram calculadas as correlações entre E-SK e E. Bhalla, E-SK e E. Brasfield e por último entre E. Bhalla e E. Brasfield. Dos 43 pacientes incluídos no estudo, somente os maiores de seis anos foram submetidos aos testes funcionais, resultando em 34 pacientes onde foi possível realizar todas as demais correlações.

Houve correlações significativas entre: Z-TC6M e VEF_1 (Gráfico 4) e entre Z-TC6M e E-SK (Gráfico 5); ZTC6M e Z-IMC (Gráfico 6); E-SK e VEF_1 (Gráfico 7); E-SK e E. Bhalla (Gráfico 8), E-SK e E. Brasfield (Gráfico 9); CVF e E. Bhalla (Gráfico 10), VEF_1 e E. Bhalla (Gráfico 11), $FEF_{25-75\%}$ e E. Bhalla (Gráfico 12); CVF e E. Brasfield (Gráfico 13), VEF_1 e E. Brasfield (Gráfico 14), $FEF_{25-75\%}$ e E. Brasfield (Gráfico 15); Z-TC6M e E. Bhalla (Gráfico 16), Z-TC6M e E. Brasfield (Gráfico 17); E. Bhalla e E. Brasfield (Gráfico 18).

Gráfico 4 - Correlação entre Z-TC6M e VEF_1 (n = 34)

Gráfico 5 - Correlação entre Z-TC6M e E-SK (n = 34) **Gráfico 6 - Correlação entre ZTC6M e Z-IMC (n = 34)**

Gráfico 7 - Correlação entre E-SK e VEF₁ (n = 34) **Gráfico 8 - Correlação entre E-SK e E. Bhalla (n = 43)**

Gráfico 9 - Correlação entre E-SK e E. Brasfield (n = 43) **Gráfico10- Correlação entre CVF e E. Bhalla (n = 34)**

Gráfico 11 - Correlação entre VEF₁ e E. Bhalla (n = 34) **Gráfico 12 - Correlação entre FEF_{25-75%} e E. Bhalla (n = 34)**

Gráfico 13 - Correlação entre CVF e E. Brasfield (n = 34) **Gráfico 14 - Correlação entre VEF₁ e E. Brasfield (n = 34)**

Gráfico 15 - Correlação entre FEF_{25-75%} e E. Brasfield (n = 34) **Gráfico 16 - Correlação entre Z-TC6M e E. Bhalla (n = 34)**

Gráfico 17 - Correlação entre Z-TC6M e E. Brasfield (n = 34) **Gráfico 18 - Correlação entre E. Bhalla e E. Brasfield (n = 43)**

Os resultados das correlações entre os indicadores de gravidade podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados dos testes de correlação entre os diferentes escores e parâmetros de gravidade

Fatores de gravidade	E-SK	E. Bhalla	E. Brasfield	Z-TC6M	VEF ₁
E-SK	-	r = -0,78 p < 0,0001			r = 0,76 p < 0,0001
E. Bhalla		-	r = -0,82 p < 0,0001	r = -0,45 p = 0,0073	
E. Brasfield	r = 0,71 p < 0,0001		-		r = 0,54 p = 0,001
Z-TC6M	r = 0,71 p < 0,0001		r = 0,34 p = 0,0472	-	
VEF₁		r = -0,65 p < 0,0001		r = 0,59 p = 0,0002	

E-SK: escore de Shwachman-Kulczycki; E. Bhalla: escore de Bhalla; E. Brasfield: escore de Brasfield; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; Z-TC6M: Escores Z do teste de caminhada de seis minutos

Os pacientes foram divididos pelo grau de obstrução pulmonar pelo VEF₁ e foram novamente calculadas algumas correlações. Foram significativas as correlações entre: VEF₁ < 70% e E-SK (Gráfico 19); VEF₁ < 70% e E. Bhalla (Gráfico 20); VEF₁ < 70% e E. Brasfield (Gráfico 21); VEF₁ < 70% e Z-TC6M (Gráfico 22). As correlações entre: VEF₁ ≥ 70% e E-SK (Gráfico 19); VEF₁ ≥ 70% e E. Bhalla (Gráfico 20); VEF₁ ≥ 70% e E. Brasfield (Gráfico 21); VEF₁ ≥ 70% e Z-TC6M (Gráfico 22) não foram significativas.

Gráfico 19 - Correlação entre $VEF_1 < 70\%$ e E-SK (n = 24) e $VEF_1 \geq 70\%$ e E-SK (n = 10)

Gráfico 20 - Correlação entre $VEF_1 < 70\%$ e E. Bhalla (n = 24) e $VEF_1 \geq 70\%$ e E. Bhalla (n = 10)

Gráfico 21 - Correlação entre $VEF_1 < 70\%$ E. Brasfield (n = 24) e $VEF_1 \geq 70\%$ e E. Brasfield (n = 10)

Gráfico 22 - Correlação entre $VEF_1 < 70\%$ e Z-TC6M (n = 24) e $VEF_1 \geq 70\%$ e Z-TC6M (n = 10)

Foram avaliados parâmetros tomográficos específicos e calculadas as correlações entre: VEF₁ e BQT (Gráfico 23); VEF₁ e mosaico (Gráfico 24); VEF₁ e aprisionamento aéreo (Gráfico 25); FEF_{25-75%} e aprisionamento (Gráfico 26); FEF_{25-75%} e mosaico (Gráfico 27). Apenas a correlação entre Z-TC6M e Aprisionamento + Mosaico (Gráfico 28) não foi estatisticamente significativa.

Gráfico 23 - Correlação entre VEF₁ e BQT (n = 34)

Gráfico 24 - Correlação entre VEF₁ e Perfusão em Mosaico (n = 25) **Gráfico 25 - Correlação entre VEF₁ e Aprisionamento Aéreo (n = 25)**

Gráfico 26 - Correlação entre FEF_{25-75%} e Aprisionamento Aéreo (n = 25) **Gráfico 27 - Correlação entre FEF_{25-75%} e Perfusão em Mosaico (n = 25)**

**Gráfico 28 -Correlação entre Z-TC6M e Aprisionamento + Mosaico
(n = 25)**

Através da Curva ROC (Gráfico 29) foi determinado o ponto de corte do E. Brasfield de 18 como o de melhor sensibilidade (83%), especificidade (92%), valor preditivo positivo (96%) e valor preditivo negativo (71%) para detecção de bronquiectasias na TC de tórax.

Gráfico 29 - Curva ROC avaliando a capacidade do E. Brasfield de prever a presença de BQT

5 DISCUSSÃO

Na FC a progressão da doença pulmonar pode ser avaliada por uma variedade de métodos diagnósticos, incluindo escores clínicos, escores radiológicos e testes de função pulmonar. Nenhum desses métodos é capaz de definir isoladamente, precisamente o estágio da doença pulmonar e até o momento não há consenso em relação ao escore ideal. O entendimento da correlação entre esses métodos é de grande importância para que possamos escolher o melhor método a ser usado em um momento específico para cada paciente.

Este estudo analisou as correlações entre exames de imagem, testes funcionais e estágio clínico de pacientes com FC, na faixa etária de três a 21 anos, média de idade: $10,5 \pm 4,7$ anos. O desenho da pesquisa foi transversal, prospectivo. Foram incluídos 43 pacientes com doença estável, fora de agudização pulmonar.

O presente estudo é o primeiro estudo prospectivo em crianças com FC, que correlacionou exames de imagem (RX e TC de tórax) com dados funcionais (espirometria e teste da caminhada de seis minutos) e escore clínico, todos realizados concomitantemente.

Houve correlação significativa entre quase todos os parâmetros estudados. Apenas não houve correlação estatisticamente significativa entre o teste da caminhada de seis minutos e os parâmetros tomográficos

aprisionamento + mosaico, entre $VEF_1 \geq 70\%$ e escore clínico de Shwachman-Kulczycki, $VEF_1 \geq 70\%$ e E. Bhalla, $VEF_1 \geq 70\%$ e E. Brasfield e entre $VEF_1 \geq 70\%$ e Z-TC6M. A maior correlação foi entre E. Brasfield e E. Bhalla ($r = 0,82$).

5.1 Correlação Entre o Escore Radiológico e a Espirometria

Estudos na literatura mostram correlações variáveis entre RX e prova de função pulmonar (PFP), com valores de r que variam de 0,5 a 0,7; 0,35 a 0,68 e 0,74 para VEF_1 , CVF e $FEF_{25-75\%}$, respectivamente^{80,90}.

Brasfield *et al.*³⁶ em estudo realizado em 1979 encontraram uma correlação significativa entre RX e CVF ($r = 0,68$) e entre RX e VEF_1/CVF ($r = 0,53$). Em seu trabalho não especificaram o grau de obstrução de seus pacientes e nem seus escores clínicos, por esta razão não foi possível uma comparação com os dados encontrados em nosso estudo.

Freire *et al.*⁸² em seu estudo encontraram uma média de E. Brasfield de $18,2 \pm 4$, e valores médios percentuais de VEF_1 , CVF e $FEF_{25-75\%}$, respectivamente, de $83,6 \pm 18,3\%$, $83 \pm 14,4\%$ e $74,6 \pm 2,5\%$. As correlações entre E. Brasfield e CVF, VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ foram significativas, porém fracas ($r = 0,32$; $r = 0,36$; $r = 0,35$, respectivamente). Concluíram que em virtude da correlação significativa entre RX e dados de PFP, embora avaliem aspectos diferentes do envolvimento pulmonar, a monitorização por um dos métodos pode ser adequada mesmo na não aferição do outro. As correlações mais fortes entre os dados de função pulmonar e E. Brasfield observadas no nosso estudo, provavelmente se devem ao fato dos nossos

pacientes apresentarem um grau de obstrução maior ($VEF_1 = 59,2 \pm 26\%$). Verificou-se que o VEF_1 isoladamente é um teste pouco sensível para detectar doença obstrutiva leve e o CVF só estará alterado em estágios mais avançados da doença, portanto ele poderia não refletir as lesões radiológicas encontradas^{39,82}.

Santamaria *et al.*⁷⁴, em 1998, realizaram um estudo em 30 pacientes com idade entre seis e 24 anos. Neste estudo o escore radiográfico se correlacionou com o CVF e o VEF_1 ($r = 0,6$; $r = 0,6$, respectivamente), seus pacientes também tinham um grau de obstrução pulmonar menor (CVF $83 \pm 4\%$ e $VEF_1 70 \pm 4.9\%$) que os nossos.

Para testar se as correlações observadas entre VEF_1 e E. Brasfield seriam semelhantes, em pacientes com diferentes graus de comprometimento da função pulmonar, de acordo com o VEF_1 , dividimos os pacientes em $VEF_1 < 70\%$ e $VEF_1 \geq 70\%$. Foi utilizado o VEF_1 por ser um dos parâmetros objetivos mais usados na avaliação da gravidade funcional na FC.

A correlação entre VEF_1 e E. Brasfield foi, então, significativa apenas em pacientes com $VEF_1 < 70\%$ ($r = 0,40$ $p = 0,0478$), enquanto em pacientes com $VEF_1 \geq 70\%$ não houve correlação com o E. Brasfield ($r = -0,32$). Os pacientes com $VEF_1 \geq 70\%$ eram apenas 10, talvez em uma amostra maior esta correlação poderia ser significativa.

5.2 Correlação Entre o Escore Tomográfico e a Espirometria

Muitos estudos têm mostrado uma correlação significativa entre TC de tórax e PFP em pacientes com FC e suas correlações têm sido utilizadas por vários autores como forma de validarem os escores tomográficos^{68,72,74,83}.

Bhalla *et al.*⁷², em 1991, encontraram correlação entre TC de tórax e PFP, mas apenas com o parâmetro VEF₁/CVF, não houve correlação com cada um deles separadamente, acreditam que pelo tamanho pequeno da amostra (apenas 14 pacientes) e também porque o escore tomográfico avalia as alterações morfológicas, que não necessariamente refletem as alterações funcionais.

Jong *et al.*⁸³ realizaram um estudo retrospectivo em que compararam vários escores tomográficos e encontraram correlações estatisticamente significantes entre os diversos escores tomográficos e dados de PFP (VEF₁; CVF; FEF_{25-75%}, respectivamente): escore de Castile⁷³ ($r = 0,69$; $r = 0,54$; $r = 0,76$), Escore de Brody⁶⁶ ($r = 0,69$; $r = 0,52$; $r = 0,79$), escore de Helbich⁷⁰ ($r = 0,72$; $r = 0,58$; $r = 0,83$), escore de Santamaria⁷⁴ ($r = 0,7$; $r = 0,54$; $r = 0,82$) e escore de Bhalla⁷² ($r = 0,73$; $r = 0,57$; $r = 0,82$).

Robinson *et al.*⁶⁸ também encontraram correlação estatisticamente significativa entre TC de tórax e dados de PFP. Porém avaliaram pacientes em exacerbação pulmonar, diferente dos nossos pacientes que foram avaliados em um momento de estabilidade da doença pulmonar. Neste estudo analisaram um escore composto, que combinou variáveis da avaliação funcional (VEF₁ e FEF_{25-75%}) e estruturais (TC de tórax), este escore apresentou maior capacidade de detectar mudanças após uma

intervenção terapêutica que medidas de função pulmonar e escores tomográficos isoladamente. Em nosso estudo, não foram avaliados a combinação dos escores por não estar incluído em nossos objetivos.

Alguns autores como Santamaria *et al.*⁷⁴ encontraram correlação significativa do CVF e do VEF₁ com o escore tomográfico ($r = -0,6$; $r = -0,5$, respectivamente) e afirmaram que como a TC de tórax se correlaciona bem com os dados de PFP, os escores tomográficos não adicionariam informações e não deveriam ser usados como mais uma avaliação em pacientes com FC.

Outros autores acreditam que a TC de tórax oferece mais informações que a PFP. Brody *et al.*⁸¹ realizaram um estudo com 60 crianças, entre seis e 10 anos, com FC, e demonstraram que achados significantes de lesão pulmonar observadas na TC estavam presentes em uma proporção significativa de crianças com FC que tinham doença leve e moderada medida através de VEF₁. Porém, aproximadamente um terço das crianças que não possuíam qualquer anormalidade no VEF₁ ou em outros parâmetros de PFP tinham anormalidades na TC de tórax. Encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre TC de tórax e PFP (VEF₁ e TC $r = -0,46$ e FEF_{25-75%} e TC $r = -0,36$). Em 37 pacientes com PFP normal (VEF₁ $\geq 85\%$ do previsto) encontrou-se bronquiectasias em 30%. As correlações foram melhores no grupo com PFP alterada (consideraram VEF₁ $\leq 85\%$ previsto) e nos pacientes com PFP normal não houve correlação estatisticamente significativa. Nosso estudo encontrou correlações mais fortes que as encontradas por Brody *et al.*⁸¹ entre TC de tórax e VEF₁, CVF e FEF_{25-75%}.

($r = -0,65$; $r = -0,61$ $r = -0,56$; respectivamente). Isso pode ser atribuído ao maior grau de obstrução brônquica observado nos nossos pacientes (VEF_1 de $59 \pm 26\%$) comparados com aos pacientes do seu estudo (VEF_1 de $102,18 \pm 15,08\%$). Em nosso estudo dos 10 pacientes que tinham $VEF_1 \geq 70\%$, ou seja, espirometria normal ou alteração leve, sete já apresentavam BQT na TC de tórax

Recentemente, alguns estudos de seguimento em longo prazo^{91,92} em crianças e adultos têm mostrado uma correlação fraca entre TC de tórax e PFP e concluído que a TC de tórax é mais sensível que a PFP para detecção de lesão pulmonar precoce. Nesses estudos o escore tomográfico piorou enquanto a PFP permanecia estável ou até melhorava. Mas diferente do nosso estudo, avaliaram os pacientes em dois momentos diferentes, com intervalo médio entre os exames de dois a quatro anos. Como o presente estudo foi um estudo transversal, não foi possível realizar esse tipo de análise.

Jong *et al.*⁶⁷ realizaram um estudo em que avaliaram duas TC de tórax e duas PFP, com intervalo de dois anos entre elas, em 48 crianças com FC. Neste grupo de crianças, os escores da TC de tórax pioraram enquanto os dados de PFP permaneceram inalterados ou melhoraram. Houve correlação estatisticamente significativa entre a primeira TC de tórax e a primeira PFP e entre a segunda TC de tórax e a segunda PFP, mas as correlações entre as variações nos escores da TC e PFP foram fracas. Alterações estruturais pulmonares substanciais ficaram evidentes em algumas crianças que tinham a função pulmonar normal. Concluíram que a

TC de tórax é mais sensível que os testes de função pulmonar na detecção de doença pulmonar precoce e progressiva, e sugerira que ela pode ser útil no acompanhamento de crianças com FC.

A partir do banco de dados do seu centro de FC, Caldamari *et al.*⁹¹, revisaram 300 exames de TC de tórax realizados entre 1991 e 2001 e testes de função pulmonar realizados no mesmo dia da TC de tórax. Desse grupo, 145 exames foram incluídos, retrospectivamente, referindo-se a 87 pacientes com diagnóstico confirmado de FC e uma idade média de $15,6 \pm 8,4$ anos. Trinta pacientes foram submetidos a um exame de tomografia computadorizada, 56 foram submetidos a dois exames, e um paciente foi submetido a três exames. O intervalo médio entre os dois exames foi de 36,5 meses. Os 145 exames foram analisados independentemente por três radiologistas, que desconheciam os resultados dos testes clínicos e de função pulmonar. Os exames de TC de tórax foram avaliados utilizando-se o escore de Bhalla. O escore TC de tórax se correlacionou levemente com os resultados dos testes funcionais pulmonares. O escore de TC de tórax mudou significativamente entre os exames obtidos em um intervalo médio de 36,5 meses, enquanto os resultados dos testes funcionais pulmonares não. Concluíram que o escore TC de tórax de Bhalla seria mais sensível que os testes de função pulmonar na detecção de alterações morfológicas iniciais.

Judge *et al.*⁹² também concluíram em seu estudo que ocorre um declínio mais rápido em parâmetros da TC de tórax do que nos resultados da espirometria, mas seu estudo foi em 39 pacientes adultos com FC, com média de idade de 22 anos (16 a 48 anos).

Em nosso estudo, correlação entre VEF_1 e escore de Bhalla foi significativa apenas em pacientes com $VEF_1 < 70\%$ ($r = -0,53$ $p = 0,0072$), enquanto em pacientes com $VEF_1 \geq 70\%$ não houve correlação com o escore de Bhalla ($r = -0,32$).

5.3 Correlação Entre o TC6M e a Espirometria

Embora os valores de referência para o TC6M em crianças brasileiras tenham sido publicados recentemente decidimos usar os valores de referência do artigo de Geiger *et al.*⁵⁴ porque a nossa amostra foi constituída de pacientes com até 21 anos e nos dados brasileiros⁹³ somente foram incluídos pacientes com idade inferior a 12 anos de idade. No entanto, os dados brasileiros se correlacionaram fortemente com os dados de Geiger *et al.* ($r = 0,87$).

Atualmente, o TC6M teste tem sido utilizado em doenças pulmonares crônicas como um teste funcional submáximo, para uma avaliação e/ou para o acompanhamento da progressão da doença pulmonar⁵⁰.

A distância média percorrida TC6M, em nosso estudo, foi 596 ± 69 metros (Z score de $-1,1 \pm 1,106$). Na avaliação da correlação entre TC6M e espirometria os pacientes também foram divididos de acordo com o VEF_1 . A correlação entre VEF_1 e TC6M foi, então, significativa apenas em pacientes com $VEF_1 < 70\%$ ($r = 0,55$ $p = 0,0048$), enquanto em pacientes com $VEF_1 \geq 70\%$ não houve correlação significativa com o TC6M ($r = 0,14$).

Gulmans *et al.*⁴⁶ realizaram um estudo, em 23 pacientes com FC e idade entre 8,2 e 15,6 anos, para avaliar a reprodutibilidade e validade TC6M em crianças com FC e este foi o estudo que encontrou os valores

mais altos do TC6M, um valor médio de 742 ± 90 metros. No entanto, eles estudaram pacientes com FC, com praticamente nenhum comprometimento da função pulmonar (VEF_1 de $94,4 \pm 16,5\%$ previsto). E não houve correlação significativa entre TC6M e VEF_1 ($r = 0,45$).

Guillén *et al.*⁹⁴ também observaram boa reprodutibilidade do TC6M em crianças com FC e apesar da melhor função pulmonar em seus pacientes (VEF_1 $83,0 \pm 24,5\%$ previsto) caminharam menos do que o nosso grupo ($471 \pm 47,7$ m) e também não houve correlação entre TC6m e VEF_1 .

Em outro estudo também realizado em crianças⁵¹, com média de idade $11 \pm 1,9$ anos, VEF_1 médio de $63,1 \pm 21\%$, IMC $15,8 \pm 2,4$ e mediana de E-SK de $69,4 \pm 16$. Observou-se uma média de TC6M de $598,2 \pm 56,8$ metros. Apesar das características dos pacientes deste estudo serem semelhantes ao nosso e de terem caminhado uma distância em metros também semelhante ao nosso estudo não foi encontrada correlação significativa entre VEF_1 e o TC6M e isso pode ser atribuído ao número menor de pacientes avaliados.

Estudo de Nixon *et al.*⁹⁵ encontrou correlação estatisticamente significativa e forte entre TC6M e VEF_1 ($r = 0,75$), mas estudaram pacientes com idade entre nove e 19 anos com FC e outras doenças pulmonares obstrutivas.

Estudo realizado em pacientes adultos com FC também avaliou a correlação entre o teste da caminhada e o VEF_1 . Ziegler *et al.*⁵⁰ avaliaram 41 pacientes com idade igual ou superior a 16 anos e com média de VEF_1 e CVF, respectivamente, $55,1 \pm 27,8\%$ e $67,0 \pm 22,9\%$ e observaram que 73,2% dos

pacientes apresentaram distância percorrida abaixo do limite inferior de normalidade para o previsto, a média de distância percorrida foi de $556,7 \pm 76,5$ metros. Houve correlação estatisticamente significativa entre TC6M e VEF1 ($r = 0,53$). Neste estudo, os pacientes apresentavam um melhor estado nutricional (IMC médio de $20,2 \pm 2,2$) do que o observado em nosso estudo, os autores concluíram que o déficit funcional observado foi o maior determinante no desempenho ao exercício no TC6M. Em nosso estudo os pacientes tinham um estado nutricional comparativamente mais comprometido, portanto não foi possível interpretar analiticamente se o maior determinante da limitação ao exercício foi a função pulmonar ou o estado nutricional.

5.4 Correlação entre o TC6M e o Estadio Clínico

Os estudos em indivíduos saudáveis já mostravam correlações entre TC6M e dados de avaliação clínica como estatura, peso, IMC^{54,55,93,96,97}.

Nosso estudo foi o único na literatura pesquisada em crianças com FC que encontrou correlações estatisticamente significativas entre TC6M e dados de avaliação clínica como E-SK e IMC.

O trabalho de Cunha *et al.*⁵¹ avaliou as correlações entre TC6M com IMC e E-SK, mas não foi encontrado correlação estatisticamente entre esses parâmetros e o teste da caminhada de seis minutos.

Ziegler *et al.*⁵⁰ avaliaram 41 pacientes com mediana de E-SK de 75. Também não encontraram correlação significativa entre TC6M e E-SK e nem entre o teste da caminhada e o IMC. Mas, nesta casuística, diferentemente do nosso estudo, foram incluídos apenas adolescentes e adultos com FC.

5.5 Correlação Entre o TC6M e os Exames de Imagem

Existe um único estudo na literatura que avaliou a correlação entre TC6M e escore radiológico de Brasfield, mas foi realizado em pacientes com FC maiores que 16 anos⁵⁰. Encontrou-se uma mediana do escore radiológico de Brasfield de 16 pontos, igual à encontrada em nosso estudo. Mas não houve correlação significativa entre a distância percorrida e o escore radiológico.

Até o momento, não existem estudos publicados em crianças com FC correlacionando o TC6M com tomografia computadorizada de tórax e nosso estudo é pioneiro neste aspecto.

Uma correlação significativa foi encontrada com E. Brasfield e o TC6M ($r = 0,3427$) e com E. Bhalla e o TC6M ($r = -0,4518$), sugerindo que pacientes com lesões pulmonares estruturais maiores detectados por radiografia e tomografia computadorizada de tórax podem ter uma tolerância diminuída ao exercício.

A interpretação destes dados deve ser feita com cautela, porque há evidências de que a intolerância ao exercício em pacientes com FC é multifatorial, e a distância percorrida no TC6M pode ser afetada por domínios extrapulmonares da FC e não puramente pela patologia pulmonar⁵².

5.6 Correlação Entre o Estadio Clínico e a Espirometria

Estudos mais antigos já mostravam uma correlação entre E-SK e PFP^{98,99} (valores de r variando de 0,63 - 0,72), sendo que o parâmetro VEF₁ foi o que atingiu os valores mais altos nas correlações. Beier *et al.*⁹⁹ em um trabalho realizado com 20 pacientes entre oito e 18 anos encontraram uma correlação significativa entre E-SK e VEF₁ ($r = 0,72$).

Assis *et al.*¹⁰⁰ em um estudo retrospectivo observacional realizado para analisar as correlações entre testes de função pulmonar e E-SK recrutaram 46 pacientes com FC, clinicamente estáveis, com idades entre sete e 19 anos. A correlação mais forte ($r = 0,75$; $p < 0,001$) encontrada foi com o parâmetro VEF₁. Esta correlação foi semelhante à encontrada em nosso trabalho, embora seus pacientes tivessem um grau de obstrução pulmonar menor que os nossos pacientes (VEF₁ médio de $82,4 \pm 20,4$).

Freire *et al.*⁸² também avaliaram as correlações entre PFP e E-SK. Obtiveram uma mediana de E-SK de $80,87 \pm 10,24$ e valores médios de VEF₁ de $82,99 \pm 14,36$, ambos maiores que os valores encontrados neste estudo. Encontraram correlação significativa entre E-SK e VEF₁ ($r = 0,5$), porém essa correlação foi menos forte que as encontradas no nosso estudo, isso pode ser devido a menor gravidade clínica e funcional de seus pacientes.

Em nosso estudo, a correlação entre VEF₁ e escore de E-SK foi significativa apenas em pacientes com VEF₁ $< 70\%$ ($r = 0,67$, $p = 0,0003$), enquanto em pacientes com VEF₁ $\geq 70\%$ não houve correlação com o escore de SK ($r = -0,04$). Nessa última situação, o índice de correlação foi

muito baixo podendo-se inferir que não seria significativo mesmo se houvesse uma amostra com maior número de pacientes.

5.7 Correlação Entre o Estadio Clínico e Escore Radiológico

Nosso estudo encontrou correlação estatisticamente significativa entre escore de E-SK e o escore de Brasfield.

As correlações entre o escore de E-SK e radiografia de tórax foram observadas desde o final de 1970. Brasfield *et al.*³⁶ em 1979 já observavam correlação significativa entre E-SK e RX de tórax ($r = 0,82$; $p < 0,0001$), avaliados em 118 pacientes, sendo esta correlação ainda maior que a encontrada em nosso estudo ($r = 0,71$), talvez pelo maior número de pacientes avaliados. Observou também em seu trabalho que as alterações no escore radiográfico e no E-SK coincidiam com as exacerbações pulmonares e hospitalizações, dado que não foi avaliado no presente estudo.

Outros estudos mais recentes também encontraram correlações significativas entre E. Brasfield e E-SK, com r variando de 0,62 e 0,5^{74,82}.

5.8 Correlação Entre o Estadio Clínico e o Escore Tomográfico

Em relação aos dados de tomografia computadorizada de tórax, avaliados nos 43 pacientes, observamos uma boa correlação entre o E-SK e o E. Bhalla ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

Santamaria *et al.*⁷⁴ não encontraram correlação significativa entre o escore tomográfico e o E-SK, acreditam que isso ocorreu devido ao escore

clínico ser menos acurado que o escore TC de tórax em avaliar sinais e sintomas pulmonares. Utilizaram um escore de Bhalla modificado, diferente do que utilizamos em nosso estudo. Seus pacientes tinham um escore clínico melhor e um grau de obstrução pulmonar menor que os nossos pacientes.

Helbich *et al.*⁷⁰ em um estudo realizado em 117 pacientes com FC e idade média de $12,2 \pm 3,1$, encontraram correlação significativa entre E. Bhalla e E-SK ($r = -0,49$), acreditam que a falta de uma correlação mais forte poderia ser explicada baseada nos parâmetros do E-SK, que não refletem de forma acurada o estado pulmonar do paciente. Seus pacientes tinham um escore clínico pior e um grau de obstrução pulmonar menor que os nossos.

5.9 Correlação Entre o Escore Tomográfico e o Escore Radiológico

A maior correlação encontrada em nosso estudo foi entre a radiografia de tórax e a tomografia computadorizada de tórax ($r = 0,82$). Talvez pelo fato dos dois exames avaliarem as alterações estruturais encontradas na doença pulmonar.

Nosso estudo mostrou correlações mais baixas, mas significativas entre RX e os estudos funcionais em comparação com a correlação entre RX e TC de tórax. Talvez por estarmos avaliando parâmetros diferentes da doença pulmonar, muitas vezes a TC e o RX de tórax podem avaliar alterações estruturais que ainda não são funcionalmente detectáveis.

A radiografia de tórax é um método de baixo custo e ainda útil para avaliar o comprometimento pulmonar na FC, mas pode falhar na detecção precoce de bronquiectasias^{101,102}.

Alguns pesquisadores, como Bhalla *et al.*⁷², acreditam que a TC de tórax deva ser usada ao invés da radiografia de tórax, pois esta não fornece informações confiáveis. Por outro lado, o trabalho de Slattery *et al.*¹⁰³ sugere que o RX ainda pode ser um método útil para avaliar mudanças longitudinais na doença pulmonar e uma maneira de diminuir a exposição à radiação. A boa correlação entre RX e TC de tórax encontrada em nosso estudo reforça o papel que a radiografia de tórax ainda tem para avaliação de doença pulmonar na FC.

Bhalla *et al.*⁷² concluíram que a TC de tórax é superior ao RX de tórax na detecção de bronquiectasias e impactação mucóide. Em um total de 162 segmentos broncopulmonares (BP) avaliados (nove pacientes com 18 segmentos BP cada), BQT foi detectada pela TC de tórax em 124 pacientes e apenas 71 desses segmentos BP foram detectados pela radiografia de tórax. Para avaliação da impactação mucóide os resultados foram mais marcantes, sendo detectada em 38 segmentos pela TC de tórax e em apenas quatro segmentos pelo RX. Dessa maneira, as BQT foram perdidas em 20-69% (média de 44,5%) dos segmentos BP e impactação mucóide em 83-100% (média de 91,5%) dos segmentos BP, quando avaliados pelo RX de tórax. Esse estudo não avaliou a correlação entre TC e RX de tórax.

Robinson *et al.*¹⁰⁴ realizaram um estudo em 17 pacientes com FC com um escore médio inicial de Brasfield de $15,3 \pm 3,8$. Correlacionaram o escore tomográfico (utilizaram um sistema modificado do escore de Bhalla) com o E. Brasfield. Os exames de imagem foram avaliados por três radiologistas. O escore tomográfico total inicial correlacionou-se significativamente com o E.

Brasfield inicial ($r = -0,91$; $p < 0,001$). Mas diferentemente do nosso estudo, avaliaram apenas pacientes em exacerbação pulmonar.

Santamaria *et al.*⁷⁴ também correlacionaram escores radiográficos e tomográficos. O escore radiográfico se correlacionou fortemente com o tomográfico ($r = -0,8$). Os pacientes foram divididos em lesão pulmonar leve (escore radiográfico ≥ 21 , marcas lineares) e lesão pulmonar mais significativa (escore radiográfico < 21 , visualização de BQT) e observaram que nos pacientes com lesão pulmonar leve, a TC de tórax detectava bronquiectasias e aprisionamento aéreo em 57% e 71%, respectivamente. Nos pacientes com mais lesões na radiografia, bronquiectasias e aprisionamento aéreo foram demonstrados em todos os casos. Concluíram que TC de tórax tem maior utilidade para identificar lesão pulmonar precoce em pacientes com FC e sintomas respiratórios leves comparado com o grupo de pacientes com lesão já estabelecida e que o RX de tórax continua sendo o exame de imagem de primeira linha em pacientes com FC. Nesse estudo, a escolha do valor de corte 21 no escore radiográfico, para dividir os pacientes em lesão pulmonar leve e mais significativa foi aleatória.

Porém, em nosso estudo, através da construção de uma Curva ROC foi determinado o ponto de corte do E. Brasfield de 18 como o de melhor sensibilidade (83%), especificidade (92%), valor preditivo positivo (96%) e valor preditivo negativo (71%) para detecção de bronquiectasias na TC de tórax. Ou seja, nessa amostra estudada, em pacientes com E. Brasfield menor ou igual a 18, a TC de tórax detectava bronquiectasias em 83% deles.

5.10 Correlações por Parâmetros Específicos na TC de Tórax

Nosso estudo encontrou correlações estatisticamente significativas entre: VEF_1 e BQT ($n = 34$), VEF_1 e perfusão em mosaico ($n = 25$), VEF_1 e aprisionamento aéreo ($n = 25$), $FEF_{25-75\%}$ e aprisionamento aéreo ($n = 25$), $FEF_{25-75\%}$ e perfusão em mosaico ($n = 25$). A correlação entre Z-TC6M e aprisionamento + mosaico ($n = 25$) não foi estatisticamente significativa.

O comprometimento das pequenas vias aéreas em doenças obstrutivas em uma maneira geral é o primeiro que se altera. Na correlação entre $FEF_{25-75\%}$ e aprisionamento aéreo foi realizada uma correlação entre dois parâmetros que avaliam as pequenas vias aéreas, um funcional que é o $FEF_{25-75\%}$ e um parâmetro estrutural que é o aprisionamento aéreo. E esta correlação foi significativa, evidenciando que, talvez, em pacientes menores que seis anos em que não conseguimos realizar espirometria, a TC de tórax pode auxiliar na identificação precoce do acometimento de pequenas vias aéreas.

O estudo da Santamaría *et al.*⁷⁴, como citado anteriormente, encontrou correlação significativa entre o escore total de TC de tórax e dados de PFP, mas não achou correlação estatisticamente significativa entre parâmetros específicos da TC e dados de PFP. Uma provável explicação para este achado é que as alterações morfológicas específicas refletiriam alterações em seguimentos específicos do pulmão e não no pulmão como um todo, já o resultado das PFP refletem as alterações pulmonares como um todo e não de uma região específica do pulmão. Por outro lado, seus pacientes eram menos graves do ponto de vista clínico e funcional que os nossos.

Helbich *et al.*⁷⁰ encontraram correlação estatisticamente significativa entre gravidade e extensão da BQT e perfusão em mosaico com VEF₁ ($r = -0,54$, $r = -0,47$, $r = -0,4$; respectivamente). O escore utilizado não avaliava o aprisionamento aéreo, portanto esse dado não foi correlacionado com o VEF₁, também não fizeram correlações com o FEF_{25-75%}.

Jong *et al.*¹⁰⁵ estudaram longitudinalmente 119 pacientes com FC, entre cinco e 52 anos, e avaliaram TC de tórax e PFP em um intervalo de três anos entre a primeira e a segunda TC e entre a primeira e a segunda PFP. Observaram que as BQT pioraram 1,7% por ano nas crianças ($p < 0,0001$) e 1,5% por ano nos adultos ($p = 0,0001$). As BQT pioraram em 68 dos 92 pacientes enquanto o VEF₁ piorou em 54 de 92 pacientes, as BQT também pioraram em 27 pacientes com VEF₁ estável ou melhor que o anterior. Este fato pode ter ocorrido porque os valores de PFP podem se alterar por razões diversas como a colaboração do paciente, os cálculos são feitos baseados em valores previstos baseados em grandes populações e medem diferentes aspectos da doença pulmonar. Nesse estudo não foi avaliado o aprisionamento aéreo.

Judge *et al.*⁹² também avaliaram a TC de tórax e a PFP de 38 pacientes em dois momentos diferentes com 18 meses de intervalo. Observaram uma taxa de declínio médio do VEF₁ de 2,3% e do FEF_{25-75%} de 5,1% por ano ($p < 0,0001$). Seis pacientes mostraram uma espirometria estável (declínio de 1,4% por ano) com deterioração nos escores tomográficos (declínio de 6,6% por ano). A extensão e a gravidade das BQT deterioraram de uma forma mais rápida nos pacientes com acometimento

leve da função pulmonar, 6,5% por ano ($p < 0,0001$). O aprisionamento aéreo piorou de uma forma mais rápida nos pacientes com acometimento moderado e grave da função pulmonar 5,3% por ano ($p < 0,0001$). Os autores pressupõem que essa deterioração do aprisionamento aéreo maior que o VEF_1 em conjunto com o também maior declínio do $FEF_{25-75\%}$ sugere doença da via aérea em atividade. Esse estudo foi realizado em adultos e tal como o estudo anterior também não avaliou a correlação entre parâmetros específicos da TC de tórax e dados de PFP. Além disso, foi retrospectivo e os exames TC e a espirometria não foram executados no mesmo dia.

Uma limitação do nosso estudo foi não ter um desenho longitudinal, não pode então avaliar a taxa de declínio anual dos dados de espirometria e dos parâmetros tomográficos como foi realizado nesses dois estudos citados anteriormente.

Brody *et al.*⁸¹ encontraram correlação estatisticamente significativa entre VEF_1 e BQT ($r = -0,37$, $p = 0,0053$) e entre VEF_1 e aprisionamento aéreo. Também encontraram correlação estatisticamente significativa entre $FEF_{25-75\%}$ e aprisionamento aéreo ($r = -0,35$, $p = 0,0095$). A maior correlação foi entre VEF_1 e aprisionamento aéreo ($r = -0,38$, $p = 0,004$). Quando os pacientes foram subdivididos pelo grau de obstrução pulmonar em $VEF_1 <$ ou $>$ que 85% ,nos pacientes com VEF_1 normal não houve correlação significativa entre nenhum dos parâmetros da TC de tórax e espirometria e nem entre o escore total da TC de tórax e espirometria. Nos pacientes com PFP alterada persistiu uma correlação estatisticamente significativa entre VEF_1 e aprisionamento aéreo ($r = -0,57$, $p = 0,0225$) e entre $FEF_{25-75\%}$ e

aprisionamento aéreo ($r = -0,54$, $p = 0,031$), a correlação entre VEF_1 e BQT esteve próxima de ser significativa ($p = 0,052$). O aprisionamento aéreo foi o parâmetro tomográfico que mais se correlacionou com as alterações na PFP.

Os autores desse estudo referiram que as correlações não tão fortes encontradas se deveram ao fato de as alterações estruturais tomográficas podem não ser refletidas pela espirometria. Quando os pacientes foram classificados pelo grau de acometimento pulmonar baseado no VEF_1 foram encontradas correlações mais fortes e significativas no grupo com pior função pulmonar. Em nosso estudo encontramos achados semelhantes, as correlações foram significativas apenas no grupo com maior função pulmonar avaliada pelo VEF_1 .

Até o momento, nenhum estudo realizou correlações do TC6M e parâmetros da TC, incluindo a perfusão em mosaico, o que não nos permitiu uma análise comparativa com dados da literatura. A falta de correlações significativas, em nosso estudo, entre TC6M e aprisionamento aéreo mais perfusão em mosaico pode estar relacionada ao tamanho da casuística e em consequência do TC6M ser afetado por vários outros fatores que não apenas a função pulmonar do paciente.

5.11 Considerações Gerais

O escore clínico de Shwachman-Kulczycki é criticado porque depende da avaliação clínica subjetiva do examinador e por carecer de um domínio que avalie a função pulmonar. Alguns autores afirmam que como o escore de SK foi desenvolvido em uma época em que a doença era diagnosticada tardiamente, em uma fase onde as complicações são mais graves¹⁰⁶. Portanto, esse escore pode não ser sensível o suficiente para descrever o espectro de características clínicas da doença mais branda e esta é uma grande limitação dos escores clínicos em comparação com outras avaliações. Nossos dados indicam que o E-SK pode ser mais confiável para avaliar a gravidade da FC em pacientes com maior comprometimento da função pulmonar, o que reforça essa limitação. No entanto, se correlacionou significativamente com outros exames objetivos da avaliação rotineira destes pacientes atualmente em uso, tais como escores radiográficos e tomográficos e TC6M. Outra limitação do E-SK é que foi desenvolvido com base em pacientes pediátricos menores que cinco anos e alguns de seus domínios são especificamente focados na criança. No entanto, é ainda aplicado em pesquisas e consagrado em muitos centros de FC, mesmo nos pacientes mais velhos^{70,82,100}.

Nosso estudo foi o único na literatura estudada em crianças com FC que se preocupou em transformar os valores em metros encontrados no TC6M em escore Z com base nos valores de referência da população saudável para evitar viéses, como idade e sexo, que são causas de variabilidade do TC6M⁵².

As correlações entre os diferentes parâmetros foram maiores em pacientes com maior grau de obstrução pulmonar medido pelo VEF₁. Estes dados pressupõem que pacientes com FC e com espirometria normal podem apresentar pequenas alterações estruturais que podem ser detectadas apenas pela TC de tórax. Este dado não significa que este procedimento seja indicado de maneira rotineira em todos os pacientes, a vantagem em detectar precocemente alterações deve ser avaliada com cautela, deve ser considerada quando o início de intervenções terapêuticas que afetem significativamente o resultado final da doença for demonstrado.

Por ser um estudo transversal não foi possível avaliar se, apesar da correlação estatisticamente significativa entre os parâmetros avaliados, eles se modificam ao longo do tempo de forma semelhante ou não, isto é, mais ou menos rápida.

O médico que cuida de pacientes com FC deve estar ciente de que muitos testes utilizados para avaliar a gravidade da doença pulmonar claramente não medem o mesmo parâmetro, e mesmo que se correlacionem entre si, estão medindo os diferentes elementos da mesma doença. Então, é mais lógico ver estes testes como complementares ao invés de alternativos.

Mediante o que foi exposto, nosso estudo reforça que o E-SK, apesar de antigo, continua sendo uma ferramenta importante na monitorização da gravidade da FC, refletindo adequadamente as alterações funcionais e estruturais, principalmente em pacientes com função pulmonar comprometida (VEF₁ < 70%) e pode continuar sendo usado na avaliação da gravidade dos pacientes com FC. Quando pacientes com doença pulmonar

leve forem avaliados as limitações desse escore devem ser consideradas e, quando utilizado em pesquisas clínicas devem ser consideradas casuísticas maiores.

As correlações significativas observadas entre os testes funcionais e as alterações estruturais, avaliadas tanto pela radiografia simples quanto pela tomografia computadorizada, mostram que a monitorização funcional regular com a espirometria é importante e pode continuar sendo feita no paciente cooperativo.

O E. Brasfield correlacionou-se significativamente com o E. Bhalla, demonstrando que a radiografia simples de tórax continua sendo um exame importante na avaliação das alterações estruturais nos pacientes com FC e pode continuar sendo usada no acompanhamento de pacientes com FC. Principalmente em pacientes com escore de Brasfield ≤ 18 , pois possuem maior probabilidade de apresentar BQT na TC.

A TC de tórax pode ser utilizada em pacientes com quadros mais leves, avaliados pelo VEF₁, para detectar pequenas áreas de atelectasias e bronquiectasias, que podem ser funcionalmente insignificantes por um lado, mas que podem definir uma nova intervenção terapêutica, que pode afetar significativamente o prognóstico. Já em pacientes com doença mais avançada ela pode ser útil na avaliação de mudanças estruturais pulmonares específicas quando um tratamento mais agressivo como intervenções cirúrgicas estiverem indicadas. Também se mostrou um exame importante em crianças que ainda não tem capacidade para realizar os testes funcionais, pois pode refletir a presença de obstrução ao nível das

pequenas vias aéreas, já que aprisionamento aéreo e padrão em mosaico foram as alterações tomográficas que tiveram correlações mais fortes com os parâmetros da função pulmonar.

6 CONCLUSÕES

Nesta casuística de pacientes com fibrose cística houve uma ampla variação quanto à gravidade da doença quando avaliada por parâmetros clínicos, radiológicos, tomográficos e funcionais. Apesar desta variação, houve correlação significativa entre a maioria dos métodos utilizados no estudo.

As correlações entre VEF_1 e E-SK, VEF_1 e E. Bhalla, VEF_1 e E. Brasfield, VEF_1 e Z-TC6M não foram significativas nos pacientes com função pulmonar normal ou com distúrbio ventilatório obstrutivo leve (medido pelo VEF_1), o que pode estar relacionado a uma menor capacidade discriminatória entre os diferentes métodos quando o acometimento pulmonar é de grau leve.

Nessa amostra estudada, pacientes com E. Brasfield menor ou igual a 18, tiveram uma probabilidade de 83% de apresentar BQT na TC de tórax.

O teste da caminhada de seis minutos se mostrou como um método complementar alternativo que pode ser utilizado na avaliação da gravidade dos pacientes com FC pelo bom nível de correlação com escore de Shwachman-Kulczycki, com E. Bhalla e E. Brasfield.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da CAPpesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24.11.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1074/05**, intitulado: "Correlação clínica, funcional e radiológica em pacientes com fibrose cística" apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisadores Responsáveis: Dra. Fabíola Villac Adde, Dr. Luiz Antônio Nunes de Oliveira, Dra. Fabíola Stollar, Dr. Renato Strachman e Dr. Joaquim Carlos Rodrigues.

CAPPesq, 24 de Novembro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.08.06, **APROVOU** Adendo (inclusão do teste de caminhada de 6 minutos) ao Protocolo de Pesquisa nº 1074/05, intitulado: "Correlação clínica, funcional e radiológica em pacientes com fibrose cística" apresentado pelo Departamento de Pediatria, inclusive novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Informamos ainda, que tomou ciência da inclusão da Fisioterapeuta Maristela Trevisan Cunha.

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Fabiola Villac Adde

CAPPesq, 09 de agosto de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariocappesq2@hcnet.usp.br
tms

Carta datada de 22.10.09

Ao

Departamento de Pediatria

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 04.11.09 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **1074/05** intitulado: "**CORRELAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E RADIOLÓGICA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**", aprovado em 24.11.05 será dissertação de mestrado da aluna Fabíola Stollar, tendo como orientador Dr. Joaquim Carlos Rodrigues.

CAPPesq, 04 de novembro de 2009.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
matc

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CORRELAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E RADIOLÓGICA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

O objetivo deste estudo é avaliar a presença e o grau de alterações pulmonares na tomografia computadorizada de tórax em pacientes com fibrose cística e correlacionar esses achados com a função pulmonar, radiografia de tórax e quadro clínico. Se forem vistas alterações nos pulmões pelo exame de tomografia, isso poderá indicar uma mudança no tratamento do paciente, mesmo que o Raio X de tórax e o teste de função pulmonar (espirometria) ainda estejam normais. Portanto, estamos convidando seu filho (a) para participar dessa pesquisa.

PROCEDIMENTOS

Os exames radiológicos serão realizados no setor de radiologia e a espirometria no laboratório de prova de função pulmonar do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP.

- **Tomografia computadorizada de tórax:** será realizada através de uma técnica com baixa radiação, para maior segurança do paciente. Em alguns pacientes pode ser necessária uma sedação superficial com hidrato de cloral, sempre sob supervisão de um médico responsável.
- **Radiografia de tórax:** será realizada a técnica habitual de radiografia de tórax de frente e perfil. O resultado desse exame será comparado à tomografia de tórax.
- **Prova de função pulmonar (espirometria):** é o exame que mostra, através do sopro em um aparelho, o quanto os brônquios (canais que levam o ar para os pulmões) estão obstruídos ou não. Será realizada apenas prova sem broncodilatador. O resultado desse exame será comparado à tomografia de tórax.
- **Teste de caminhada de 6 minutos:** neste teste o paciente irá andar por 6 minutos em um corredor com uma superfície plana e dura e no final do teste será calculada a distância total percorrida. O paciente poderá parar para descansar, se necessário, e os pacientes que fazem uso de oxigênio poderão utilizá-lo durante o teste. O resultado deste teste será comparado com os outros citados acima.

RISCOS

A sedação superficial, que poderá ser necessária em alguns pacientes para a realização da tomografia, apresenta um risco mínimo, porém será sempre realizada sob supervisão de um médico e com monitorização de sinais vitais.

Doses mínimas de radiação serão utilizadas para evitar seus efeitos cumulativos.

CONFIABILIDADE

Todos os resultados serão informados a você.

Todas as informações obtidas nesse estudo serão consideradas confidenciais e usadas somente para o propósito da pesquisa.

DIREITO DE RECUSAR OU SAIR DA PESQUISA

Minha participação nessa pesquisa é totalmente voluntária. Eu sou livre para não participar ou, a qualquer momento, sair do estudo, sem que isso afete de qualquer modo o meu seguimento no Instituto da Criança/ Hospital das Clínicas.

CONSENTIMENTO

Eu concordo em participar desse estudo.

Eu li e recebi uma cópia desse informe.

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do médico da pesquisa : _____

Data: ____/____/____

Anexo C - Ficha do Paciente

Nome: _____

RG: _____ Data de nascimento: _____

Idade: _____ Peso = _____ Alt = _____ IMC = _____ peP/A = _____

Colonização do Trato Respiratório

- *Staphylococcus aureus*
☐ ausente ☐ intermitente ☐ crônico ☐ MRSA
- *Pseudomonas aeruginosa*
☐ ausente ☐ intermitente ☐ crônico ☐ multi R
- Outras bactérias: _____

Prova de Função Pulmonar

Data: ____/____/____

Parâmetros	Valores em %
CVF	
VEF ₁	
VEF ₁ /CVF (número absoluto)	
FEF ₂₅₋₇₅	

Escore de Shwachman-Kulczychi: Data: ____/____/____

Escore Radiológico: Data: ____/____/____

Escore Tomográfico: Data: ____/____/____

Teste da Caminhada: Data: ____/____/____

Anexo D - Teste da Caminhada de Seis minutos**Primeiro teste**Data: _____ O₂ _____ l/m

Peso: _____ kg Altura: _____ cm

	FC	f	PA	SpO ₂
Repouso				
6 minutos				

Distância Percorrida: _____ m

Responsável: _____

Obs: _____
_____**Segundo teste**Data: _____ O₂ _____ l/m

Peso: _____ kg Altura: _____ cm

	FC	f	PA	SpO ₂
Repouso				
6 minutos				

Distância Percorrida: _____ m

Responsável: _____

Obs: _____

Anexo E - Valores dos escores de Schwachman-Kulczycki, Brasfield, Bhalla e Bhalla modificado

	Nome	E-SK	E. Bhalla	E. Bhalla M	E. Brasfield
1	SCSS	55	11,67	17,00	19,00
2	TRS	60	13,00	19,00	21,00
3	AGC	75	5,00	6,67	16,00
4	GL	65	10,33	16,33	14,67
5	GPL	85	4,00	5,67	21,33
6	HCR	70	17,33	23,00	11,67
7	AS	70	12,00	16,00	16,67
8	MAM	75	10,33	14,33	15,00
9	IMF	90	2,67	5,67	23,00
10	MMF	45	16,67	22,67	9,67
11	JSS	55	7,67	13,33	18,33
12	LFSR	75	12,67	17,33	17,67
13	LSMB	50	15,67	20,33	11,67
14	IDGA	80	6,33	11,00	21,67
15	MRS	80	3,00	5,67	22,33
16	EAB	80	5,67	10,33	20,67
17	EVSA	80	3,67	6,67	22,33
18	ECSB	40	14,67	20,67	13,67
19	CAA	50	11,00	16,33	12,67
20	BP	60	10,67	15,00	17,33
21	DF	70	15,67	19,33	17,00
22	MA	75	7,00	10,67	19,33
23	GC	85	4,33	7,67	18,67
24	PLLF	95	3,00	4,33	23,33
25	VSS	75	9,67	12,33	17,67
26	JTF	70	7,67	9,67	17,67
27	JVVL	75	2,33	6,67	18,67
28	MFBR	80	10,00	15,33	13,67
29	AASG	80	5,33	8,33	18,33
30	FAT	70	10,33	12,67	14,67
31	JP	85	10,00	15,00	18,67
32	LGLG	80	4,33	6,00	23,67
33	GBC	40	19,00	24,33	9,33
34	FLV	55	16,00	21,33	10,67
35	LGLG	85	8,67		16,33
36	BTCL	80	8,67		17,00
37	PEAMP	85	5,00		19,33
38	LBA	60	16,33		9,00
39	RTCL	60	9,67		14,67
40	KJS	60	12,67		12,67
41	ACCA	65	14,33		10,67
42	CIFP	45	16,00		6,00
43	RG	60	13,33		14,00

E-SK Escore de Schwachman-Kulczycki; Bhalla: Escore de Bhalla; E. Bhalla M: Escore de Bhalla modificado; E. Brasfield: Escore de Brasfield

Anexo F - Resultados obtidos dos parâmetros espirométricos

	Nome	VEF ₁ (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)	CVF (%)
1	SCSS	35,9	23,2	46,2
2	TRS	32	30	38
3	AGC			
4	GL	35,6	13,7	49,6
5	GPL	77,6	67,7	82,5
6	HCR	54,4	47,8	57,4
7	AS	55,7	41,5	64,6
8	MAM	70,8	62,2	75,7
9	IMF	81,9	107,4	84,6
10	MMF	40,1	14,2	63,2
11	JSS	60	35,4	77,9
12	LFSR	61,7	52,2	66,8
13	LSMB	25,6	9,2	40,5
14	IDGA			
15	MRS			
16	EAB			
17	EVSA			
18	ECSB	21,6	7,9	31,7
19	CAA	30,2	14,1	42,1
20	BP	61,9	52,1	74,5
21	DF	81,8	49,9	110,3
22	MA	69,1	45,5	81,7
23	GC			
24	PLLF			
25	VSS			
26	JTF	90	121	90
27	JVVL			
28	MFBR	56,9	37,8	65,3
29	AASG	62,6	40,9	75,1
30	FAT	86,2	81,6	94,6
31	JP	72	51,3	87,4
32	LGLG	134	172,4	126
33	GBC	13,3	4,8	20,4
34	FLV	45,4	25,1	57
35	LGLG	103,7	81,7	114,5
36	BTCL	96	72	114
37	PEAMP	50,4	37,5	54,5
38	LBA	35,7	13,2	55,7
39	RTCL	66	27	112
40	KJS	49,2	28,2	59,4
41	ACCA	69,6	72,5	79,7
42	CIFP	25,9	12,2	37,9
43	RG	59,5	58,2	61,9

FEV₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 % da capacidade vital; CVF: Capacidade vital forçada

Anexo G - Parâmetros clínicos de PA, SpO₂, FR, FC antes e depois da realização do TC6M e os valores do teste da caminhada em metros e em escore Z

Nome	FrC pré (bpm)	FrC pós (bpm)	SpO ₂ pré(%)	SpO ₂ pós(%)	PAS pré (mmHg)	PAS pós (mmHg)	PAD pré (mmHg)	PAD pós (mmHg)	FR pré (ipm)	FR pós (ipm)	Teste C (m)	ZTC6M
AS	73	165	95	96	100	120	60	70	20	28	678	-0,26
AASG	80	160	98	98	100	110	60	70	24	24	663	-0,16
ACCA	83	180	95	91	120	160	70	80	16	36	695	-0,5
BP	90	176	95	96	100	120	70	70	20	40	647	-0,31
BTCL	84	160	96	97	100	120	70	70	16	32	687	-0,14
CAA	122	161	97	97	120	120	80	80	32	44	490	-1,56
CFP	104	159	95	96	110	130	70	80	20	40	565	-2,01
ECSB	122	153	95	92	100	130	50	80	28	28	591	-3,5
FAT	98	104	98	95	120	130	80	80	16	32	743	0,6
FLV	120	147	96	91	110	130	80	80	24	32	603	-1,13
GL	103	138	96	91	100	130	60	90	24	40	654	-0,3
GBC	110	157	96	91	100	120	60	80	28	52	481	-3,11
GPL	92	128	97	97	120	140	70	100	28	40	640	-0,53
HCR	94	168	94	94	110	120	70	80	24	36	581	0,06
IMF	95	168	98	92	110	120	80	80	28	36	609	0,52
JSS	71	128	95	92	120	140	80	90	24	32	570	-1,83
JP	78	163	98	97	100	130	70	90	28	40	580	0,1
JTF	83	155	98	98	100	130	70	80	20	40	660	-0,09
KJS	95	171	94	92	120	140	80	80	20	44	638	-1,43
LGPL	90	189	95	97	110	130	80	90	20	56	647	-0,31
LBA	106	182	92	92	110	120	80	90	16	32	577	-1,69
LSMB	115	135	95	94	100	100	70	70	28	32	431	-4,07
LA	95	141	97	96	100	110	60	80	28	40	589	-1,36
LFSR	101	186	97	96	120	120	80	80	20	40	607	-1,07
MMF	100	156	94	96	120	130	80	90	24	36	574	-1,75
MFBR	93	133	95	96	100	120	70	80	16	28	513	-0,24
MAM	70	171	97	96	110	120	70	70	16	48	522	-2,45
PEAMP	78	169	95	94	110	140	70	80	24	48	610	-1,02
RG	84	139	98	94	100	130	60	90	20	44	625	-0,77
RTCL	94	145	95	92	120	140	80	60	12	16	619	-1,74
SCSS	105	165	93	94	120	120	80	80	24	48	541	-2,13
TRS	88	170	95	92	100	120	60	80	20	36	600	-1,24
DF	100	126	96	96	110	130	70	90	28	36	473	-1,45
MA	90	153	95	95	120	140	80	90	24	40	556	-0,39

FrC: Frequência cardíaca; SpO₂: Oximetria de pulso; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; FR: Frequência respiratória; Teste C: Teste de caminhada; Z-TC6M: Escores Z para o TC6M

8 REFERÊNCIAS

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *2007 Annual Data Report*. Bethesda, Maryland. 2008.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922):1066-73.
3. Riordan JR, Alon N, Grzelczak Z, Dubel S, Sun SZ. The CF gene product as a member of a membrane transporter (TM6-NBF) super family. *Adv Exp Med Biol*. 1991; 290:19-29.
4. Coles EC, Dodge JA, Morison S. Cystic fibrosis identified by neonatal screening: incidence, genotype, and early natural history. *Arch Dis Child*. 1993; 69(4):470.
5. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(8):918-51.
6. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:75-482.

7. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:754-7.
8. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003; 361(9358):681-9.
9. Koehler DR, Downey GP, Sweezey NB, Tanswell AK, Hu J. Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004; 31(4):377-81.
10. Doring G, Albus A, Hoiby N. Immunologic aspects of cystic fibrosis. *Chest*. 1988; 94(2 Suppl):109S-15S.
11. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends Mol Med*. 2007; 13(6):231-40.
12. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med*. 2007; 261(1):5-16.
13. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54(11):1359-71.
14. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007; 58:157-70.
15. Matsui H, Wagner VE, Hill DB, Schwab UE, Rogers TD, Button B, Taylor RM, Superfine R, Rubinstein M, Iglewski BH, Boucher RC. A physical linkage between cystic fibrosis airway surface dehydration and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(48):18131-6.

16. Sriramulu DD, Lunsdorf H, Lam JS, Romling U. Microcolony formation: a novel biofilm model of *Pseudomonas aeruginosa* for the cystic fibrosis lung. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 7):667-76.
17. Zach MS. Pathogenesis and management of lung disease in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1991; 84(Suppl 18):10-7.
18. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2):194-222.
19. Greally P, Hussein MJ, Cook AJ, Sampson AP, Piper PJ, Price JF. Sputum tumour necrosis factor-alpha and leukotriene concentrations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1993; 68(3):389-92.
20. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, Hilliard KA, Hilliard JB, Ghnaim H, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(6 Pt 1):2111-8.
21. Devaney JM, Greene CM, Taggart CC, Carroll TP, O'Neill SJ, McElvaney NG. Neutrophil elastase up-regulates interleukin-8 via toll-like receptor 4. *FEBS Lett*. 2003; 544(1-3):129-32.
22. Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: estado de arte. *J Bras Pneumol*. 2004; 30:286-98.
23. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958; 96:6-15.

24. Doeurshuk CF, Matthews LW, Tucker AS, Nudelman H, Eddy G, Wise M, Spector S. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964; 65:677-93.
25. Cooperman EM, Park M, McKee J, Assad JP. A simplified cystic fibrosis scoring system (a preliminary report). *CMAJ*. 1971; 105:580-1.
26. Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, di Sant'Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1973; 82:380-90.
27. Kraemer R, Rudeberg A, Klay M, Rossi E. Relationship between clinical conditions, radiographic findings and pulmonary functions in patients with cystic fibrosis. *Helv Paediatr Acta*. 1979; 34:417-28.
28. Lewiston N, Moss R, Hindi R, Rubinstein S, Sullivan M. Interobserver variance in clinical scoring for cystic fibrosis. *Chest*. 1987; 91:878-82.
29. Huang NN, Keith HH, Palmer J, Huan F. A scoring system for short-term evaluation of patients with cystic fibrosis: a possible means for assessment of antibiotic efficacy. In: Warwick WJ (ed.). 1,000 years of cystic fibrosis collected papers. Minnesota: University Pediatrics Medical School. 1981.
30. Matouk E, Ghezze RH, Gruber J, Hidvegi R, Gray-Donald K. Internal consistency reliability and predictive validity of a modified N. Huang clinical scoring system in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1997; 10:2004-13.

-
31. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther.* 1999; 21:1343-56.
 32. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, Ramsey B. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001; 139:359-65
 33. Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, Johnson CA, Konstan MW, Regelman WE. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37:400-6
 34. Matthew LW. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1973; 82:389.
 35. Sockrider MM, Swank PR, Seilheimer DK, Schidlow DV. Measuring clinical status in cystic fibrosis: internal validity and variability of a modified NIH score. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 17:86-9.
 36. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics.* 1979; 63:24-9.
 37. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis: summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr.* 1994; 124:177-92.
 38. Schidlow DV. "Maintaining the horizontal line": early intervention and prevention of CF lung disease. *J Cyst Fibros.* 2004; 3(2):63-6.

-
39. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997; 131(6):809-14.
 40. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest*. 1998; 113(5):1230-4.
 41. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992; 326(18):1187-91.
 42. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Green CG, Collins J, Farrell PM. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(4):277-87.
 43. Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004; 3(2):67-91.
 44. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2141-4.
 45. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. 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.

-
46. Gulmans VAM, van Veldhoven NHMJ, de Meer K, Helders PJ. The six-minute-walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol.* 1996; 22: 85-9.
 47. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest.* 1995; 108:452-9.
 48. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute-walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1997; 16:313-9.
 49. Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Lavery A, Whitehead BF, Dinwiddie R.. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25: 278-84.
 50. Ziegler B, Rovedder, PMe, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PTR. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007; 33:263-9.
 51. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(7):618-22
 52. American Thoracic Society (ATS) Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111-9.

-
53. Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, Chan D, Hon EK, Sung R. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*. 2005; 25(6):1057-60.
 54. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A, Stein JI. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(4):395-9.
 55. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, Fok TF, Ng PC. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(2):174-80.
 56. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:158-64.
 57. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005; 26:858-63.
 58. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003; 48:783-5.
 59. ACMS-American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACMS para os testes de esforço e sua prescrição. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

-
60. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, Olivieri D. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med* 2006; 100: 1573-8.
 61. Matthew DJ, Warner JO, Chrispin AR, Norman AP. The relationship between chest radiographic scores and respiratory function tests in children with cysticfibrosis. *Pediatr Radiol*. 1977; 5:198-200.
 62. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 1974; 2:101-6.
 63. van der Put JM, Meradji M, Danoesastro D, Kerrebijn KF. Chest radiographs in cystic fibrosis.A follow-up study with application of a quantitative system. *Pediatr Radiol*. 1982; 12:57-61.
 64. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, Farrell PM. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics*. 1993; 91:488-95.
 65. Conway SP, Pond MN, Bowler I, Smith DL, Simmonds EJ, Joanes DN, Hambleton G, Hiller EJ, Stableforth DE, Weller P, et al. The chest radiograph in cystic fibrosis: a new score system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. *Thorax*. 1994; 49:860-2.
 66. Brody AS. Cystic fibrosis: high-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol*. 1999; 29:731-5.

-
67. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, Tiddens HAWM. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004; 23(1):93-7.
 68. Robinson TE, Leung AN, Nortway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, Holmes TH, Moss RB. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:588-93.
 69. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai RS, Howling SJ, Cole PJ, Wilson R, Hansell DM. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002; 20:581-7.
 70. Helbich TH, Heinz-Peer G, I. Eichler, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski Brasch RC, Herold CJ. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology*. 1999; 213:537-44.
 71. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn J. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: A new scoring system. *Pediatric Pulmonol*. 1991; 11:81-6.
 72. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991; 179:783-8.

-
73. Castile RG, Long FR, Flucke RL, Hayes JR, McCoy KS. Correlation of structural and functional abnormalities in the lungs of infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 20:A427.
 74. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, Sarnelli P, Caterino M, Greco L. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998; 101:908-13.
 75. Maffessanti M, Candussi M, Brizzi F, Piovesana F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging*. 1996; 11:27-38.
 76. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *High-resolution CT of the lung*. 2^a ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1996.
 77. Padley SPG, Adler BD, Hansell DM, Müller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol*. 1993; 47:236-40.
 78. Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. *Radiology*. 1994; 193:369-74.
 79. Shale DJ. Chest radiology in cystic fibrosis: is scoring useful? *Thorax*. 1994; 49:847.

-
80. Sawyer SM, Carlin JB, DeCampo M, G Bowes. Critical evaluation of three chest radiograph scores in cystic fibrosis. *Thorax*. 1994; 49:863-6.
 81. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004;145:32-8.
 82. Freire ID, Silva FAA, Araújo MA. Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008; 34:280-7.
 83. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, Pará PD, Tiddens HA. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology*. 2004; 231:434-9.
 84. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998; 132(4):589-95.
 85. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153:S4-S14.

-
86. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-38.
 87. Polgar G, Promeghat V. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia, Saunders, 1971.
 88. Knudson RJ, Lebowitz ND, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127:725-34.
 89. Dood JD, Barry SC, Barry RBm, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Tih-section CT in children with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology*. 2006; 240:236-45.
 90. Rosenberg SM, Howatt Wf, Grum CM. Spirometry and chest roetgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 1992; 101:961-4.
 91. Caldamari F, Luccichenti G, Palumbo AA, Maffei E, Pisi G, Zompatori M, Krestin Gp. Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10 year experience. *AJR*. 2008; 190:1475-80.
 92. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130:1424-32.

93. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, Marostica PJC, Donadio MVF. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years pediatric. *Pulmonology*. 2009; 44:1174-9.
94. Guillén MAJ, Posadas AS, Asensi JRV, Moreno RMG, Rodríguez MAN, González AS. Reproductibilidad del test de la marcha (walking test) en pacientes afectados de fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 1999; 51:475-8.
95. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr*. 1996; 129:362-6.
96. Saad HB, Prefaut C, Missaoui R, Mohamed IH, Tabka Z, Hayot M. Reference equation for 6-min walk distance in healthy north african children 6–16 years old. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:316-24.
97. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 464-8.
98. Cook CD, Helliesen PJ, Kulczycki L, Barrie H, Friedlander L, Agathon BA. Studies of respiratory physiology in children. *Pediatrics*. 1959; 24:181-93.
99. Beier FR, renzetti AD Jr, Mitchell M. Watanabe S. Pulmonary pathophysiology in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1966; 94:430-40.
100. Assis I, Camargos PAM, Reis FJC, Sulmonett N, Carneiro APS. Assessing Correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. *Pediatric Pulmonol*. 2003; 36: 305-9.

-
101. Jacobsen LE, Houston S, Habbick BF. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. *J Can Assoc Radio.* 1986; 37:17-21.
 102. Hansell DM, Strickland B. High resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. *Br J Radiol.* 1989; 62:1-5.
 103. Slattery DM, Zurakowski D, Colin AA, Cleveland RH CF. An X-Ray database to asses effect of aerolized tobramycin. *Pediatric Pulmonol.* 2004; 38:23-30.
 104. Robinson TE, Leung AN, MD, NorthwayWH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, Dabbagh HA, Hubli S, Moss RB. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001; 138:553-9.
 105. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HAWM. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006; 61:80-5.
 106. Hafen GM, Ranganatha Sc, Robertson Cf, Robinson PJ. Clinical scoring system in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41:602-7.