

Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística *

ELENARA DA FONSECA ANDRADE¹, DEISI LETÍCIA OLIVEIRA DA FONSECA²,
FERNANDO ANTÔNIO DE ABREU E SILVA³, SÉRGIO SALDANHA MENNA-BARRETO⁴

Objetivo do estudo: Avaliar o padrão da evolução dos fluxos e volumes pulmonares dinâmicos dos pacientes com fibrose cística (FC), assim como analisar a relação entre a gravidade do comprometimento ventilatório com a idade, sexo, genótipo e colonização pulmonar. **Material e método:** Na Unidade de Pneumologia Infantil e Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram avaliadas 243 espirometrias de 52 pacientes portadores de FC maiores de quatro anos realizadas no período de 1987 a 1999. Do prontuário médico foram extraídas informações sobre idade ao diagnóstico, pesquisa genética, colonização brônquica e os valores absolutos e percentuais para fluxos e volumes da melhor espirometria de cada ano. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de quatro a 26 anos (média = $13,04 \pm 4,82$). Dos 52 pacientes, 49 (94%) tiveram pelo menos uma cultura de escarro com *P. aeruginosa*, 45 (86%) com *S. aureus* e 13 (25%) com *B. cepacia*. Na avaliação inicial dos quatro aos seis anos ($n = 40$), os valores médios da CVF e do VEF₁ foram de 114,24% e 112,25%, respectivamente. A média da CVF manteve-se acima do normal até os 18 anos, quando apresentou queda súbita para 67,2% ($p = 0,0002$). A média do VEF₁ atingiu valores abaixo de 80% aos dez anos, estando em 50% aos 18 anos ($p < 0,00001$). A relação VEF₁/CVF%, índice mais sensível de obstrução, mostrou-se diminuída já na primeira avaliação, sendo 85% entre os quatro e seis anos, com declínio lento progressivo, chegando a 63% aos 18 anos. Os valores médios do FEF₅₀, FEF₇₅ e FMEF inicialmente foram normais (94%, 80% e 90%, respectivamente), mostraram queda maior e mais precoce, estatisticamente significativa, atingindo valores médios aos 18 anos de 37%, 12,5% e 19%, respectivamente. Embora houvesse tendência para fluxos terminais mais baixos para as meninas, as diferenças não tiveram valor estatístico. Também não foram detectadas correlações estatisticamente significativas entre a função pulmonar e o germe colonizador da via aérea ou o genótipo. **Conclusão:** O padrão evolutivo das alterações funcionais pulmonares encontrado nos pacientes está de acordo com o descrito na literatura, onde predomina o distúrbio ventilatório obstrutivo com redução precoce dos fluxos terminais e acometimento tardio da CVF.

(*J Pneumol* 2001;27(3):130-136)

Spirometry evolution assessment of cystic fibrosis

Objectives: To evaluate the evolution pattern of dynamic pulmonary flow and volume in cystic fibrosis patients and analyze the relation between the severity of ventilatory attacks and age, gender, genotype and pulmonary colonization. **Methods:** At the Pediatric Pulmonary Unit and Pulmonary Service of Hospital de Clínicas of Porto Alegre, 243 spirometries performed between 1987 and 1999 in 52 cystic fibrosis patients older than four years of age were reviewed. From the patients' medical records the following informations were extracted: age at diagnosis, genetic data, bronchial colonization and absolute as well as percent values of the flows and volumes of the best annual spirometry. **Results:** The age of the patients ranged from four to 26 years

* Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

1. Médica Assistente da Unidade de Pneumologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Mestranda do Curso de Pós-Graduação.
2. Doutouranda do Curso de Medicina.
3. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria; Chefe da Unidade de Pneumologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4. Professor Titular do Departamento de Medicina Interna; Chefe do Serviço de Pneumologia e da Unidade de Fisiologia Pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência – Dr^a Elenara da Fonseca Andrade, Unidade de Pneumologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 1.131. Tel. (51) 316-8515; E-mail: eandrade@terra.com.br

Recebido para publicação em 16/6/00. Reapresentado em 14/12/00. Aprovado, após revisão, em 15/2/01.

(mean = 13.04 ± 4.82). Out of the 52 patients, 49 (94%) had at least one sputum culture with *P. aeruginosa*, 45 (86%) with *S. aureus* and 13 (25%) with *B. cepacia*. At initial evaluation, that included patients four to six years old ($n = 40$), mean values for FVC and FEV₁ were 114.24% and 112.25%, respectively. Mean FVC remained above baseline until 18 years of age, when it abruptly dropped to 67.2% ($p = 0.0002$). Mean FEV₁ values dropped to less than 80% at ten years and was 50% at 18 years ($p < 0.00001$). The FEV₁/FVC% relationship, the most obstruction sensitive index, was observed to be reduced as early as initial evaluation. It was 85% between four and six years and gradually decreased to 63% at 18 years. The mean values of FEF_{50%}, FEF_{75%} and FMEF were initially normal (94%, 80% and 90%, respectively), showed a greater and earlier statistically significant decline, and reached to 37%, 12.5% and 19%, respectively, at 18 years. Although a tendency to lower terminal flow was seen in the girls, the differences were not statistically significant. Significant correlations between pulmonary function and the airway colonizer or genotype were not detected statistically. **Conclusion:** The evolution pattern of pulmonary function alterations found in these patients is consistent with those reported in the literature, where obstructive ventilatory disorders with early terminal flow reduction and late FVC onset predominate.

Descritores – Espirometria. Fibrose cística. Ventilação pulmonar.
Key words – Spirometry. Cystic fibrosis. Pulmonary ventilatory.

INTRODUÇÃO

Fibrose cística do pâncreas (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética de caráter autossômico recessivo com evolução fatal e que compromete o funcionamento de praticamente todos os órgãos e sistemas do organismo através da alteração da função das glândulas exócrinas. As principais repercussões clínicas decorrem do envolvimento das glândulas exócrinas pulmonares, que geram secreções espessas e pegajosas. Calcula-se que cerca de 90% dos pacientes morrem devido à progressão da doença pulmonar⁽¹⁾.

Fibrose cística é causada pela mutação de um gene no braço longo do cromossoma 7, locus 7q32, responsável pela produção da proteína *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR). Até o momento, mais de 700 mutações já foram descritas. O mecanismo fisiopatológico primário na FC é causado por uma anormalidade no transporte do íon cloro nas células epiteliais através da CFTR, que é, na realidade, o próprio canal de cloro. Nas glândulas exócrinas pulmonares o fluxo de cloro alterado gera um ambiente no interior dos canais exócrinos menos hidratado, pois secundariamente o fluxo de água através das células também se altera. As secreções produzidas são viscosas, aderentes e ionicamente diferentes, dificultando o transporte (*clearance*) mucociliar da via aérea e facilitando infecções persistentes, principalmente por germes como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Atualmente, acredita-se que a alteração iônica das secreções pulmonares iniba a função antimicrobiana peptídica e reduza a resistência a patógenos bacterianos,

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane regulator*

CPT – Capacidade pulmonar total

CVF – Capacidade vital forçada

FC – Fibrose cística

FEF_{50%} – Fluxo expiratório forçado a 50% da capacidade vital

FEF_{75%} – Fluxo expiratório forçado a 75% da capacidade vital

FMEF – Fluxo médio expiratório forçado

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PFE – Pico de fluxo expiratório

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF% – Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

VR – Volume residual

versão molecular mais aceita para justificar a colonização/infecção bacteriana crônica nos pulmões dos císticos⁽²⁾.

A presença de secreções espessas e infectadas leva à obstrução das pequenas vias aéreas e desencadeamento de um processo inflamatório crônico. A inflamação, presente inclusive em pulmões anatomicamente normais de recém-nascidos, leva à formação de bronquiectasias e lesão pulmonar com progressão, em última instância, para insuficiência respiratória e morte. Clinicamente, o comprometimento pulmonar pode manifestar-se por bronquiolite, bronquite, atelectasias, bronquiectasias, pneumotórax, hemoptise, pneumonias recorrentes, *cor pulmonale* e insuficiência respiratória⁽³⁾.

O distúrbio ventilatório na FC é essencialmente obstrutivo. Somente na fase final surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada. As alterações da função pulmonar mais precoces refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, demonstrado por diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapona-

mento aéreo, conforme evidenciado por diminuição do FEF_{50} , FEF_{75} e $FMEF$, diminuição da relação $VEF_1/CVF\%$ e aumento da relação VR/CPT . Na fase tardia, a fibrose pulmonar leva à redução dos volumes pulmonares, mas com persistência da importante obstrução das vias aéreas, gerando uma configuração da curva fluxo-volume muito característica da FC – pico inicial correspondendo ao PFE seguido de uma concavidade acentuada e CVF reduzida^(4,5) (Figura 1).

Como grupo, e ao longo de alguns anos, o declínio da função pulmonar sofre uma queda exponencial, sendo o FEF_{50} o parâmetro a mostrar as alterações mais precoces e significativas⁽⁶⁾. Nos quadros agudos de exacerbação pulmonar, o VEF_1 e a CVF podem sofrer marcadas diminuições, mas que são recuperadas com o tratamento⁽⁵⁾. Portanto, medidas individuais da função pulmonar podem ser úteis para avaliar a extensão da anormalidade, a progressão da doença e a resposta individual ao tratamento. As medidas seriadas podem revelar tendências quanto à progressão da doença⁽⁷⁾.

Com o intuito de avaliar o padrão da evolução dos fluxos e volumes pulmonares do grupo de pacientes com fibrose cística em acompanhamento na Unidade de Pneumologia Infantil e Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, realizamos uma análise retrospectiva dos testes de função pulmonar. Além disso, pretendemos analisar a relação entre a gravidade do comprometimento ventilatório com a idade, sexo e colonização pulmonar.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foi realizada uma revisão dos prontuários dos pacientes portadores de fibrose cística, confirmada por duas dosagens de cloro no suor elevadas e/ou pesquisa genética com homozigose para mutação delta F508, em acompanhamento na Unidade de Pneumologia Infantil e Serviço de Pneumologia do HCPA desde 1987. Do prontuário foram extraídas informações sobre idade atual, idade ao diagnóstico, pesquisa genética, colonização brônquica e os valores absolutos e percentuais para fluxos e volumes da melhor espirometria de cada ano. Foram incluídos pacientes com idade superior a quatro anos que tivessem realizado exames de espirometria aceitáveis, segundo critérios do I Consenso Brasileiro de Espirometria⁽¹⁷⁾. Todos os exames haviam sido realizados na Uni-

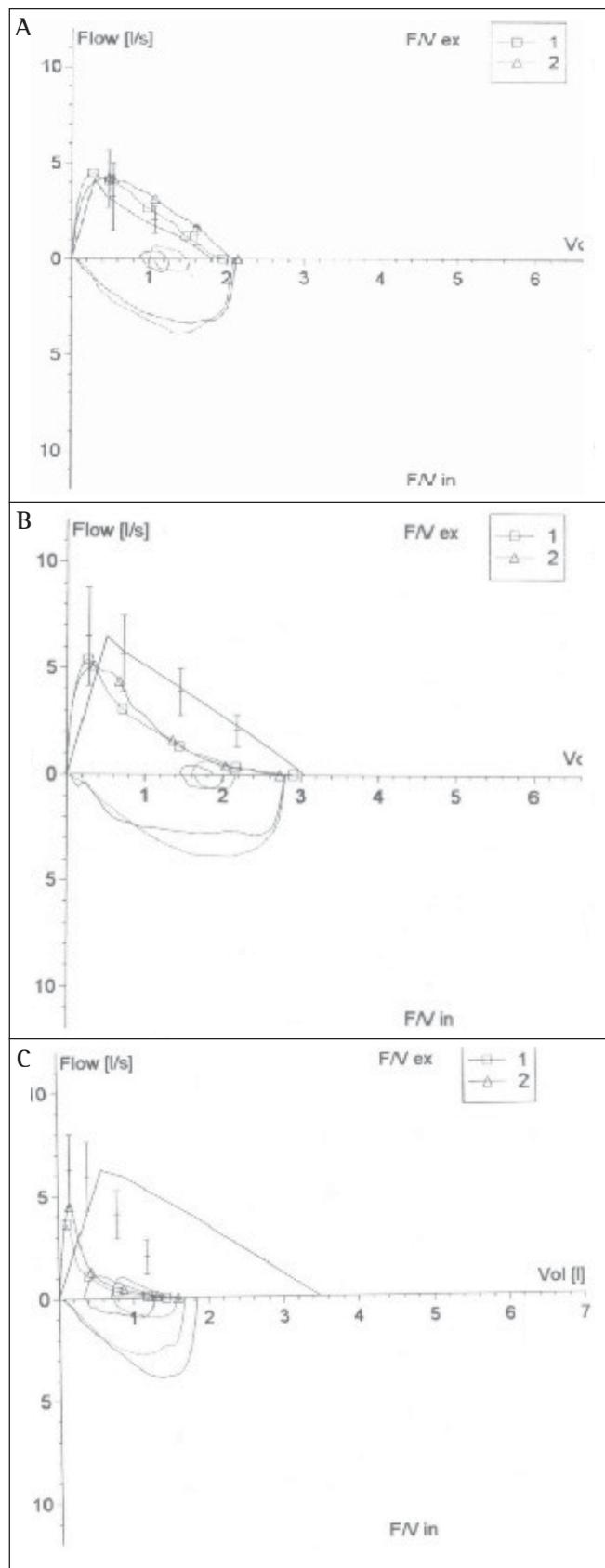


Figura 1 – Exemplos de curvas fluxo-volume em pacientes com FC conforme idade e evolução da doença: A) menina, sete anos: curva fluxo-volume normal; B) menina, 16 anos: curva fluxo-volume com acentuação da concavidade da alça expiratória, CVF normal; C) mulher, 23 anos: curva fluxo-volume com pico inicial correspondendo ao PEF seguido de acentuada concavidade e CVF reduzida.

dade de Fisiologia Pulmonar do HCPA e incluem espirometria simples e após broncodilatador, com medidas da CVF, VEF₁, VEF₁/CVF%, FEF₅₀, FEF₇₅, FMEF e PFE.

Foram incluídos exames de pacientes com grau de acometimento pulmonar variável. Durante períodos de colonização com *Burkholderia cepacia*, por motivos de isolamento, os pacientes não puderam realizar testes de função pulmonar, retornando a realizá-los após um ano com cultura de escarro sem *B. cepacia*.

Estudos genéticos para pesquisa da mutação genética somente foram realizados em alguns pacientes para fim diagnóstico, ou seja, nos casos com valores de eletrólitos no suor limitrofes. Somente a mutação delta F508, presente em 90% dos casos de FC, era pesquisada.

Os aspectos éticos deste estudo referiram-se fundamentalmente a questões de sigilo e anonimato, tendo sido o mesmo submetido previamente à avaliação por um comitê de ética em pesquisa. Na análise estatística foram utilizados análise de variância e teste de Tukey para comparações múltiplas, considerando-se significativo o valor de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 243 exames de 52 pacientes císticos realizados no período de 1987 a 1999. A idade dos pacientes variou de quatro a 26 anos (média de idade = $13,04 \pm 4,82$). Destes, 17 eram meninas (33%) e 35 meninos (67%); dois haviam falecido. Um menino faleceu aos dez anos após ter sido acompanhado desde os cinco anos de idade, ocasião em que foi firmado o diagnóstico; uma menina faleceu aos 11 anos de idade, após tratamento desde os dois anos e seis meses. Os pacientes contribuíram com no mínimo uma espirometria, que em geral correspondia à primeira avaliação da função pulmonar em idade compatível com a sua correta execução ou à primeira após o diagnóstico estabelecido e, no máximo, com dez espirometrias. Na média, cada paciente contribuiu com $4,60 \pm 2,62$ espirometrias para o total de 243 exames.

A média de idade ao diagnóstico foi de $2,95 \pm 3,11$ anos. A idade média da realização da primeira espirometria foi de 7,48 anos ($\pm 2,84$ anos) e o tempo médio transcorrido entre o diagnóstico e a primeira espirometria foi de 4,71 anos ($\pm 3,0$ anos). Dos 52 pacientes, 49 (94%) tiveram pelo menos uma cultura de escarro com *Pseudomonas aeruginosa*, 45 (86%) com *Staphylococcus aureus* e 13 (25%) com *Burkholderia cepacia*. Oito pacientes (15%) eram homozigóticos para mutação delta F508 (Tabela 1).

O tempo de acompanhamento analisado variou de no mínimo dois anos a no máximo 11 anos (média de $4,58 \pm 3,23$ anos). Na avaliação inicial na faixa etária dos qua-

tro aos seis anos ($n = 40$), o valor médio da CVF foi de 114,24%, mantendo-se acima de 80% até os 18 anos ($n = 10$), quando apresentou queda brusca do valor médio que atingiu 67,2% ($p = 0,0002$). A média do VEF₁ dos quatro aos seis anos foi de 112,25%, apresentando queda abaixo de 80% aos dez anos ($n = 23$), atingindo 50% aos 18 anos ($p < 0,00001$). A relação VEF₁/CVF% desde a avaliação pulmonar inicial apresentou-se reduzida, considerando-se um valor esperado de 86%. O valor médio dos quatro aos seis anos foi de 85, com queda lenta progressiva, atingindo 63% aos 18 anos ($p = 0,005$). Dos quatro aos seis anos o valor médio do FEF₅₀ ($n = 26$) foi de 94%, atingindo 62% aos 11 anos ($n = 17$) ($p = 0,00005$) e mostrando queda acentuada aos 14 anos ($n = 14$), quando chegou aos 42% ($p = 0,063$), atingindo 37% aos 18 anos ($p = 0,010$). O FEF₇₅ médio inicial foi de 80%, aos sete anos ($n = 29$) foi de 58% ($p = 0,786$) e já aos dez anos foi de 35% ($p = 0,002$), chegando a 12,5% aos 18 anos ($p = 0,021$). O FMEF inicial foi de 90%, caindo para cerca de 75% dos sete aos oito anos e atingindo média abaixo de 60% aos dez anos ($p < 0,00001$). Após os 18 anos o FMEF médio foi muito baixo, chegando a 19% do previsto.

Os valores médios do FEF₅₀, FEF₇₅ e FMEF das meninas foram mais baixos e com queda mais acentuada do que os dos meninos até a adolescência, após a qual estes valores foram levemente superiores ou se igualaram. Estas

TABELA 1
Características da população estudada

Variável	N	%
Exames por idade (n = 243)		
4 a 6 anos	40	16,46
7 a 8 anos	58	23,86
9 a 10 anos	43	17,69
11 a 12 anos	30	12,34
13 a 14 anos	26	10,69
15 a 16 anos	22	9,05
17 a 18 anos	14	5,76
Mais de 18 anos	10	4,11
Sexo (n = 52)		
Meninos	35	67,31
Meninas	17	32,69
Mutação genética		
delta F508/delta F508	9	17,30
delta F508/outra	14	26,92
Outra/outra	8	15,38
Não realizado	21	40,38
Colonização brônquica		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49	94,23
<i>Staphylococcus aureus</i>	42	80,76
<i>Burkholderia cepacia</i>	11	21,15

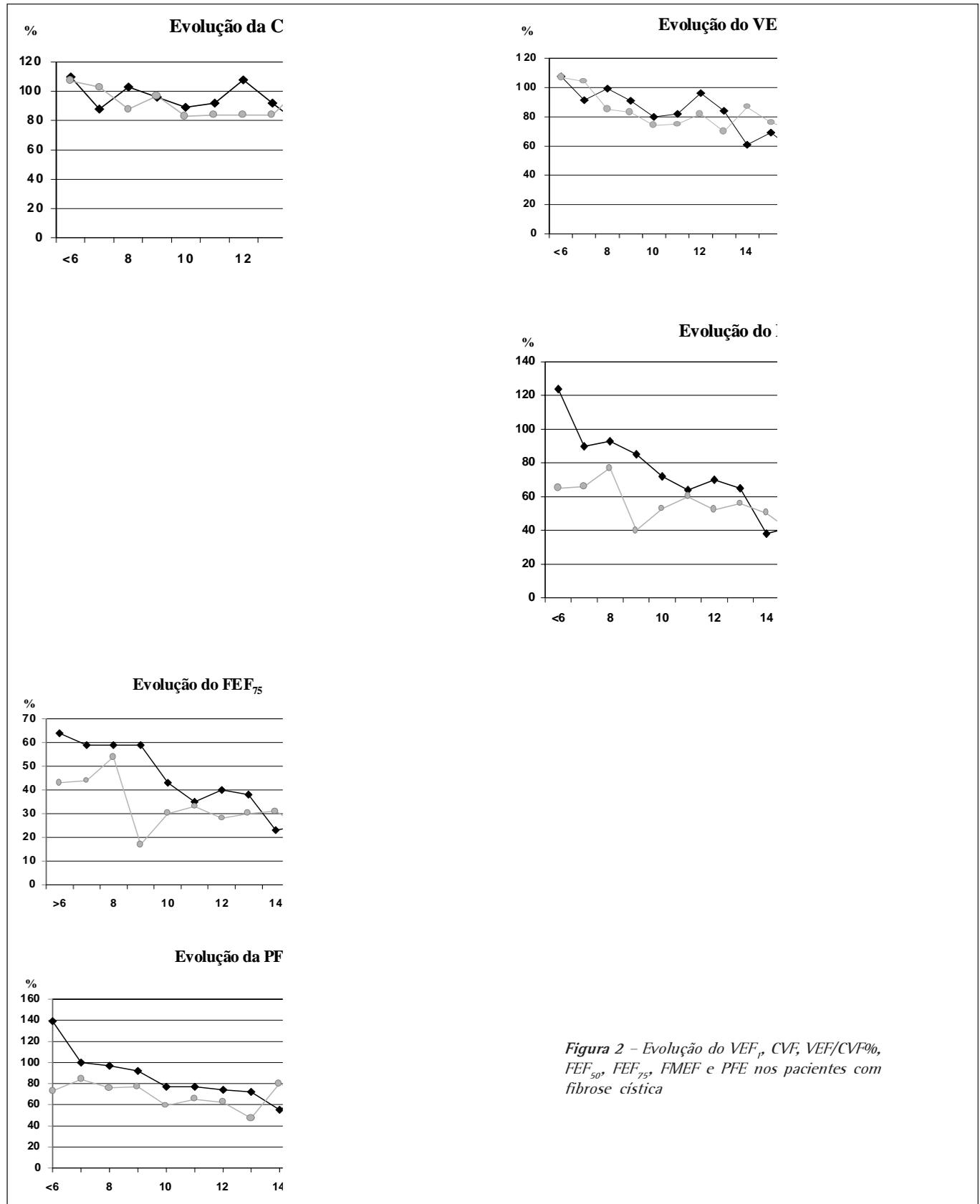


Figura 2 – Evolução do VEF₁, CVF, VEF/CVF%, FEF₅₀, FEF₇₅, FMEF e PFE nos pacientes com fibrose cística

diferenças não foram estatisticamente significativas, provavelmente porque no grupo havia mais meninos do que meninas. Entretanto, essas diferenças foram confirmadas em outros trabalhos.

Também não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a função pulmonar e o germe colonizador da via aérea ou o genótipo, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes.

A resposta ao broncodilatador não pôde ser aferida no nosso estudo porque a medicação e a dose utilizadas variaram durante o período estudado.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

As alterações funcionais mais importantes descritas na fibrose cística são: obstrução das vias aéreas, alçaponamento aéreo e ventilação inadequada. Medidas de ventilação-perfusão geralmente demonstram áreas focais de desequilíbrio. As alterações mais precoces na função pulmonar são alçaponamento de ar, que é evidenciado por aumento na relação volume residual/capacidade pulmonar total (VR/CPT) e diminuição dos fluxos expiratórios dos pequenos volumes pulmonares, ou seja, diminuição do FEF_{50} , FEF_{75} e $FMEF^{(5-9)}$. A quantidade de ar alçaponado em áreas pobremente ventiladas dos pulmões correlaciona-se negativamente com a condição clínica, ou seja, pacientes em piores condições tendem a ter maior alçaponamento aéreo⁽⁸⁾. Os demais índices da função pulmonar, como CVF, VEF_1 , $VEF_1/CVF\%$, diminuem com a progressão da doença. O VEF_1 , contudo, é um teste relativamente insensível para avaliar a doença pulmonar na fase inicial e pode inclusive ser normal mesmo quando há doença pulmonar clinicamente significativa⁽¹⁰⁾. Dessa forma, os testes de função pulmonar tornaram-se um instrumento de valor não só no monitoramento da perda da função pulmonar ao longo do tempo como também na monitorização da melhora da função pulmonar em resposta às várias estratégias terapêuticas empregadas^(7,11,12).

Num recente estudo epidemiológico de caráter multicêntrico, longitudinal e observacional (ESCF), realizado por Morgan *et al.*, incluindo 18.411 pacientes císticos no Canadá e Estados Unidos, dados da função pulmonar, entre outros, foram coletados no período de dezembro de 1993 a dezembro de 1995⁽¹⁴⁾. Neste grupo de císticos, a CVF média entre seis e 12 anos foi acima de 90% do previsto; entre 13 e 17 anos manteve-se em 90%, 80% no grupo etário de 18 a 24 anos, atingindo 70% na faixa etária dos 25 aos 35 anos, mantendo-se em 70% aos 36 anos de vida ou mais. A média do VEF_1 inicial na faixa de seis a 12 anos foi entre 85% e 90%, com declínio um pouco mais acentuado, atingindo valores médios entre 75% e 80% na faixa dos 13 aos 17 anos, 60% dos 18 aos 24 anos, 50% dos 25 aos 35 anos, atingindo valor próximo aos 50% no sexo masculino e próximo aos 40% no sexo fe-

minino na faixa dos 36 anos ou mais. Já a média do $FMEF$ (ou FEF_{25-75}) mostrou-se dos seis aos 12 anos próxima dos 70%, com declínio mais rápido e precoce, atingindo valor médio de 50% entre 13 e 17 anos, 30% entre 18 e 24 anos, 20% entre 25 e 35 anos e abaixo dos 20% aos 36 anos ou mais. Como esperado, o FEF_{25-75} mostrou as reduções mais precoces, provavelmente refletindo o início da obstrução nas vias aéreas menores e as meninas pareceram mostrar redução um tanto mais acentuada na função pulmonar em idades mais jovens que os meninos, relação esta que se igualou após a idade adulta, possivelmente devido ao efeito de sobrevida⁽¹³⁾.

Embora nosso estudo tenha a limitação de apresentar um número variável de pacientes ao longo das diferentes faixas etárias, envolver uma faixa etária menor e um número significativamente menor de registros, foi possível identificar um grupo de pacientes císticos cuja evolução da função pulmonar segue o esperado, ou seja, redução precoce dos índices de ventilação das vias aéreas periféricas, refletindo o predomínio do distúrbio ventilatório obstrutivo, com perda mais acentuada destes parâmetros à medida que a doença pulmonar evolui e comprometimento tardio dos demais fluxos e da CVF.

Dados semelhantes foram encontrados no trabalho realizado por Beardsmore⁽⁷⁾, no qual medidas da mecânica pulmonar realizadas na idade de um a 24 meses (média de seis meses) foram comparadas com medidas do mesmo paciente na faixa etária dos quatro anos e dez meses a sete anos e cinco meses (média de cinco anos e dez meses). Enquanto a função pulmonar foi normal na maioria dos lactentes, na idade escolar a maioria apresentou deterioração dessa função, embora alguns continuassem a ter medidas normais. Não houve diferença significativa quanto aos valores de resistência da via aérea, mas a comparação entre os valores médios do volume de gás torácico nas duas faixas de idade foi significativa, assim como a comparação entre o $V_{max}FRC$ na primeira infância e os fluxos terminais (FEF_{50} e FEF_{25}) na idade escolar, mostrando tendência à hiperinsuflação e desenvolvimento de obstrução nas pequenas vias aéreas, ao longo de cinco anos de observação.

O acometimento principal dos fluxos terminais já havia sido relatado por Zapletal *et al.*⁽⁹⁾, em 1971, e Corey *et al.*⁽⁶⁾, em 1976. Zapletal *et al.*, nos primórdios da curva fluxo-volume, a identificaram como um teste sensível e quantitativo para monitoramento da obstrução das vias aéreas menores, tanto na FC quanto na asma. Corey e seus colegas revisaram as espirometrias de 132 pacientes com FC seguidos por cinco a sete anos e descreveram o declínio exponencial da função pulmonar dos císticos, sendo o $FEF_{25-75\%}$ a mostrar as alterações mais precoces e dramáticas, calculando-se uma queda de cerca de 8% ao ano. Entretanto, um pequeno grupo de císticos manteve

a função pulmonar completamente normal durante o período estudado, indicando que talvez nem todos os pacientes apresentem um declínio progressivo na função pulmonar, o que provavelmente indicasse variantes mais leves da doença⁽⁶⁾.

Entre as possíveis variantes poderia estar implicado o genótipo, vistas as inúmeras mutações já descritas para FC. Entretanto, com exceção para insuficiência pancreática e a mutação delta F508, não se tem encontrado nenhuma correlação entre fenótipo e genótipo⁽¹⁴⁾. Tem-se demonstrado que alguns fatores externos podem influenciar o curso clínico da FC, entre os quais a infecção bacteriana, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*⁽¹⁵⁾, e exposição à fumaça de cigarro⁽¹⁶⁾. No nosso estudo não foi possível mostrar diferenças na função pulmonar conforme a colonização bacteriana, visto que a maioria dos pacientes (94,23%) já mostrava colonização por *P. aeruginosa*. Da mesma maneira, a análise da influência do genótipo fica também prejudicada, visto que 40,38% dos pacientes não haviam realizado o estudo genético.

Uma análise mais ampla da função pulmonar na fibrose cística permite identificar três padrões evolutivos: um

primeiro padrão, em que os valores permanecem estáveis por muitos meses ou mesmo muitos anos; um segundo padrão, que inclui um período de estabilidade seguido por um ponto de quebra, a partir do qual ocorre declínio linear da função pulmonar; e um terceiro padrão, no qual o declínio linear e progressivo começa ou já está presente aos seis anos de idade⁽¹⁰⁾.

Concluimos, finalmente, que para os principais parâmetros estudados houve diferenças significativas entre os valores médios iniciais dos quatro aos seis anos e os valores aos 18 anos, demonstrando queda da função pulmonar ao longo do tempo. O padrão de perda da função pulmonar foi semelhante ao previamente descrito em outros trabalhos, em que predomina o distúrbio ventilatório obstrutivo com redução precoce dos fluxos correspondentes às pequenas vias aéreas e acometimento tardio da capacidade vital forçada.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos colegas Dra. Daniela Silveira Ferreira, Dra. Marineide Britto e Dr. Jocelito V. Martinez pelo auxílio durante a fase de coleta dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996;335:179-188.
2. Davidson DJ, Porteous DJ. The genetics of cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 1998;53:387-389.
3. Phelan PD, Olinski A, Robertson CF. Respiratory illness in children. 4th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1994;207-251.
4. Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994;1418-1450.
5. Loughlin GM, Eigen H. Pulmonary function. In: Respiratory disease in children: diagnosis and management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994;263-290.
6. Corey M, Levison H, Crozier D. Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:1085-1092.
7. Beardsmore CS. Lung function from infancy to school age in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;73:519-523.
8. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 1996;22:125-129.
9. Zapletal A, Motoyama EK, Gibson LE, Bouhuys A. Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971;48:64-72.
10. MacLusky I, Levison H. Cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Kendig Jr EL, eds. Disorders of respiratory tract in children. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998;838-882.
11. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatrics* 1994;124:177-192.
12. Rosemberg SM, Howatt Wf, Grum CM. Spirometry and chest roentgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. *Chest* 1992; 101:961-964.
13. Redding GJ, Restuccia R, Cotton EK, Brooks JG. Serial changes in pulmonary functions in children hospitalized with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:31-36.
14. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the US and Canada. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:231-241.
15. Milla PJ. Cystic fibrosis: present and future. *Digestion* 1998;59:579-588.
16. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1990;116:714-719.
17. Gilliam H, Stenlund C, Ericsson-Hollings A, Strandvik B. Passive smoking in cystic fibrosis. *Respir Med* 1990;84:289-291.