

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES ADULTOS COM
FIBROSE CÍSTICA E DOENÇA PULMONAR GRAVE**

GUILHERME FIGUEIREDO DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES ADULTOS COM
FIBROSE CÍSTICA E DOENÇA PULMONAR GRAVE**

GUILHERME FIGUEIREDO DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial o título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Guilherme Figueiredo da
CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES
ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA E DOENÇA PULMONAR GRAVE /
Guilherme Figueiredo da Silva. -- 2018.
53 f.
Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2018.

1. Fibrose cística. 2. Doença pulmonar avançada. 3.
Fatores de risco. I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth,
orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu companheiro, Paulo Roberto Souto Maior Junior, por todo amor, dedicação e abnegação para me acompanhar nessa jornada, que trouxe a Nina, meu grande presente. Dedico-o também à minha mãe, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro, Paulo Souto Maior, que sempre me incentivou e cujo amor e carinho permitiram que eu pudesse realizar minha formação profissional longe de casa.

Aos meus pais e irmãos, pelo carinho e apoio.

A meus queridos amigos e companheiros de residência, que tornaram esse período em Porto Alegre bem mais fácil. Adrian, Bianca, Claudia e Gabriela. Não teria conseguido sem vocês, por todos os momentos compartilhados e que guardarei para sempre.

Ao meu professor, preceptor e orientador Paulo de Tarso Roth Dalcin, por ter me incentivado a trilhar este caminho.

Aos professores e médicos contratados do Serviço de Pneumologia do HCPA, pelo conhecimento e experiência comigo divididas.

Aos meus amigos Eduardo e Janaína pelo apoio, incentivo e por todos os momentos felizes compartilhados.

Às minhas amigas Clarissa, Andressa, Camila, Katarine e Vitória, pela amizade e companheirismo compartilhados nesses anos de amizade.

Aos funcionários do Serviço de Pneumologia do HCPA.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DA LITERATURA	12
Fibrose cística e a mudança na expectativa de vida.....	12
Doença pulmonar avançada na Fibrose Cística.....	13
Importância dos preditores de mortalidade no atendimento dos pacientes portadores de fibrose cística.....	16
JUSTIFICATIVA	19
OBJETIVOS	20
MÉTODOS.....	21
Delineamento do estudo e população	21
Medidas de estudo e Procedimentos.....	21
Ética	23
Análise estatística.....	23
Amostragem e cálculo do tamanho	24
PERSPECTIVAS.....	46
APÊNDICES	47
Apêndice 1	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA – aspergilose broncopulmonar alérgica

CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CV – capacidade vital

CVF – capacidade vital forçada

DIOS – síndrome de obstrução intestinal distal

DMFC – diabetes relacionada à FC

FC – fibrose cística

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IMC – índice de massa corporal

MNT – microbactérias não tuberculosas

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

SPO₂ – saturação periférica de oxigênio

TC6M – teste de caminhada de seis minutos

UTI – unidade de terapia intensiva

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

VM – ventilação mecânica

VMNI – ventilação mecânica não invasiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes na data de entrada e associações com o estado do caso (morte)

Tabela 2 – Testes de função pulmonar, teste de caminhada de seis (6) minutos e pressão sistólica da artéria pulmonar estimada por ecocardiografia na data de entrada e associações com o estado do caso (morte)

Tabela 3 – Suporte terapêutico na data de entrada e associações com *status* do caso (morte)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva Kaplan-Meier do efeito de sobrevida em pacientes com fibrose cística com VEF1 <30%

Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier comparando o índice de massa corporal (IMC) <18,5 kg / m² e o IMC ≥ 18,5 kg / m² em pacientes com cística com VEF1 <30%

RESUMO

Introdução: Uma proporção significativa de portadores de fibrose cística (FC) com doença pulmonar avançada chegará a idade adulta necessitando de cuidados clínicos diferenciados. Então, seria importante um estudo mais detalhado sobre as características e os resultados deste subgrupo de pacientes. **Objetivos:** Avaliar o tempo de sobrevida de uma coorte de pacientes adultos com FC com doença pulmonar grave, e determinar a associação entre as características iniciais do paciente e o desfecho. **Métodos:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo. Registros clínicos do Programa de FC Adulto entre 2000 e 2015 foram revisados. Uma coorte de indivíduos com doença pulmonar grave definida como volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) <30% do previsto foi analisada. Os resultados de todos os pacientes, incluindo sua data de morte ou transplante, foram determinados até 1º de janeiro de 2016. Os dados clínicos foram registrados na data de entrada. **Resultados:** 39 sujeitos foram incluídos no estudo. Vinte indivíduos (51,3%) morreram, 16 indivíduos (41,0%) foram submetidos a transplante pulmonar bilateral e 3 indivíduos estavam vivos e ainda aguardando o transplante de pulmão no final do período do estudo. As seguintes variáveis foram associadas de forma significativa ao estado do caso (morte): índice de massa corporal (IMC) (HR = 0,78; IC = 0,64-0,96 e p = 0,017) e uso de terapia inalatória de tobramicina (HR = 3,82; IC = 1,38-10,6 e p = 0,010). Sobrevida mediana foi de 37 (IC = 16,4-57,6) meses. O melhor ponto de corte selecionado para o IMC foi de 18,5 kg / m². A mediana de sobrevida nos pacientes com IMC <18,5 kg / m² foi de 36 meses (IC = 18,7-53,3). **Conclusão:** A mediana de sobrevida dos portadores de FC com VEF1 <30% do previsto foi de 37 meses. Os principais fatores associados ao tempo até a morte, enquanto no estudo, foram IMC e terapia de inalação tobramicina. A sobrevida média em pacientes com IMC <18,5 kg / m² foi significativamente menor que em pacientes com IMC ≥18,5 kg / m².

Palavras-chave: Fibrose cística, Doença pulmonar avançada, Fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: A significant proportion of patients with cystic fibrosis (CF) with advanced lung disease will reach adulthood requiring appropriate clinical care. So, it would be important a more detailed study about the characteristics and outcomes about this subgroup of patients. **Objectives:** To evaluate the survival time of a cohort of adult patients with CF with severe pulmonary disease and to determine the association between the initial characteristics of the patient and the outcome. **Methods:** This was a retrospective cohort study. Clinical records of Adult CF Program between 2000 and 2015 were reviewed. A cohort of those individuals with severe lung disease defined as forced expiratory volume in the first second (FEV₁) < 30% of predicted was analyzed. The outcomes of all patients, including their date of death or transplantation, were determined till January 1st 2016. Clinical data were recorded at the entry date. **Results:** 39 subjects were included in the study. Twenty subjects (51.3%) died, 16 subjects (41.0%) underwent bilateral lung transplantation, and 3 subjects were alive and still waiting for lung transplantation at the end of the study period. The following variables were significantly associated with case status (death): body mass index (BMI) (HR=0.78, CI=0.64-0.96 and p=0.017) and use of tobramycin inhalation therapy (HR=3.82, CI=1.38-10.6 and p=0.010). Median survival was 37 (CI=16.4-57.6) months. The best cut-off point selected for BMI was 18.5 kg/m². The median survival in patients with BMI<18.5 kg/m² was 36 months (CI=18.7-53.3). **Conclusion:** the median survival of CF subjects with FEV₁<30% of predicted was 37 months. The main factors associated with time to death while in the study were BMI and tobramycin inhalation therapy. Mean survival in patients with BMI<18.5 kg/m² was significantly lower than in patients with BMI≥18.5 kg/m².

Keywords: Cystic fibrosis, Advanced lung disease, Risk factors.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, causada pela mutação do gene regulador da proteína de condutância transmembrana da FC (na sigla em inglês CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), cuja função é conjugar a proteína que regula a passagem de íons e que está localizada na superfície de células epiteliais e sanguíneas. (1)

O diagnóstico de FC baseia-se no achado de uma ou mais características clínicas, história familiar ou teste do pezinho positivo somado ao teste do suor alterado, ou ao estudo genético mostrando duas mutações conhecidas como causadoras de FC no gene CFTR. O teste do suor ainda é o exame padrão-ouro para o diagnóstico. Apesar do diagnóstico precoce oferecido na neonatologia, cerca de 10% dos pacientes permanecem sem diagnóstico após os 18 anos. (2)

A FC acomete diversos órgãos, principalmente pulmões, intestinos, pâncreas e fígado. Devido às diferenças nas mutações genéticas e fatores ambientais, o acometimento pulmonar é variável entre os pacientes. (1) A FC provoca morte prematura dos indivíduos afetados, normalmente como resultado de infecções pulmonares recorrentes com progressão para insuficiência respiratória. (3)

Devido a investimentos e pesquisa, o diagnóstico de fibrose cística vem sendo realizado de forma mais precoce, sendo demonstrado em estudos que os pacientes que iniciam tratamento e acompanhamento antes do início de doença pulmonar sintomática apresentam melhora no componente nutricional e melhor evolução da doença pulmonar que pacientes que iniciam o tratamento posteriormente. (2)

O tratamento convencional reduz a velocidade de evolução da doença pulmonar e a adesão ao tratamento é importante, porém os estudos mostram que menos da metade dos pacientes com FC aderem de forma adequada ao tratamento. Os adolescentes e adultos têm menor adesão que crianças. Em decorrência disso, ocorre progressão da doença, aumento do número das exacerbações e das internações. Dessa forma, é importante adaptar o regime de medicação para facilitar a adesão, ajustando o autogerenciamento e o uso adequado das medicações inalatórias. (4)

A infecção pela *Pseudomonas aeruginosa* é outro fator que contribui para a progressão da doença pulmonar. A infecção recente com *Pseudomonas* deve ser tratada de forma agressiva para tentar a erradicação precoce e evitar a deterioração funcional. A infecção

crônica é mais difícil de ser erradicada, situação em que a terapia deve ser direcionada para o controle de exacerbações infecciosas com antibióticos por via oral, inalatória e endovenosa. Além disso, a supressão crônica desta bactéria por meio do uso de antibióticos inalatórios, como o colistin e a tobramicina, contribui de maneira significativa para reduzir a perda funcional pulmonar. (5)

A monitorização da doença pulmonar na FC pode ser feita de acordo com vários indicadores: quadro clínico, função pulmonar (o parâmetro mais utilizado é o volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF_1), teste do exercício (o mais utilizado é o teste de caminhada de 6 minutos – TC6M), marcadores inflamatórios e índices de oxigenação (como gasometria arterial e saturação periférica de oxigênio – SPO_2). (6)

Conforme a doença pulmonar avança, o número de internações hospitalares e o risco de internação em UTI tendem a aumentar. O número e a gravidade das exacerbações se constituem em outro marcador da gravidade da doença pulmonar. (7)

Além da doença pulmonar, a gravidade da doença na FC depende do envolvimento de outros sistemas. A doença óssea, a insuficiência pancreática, o diabetes relacionado à FC, a doença hepática relacionada à FC e a desnutrição têm impacto significativo na evolução e prognóstico da doença. (8)

O transplante pulmonar deve ser considerado para pacientes com FC que apresentem sobrevida menor que 50% em 2 anos e que apresentem limitação funcional classificada pela *New York Heart Association* como classes III ou IV. Entretanto, a previsão de sobrevida usando dados objetivos é difícil, sendo que nenhum fator isolado é suficiente para prever desfecho precário em pacientes com FC. (9)

Devido à limitação dos órgãos disponibilizados para transplante, ao longo tempo de espera em lista de transplante pulmonar e à imprevisibilidade de evolução da doença pulmonar avançada, os pacientes com FC elegíveis para transplante pulmonar devem ser referenciados para um centro de transplante pulmonar em momento apropriado. O $VEF_1 < 30\%$ do previsto e/ou o rápido declínio no VEF_1 , a despeito do tratamento ótimo, desnutrição, diabetes, sexo feminino, exacerbações muito frequentes e/ou aumento na necessidade de antibioticoterapia intravenosa, hemoptise maciça que não pode ser controlada por embolização de artérias brônquicas, pneumotórax recorrente ou complicado, ou necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo são indicadores da necessidade de avaliação para transplante pulmonar. A motivação particular do indivíduo, a qualidade de vida e o ambiente social devem também ser levados em consideração. (10)

Um número significativo de pacientes com FC com doença pulmonar avançada ($VEF_1 < 30\%$ do previsto) se recusa ou não preenche critério para transplante pulmonar. Por outro lado, o sucesso do transplante pulmonar para uma variedade de doenças pulmonares avançadas desencadeou uma demanda cada vez maior para este procedimento. A demanda continua a exceder a disponibilidade de adequados doadores de órgãos, de forma que o tempo mediano de espera em lista para transplante pulmonar tem aumentado de forma expressiva. Assim, uma proporção significativa de pacientes com FC com doença pulmonar avançada ainda necessita de tratamento clínico em centros de adultos com FC. Além disto, com os avanços recentes no tratamento da FC, os pacientes com doença pulmonar avançada têm sobrevivido por mais tempo. A sobrevivência de indivíduos com doença pulmonar avançada acarreta o surgimento de novas questões e problemas potenciais que ainda não estão bem formulados. (11)

REVISÃO DA LITERATURA

Fibrose cística e a mudança na expectativa de vida

Elborn S. et al. estimaram um aumento da sobrevida na FC em torno de 36% de 1990 para os anos 2000, com a necessidade de crescimento nos serviços para atendimento da população adulta com essa doença. (12) Desde então, o prognóstico de pessoas com FC tem melhorado de forma considerável. Atualmente, em grandes centros de referência, mais da metade da população de pacientes com FC se encontra na idade adulta. (2)

Os dados do registo norte-americano de FC mostram que, hoje, a mediana de sobrevida na FC é 40,7 anos de idade. (13) Consequentemente, é previsto que, em um futuro próximo, um número crescente de adultos com FC chegue à meia-idade ou atinja uma faixa etária mais velha. (14)

O atendimento dos pacientes com FC em centros especializados tem sido considerado um fator que contribuiu para o aumento da expectativa de vida dessa população. (1) Além disto, a sistematização do tratamento para tratar as consequências da doença contribuiu de forma significativa para estes resultados. A base atual do tratamento da FC envolve a prevenção de lesões pulmonares estruturais, com o manejo nutricional, suplementação enzimática, quando necessária, prevenção de exacerbações e tratamento de comorbidades. Sendo assim, a realização deste tratamento requer assistência adequada com equipe multidisciplinar realizada em um centro de referência, além da adesão do paciente ser fundamental devido à grande complexidade da doença. (15)

Este aumento na sobrevida levou a um aumento na prevalência de doenças relacionadas com a idade e progressão da doença, alterando as necessidades de saúde desses pacientes. (16)

A doença pulmonar é o fator preditor mais importante de morte na FC e o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) é o principal parâmetro utilizado para avaliar a gravidade da doença pulmonar em indivíduos com FC. (17) Embora um declínio progressivo na função pulmonar ocorra em quase todos os pacientes com FC, a taxa de declínio é muito variável. (9)

A proporção de pacientes com 18 anos de idade e com VEF_1 igual ou superior a 70% do previsto aumentou de 34,8%, em 1987, para 71,9%, em 2013. E a proporção de pacientes

com 18 anos de idade e com VEF₁ inferior a 40% do previsto diminuiu de 31,6% para 7,2% no mesmo período de tempo. (13)

Entretanto, os desfechos da doença pulmonar variam conforme o centro de tratamento, a coorte de nascimento e a classe de mutação presente em cada caso, sendo que os indivíduos com as mutações das classes IV e V demonstram melhor função pulmonar do que aqueles com classe mutações I-III. (13)

A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é comum entre os portadores de fibrose cística. A detecção inicial é importante para a tentativa de erradicação precoce, já que a infecção crônica pode resultar em pior prognóstico e piora na qualidade de vida. A busca ativa pela bacteriologia do escarro é uma importante ferramenta no combate a esta infecção. (15)

Doença pulmonar avançada na Fibrose Cística

A espirometria é utilizada como instrumento de acompanhamento dos pacientes com FC, sendo empregada como fator de prognóstico e marcador de controle da doença. A inflamação e conseqüente destruição do parênquima pulmonar são precoces, sustentadas e graves. (1)

Apesar de apresentar um tratamento complexo que requer a assistência de outro indivíduo, a boa adesão ao tratamento é um procedimento que tem um significativo impacto na progressão da doença e na deterioração da função pulmonar. (15)

A avaliação da função pulmonar é fundamental para o acompanhamento do paciente portador de fibrose cística. Além do uso da espirometria com a avaliação e seguimento de variáveis como VEF₁, CVF e relação VEF₁/CV, a utilização do teste de caminhada de 6 minutos é uma importante ferramenta na avaliação e prognóstico dessa população, podendo ser útil para o acompanhamento da progressão clínica da doença pulmonar nesses pacientes. (18)

A baixa adesão ao uso de medicação na FC é associada ao menor controle da doença, baixo desempenho escolar e aumento de exacerbações. Na adolescência ocorrem maiores taxas de má adesão, agravando ainda mais a progressão da doença nesta faixa etária. (15)

O transplante pulmonar tem como principal objetivo proporcionar um aumento de sobrevida e melhora na qualidade de vida, sendo que esse benefício pode ser conferido a pacientes com fibrose cística avançada. A fibrose cística é a terceira indicação mais comum para o transplante pulmonar. Nesses pacientes, alguns cuidados são importantes, pois eles são

cronicamente infectados com bactérias resistentes a antibióticos, colocando riscos potenciais para pneumonias no contexto da supressão imune. (19)

Alguns organismos patogênicos aumentam o risco de desfechos ruins a curto ou longo prazo após o transplante, sem, no entanto, contraindicar o procedimento. A decisão de não listar um paciente com fibrose cística é multifatorial e deve abranger a avaliação de outras comorbidades que podem ser associadas à colonização por germe multirresistente, o qual aumenta o risco do transplante. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bactérias não fermentadoras como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans* e *Aspergillus fumigatus* não tem influência significativa no resultado de sobrevivência a curto prazo, não sendo contraindicação ao transplante. Entretanto, a infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia* acarreta um aumento de 30% a 40% nas taxas de mortalidade na FC, em especial quando a infecção é pelo subtipo *Burkholderia cepacia genomovar III*. Consequentemente, isso faz com que muitos centros se recusem a oferecer transplante para esses pacientes, apesar dos relatos de alguns transplantes bem-sucedidos nesse grupo de pacientes em alguns centros, o que torna importante seu estudo para melhorar tratamento e possível profilaxia para o procedimento. (19)

Conforme o avançar da doença, as exacerbações infecciosas se tornam mais intensas, mais refratárias aos tratamentos com antibiótico, e ocorre aumento na possibilidade de internação em unidade de terapia intensiva, bem como de utilização de ventilação invasiva e não invasiva. Os estudos demonstram alta taxa de mortalidade em pacientes que utilizaram ventilação mecânica invasiva. Entretanto, com o emprego crescente do uso de ventilação mecânica não invasiva (VMNI) na exacerbação da FC, os resultados em termos prognósticos melhoraram muito, mesmo com múltiplos episódios de exacerbações e, até mesmo, insuficiência respiratória aguda e admissões na UTI. Em paciente com doença pulmonar em estágio final pode ser instituído o uso de VMNI. Estudos demonstraram melhora na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes. (20)

A avaliação da função pulmonar ao longo do tempo para determinar a progressão da doença constitui-se no indicador mais útil. O VEF_1 é variável mais utilizada para estimativa de mortalidade (7). Em 1992, Kerem et al. relataram que $VEF_1 < 30\%$ do previsto se associou a uma taxa de mortalidade em dois anos de aproximadamente 50% (38% em homens e 56% nas mulheres). (11)

Outro estudo relatou uma associação entre a mortalidade precoce e o achado de $VEF_1 < 30\%$ do previsto e $PaCO_2$ elevada acima de 50 mmHg. (21) Milla e Warwick também constataram que a taxa de declínio do VEF_1 foi melhor preditor de mortalidade do que uma

medida isolada do VEF₁. Em um modelo de sobrevivência em cinco anos, outro estudo avaliou o impacto de diferentes variáveis sobre a sobrevivência e correlacionou-o com a variação do percentual de VEF₁ em % do previsto. (22) Sexo feminino, *diabetes mellitus*, infecção por *B. cepacia*, bem como o número de exacerbações afetaram negativamente a sobrevivência de pacientes com FC, enquanto percentagem isolada do VEF₁ em % do previsto não se constituiu em um indicador suficiente preditivo de mortalidade precoce. (23)

Dada a escassez de órgãos para transplante pulmonar e o longo tempo de espera na lista de transplante, somados à evolução imprevisível na FC da doença pulmonar em fase terminal, é preciso que os pacientes com FC sejam referenciados para um centro de transplante pulmonar em momento apropriado. VEF₁ menor que 30% do previsto e/ou um rápido declínio do VEF₁, apesar de tratamento pleno para a doença, desnutrição, *diabetes mellitus*, sexo feminino, exacerbações frequentes e/ou necessidade crescente de antibioticoterapia endovenosa, hemoptise maciça recorrente não controlada por embolização de artérias brônquicas, pneumotórax recorrente ou complicado, ou necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva, são indicadores da necessidade de avaliação para transplante pulmonar. A motivação individual do paciente, a qualidade de vida atual e o ambiente social também precisam ser levados em consideração. (24)

Foram observadas as diferenças na qualidade de vida entre pacientes com FC e aqueles com outros tipos de doença pulmonar em fase terminal durante a avaliação para o transplante de pulmão. Apesar de pacientes portadores de FC terem prejuízo significativo no desempenho físico nas atividades de recreação, nas atividades domésticas, sono e deambulação, outros índices de qualidade de vida sugeriram boa adaptação na maioria dos pacientes. (25)

Os pacientes com FC eram mais propensos a trabalhar, tinham níveis mais baixos de ansiedade e níveis mais elevados de apoio social, e usavam estratégias de enfrentamento mais funcionais do que os pacientes com outra doença pulmonar em fase terminal. Entretanto, a qualidade de vida diferia entre os pacientes com FC e aqueles com outros tipos de doença pulmonar em fase terminal; mesmo bem adaptados, esses pacientes apresentavam piora na qualidade de vida. (25)

A utilização de exames de imagem como auxiliares na avaliação de prognóstico em paciente portador de fibrose cística ainda é controversa. A utilização de tomografia de tórax demonstrou valor prognóstico significativo avaliando a gravidade das bronquiectasias periféricas. A ressonância magnética também pode servir como ferramenta na avaliação preditiva da perda de função pulmonar e pode auxiliar no acompanhamento. Não existe,

entretanto, uma padronização dos achados ou da avaliação. Portanto, sua utilização é ineficaz no momento, sendo necessários mais estudos para sua utilização. (26)

Importância dos preditores de mortalidade no atendimento dos pacientes portadores de fibrose cística

A sobrevida de pacientes portadores de FC melhorou acentuadamente. Nos pacientes com VEF₁ abaixo de 30% do previsto, foi observada considerável melhora da sobrevida mediana, que atingiu 5,3 anos. Desta forma, os clínicos ganharam subsídios para gerenciar de forma mais adequada às intervenções a serem realizadas em seus pacientes, assim como informar a familiares e pacientes sobre o prognóstico da doença. A melhora da sobrevida desses pacientes tem motivos multifatoriais, sendo a abordagem multidisciplinar provavelmente a chave na manutenção da saúde, mesmo em baixos níveis de função pulmonar. (27)

O limiar de 30% para VEF₁ não deve mais ser utilizado de forma isolada para definir o início da doença pulmonar avançada e para avaliar indicação de transplante pulmonar, já que a FC é uma doença que atinge vários órgãos. Assim, outros fatores passaram a ser considerados e estudados. (27) A tentativa do desenvolvimento de um indicador confiável é importante para o acompanhamento dos pacientes portadores de fibrose cística. A utilização de critérios de classificação de gravidade, como proposto por Liou et al. (23), pode ser um método para avaliar o prognóstico dessa população. Contudo, com o avanço do tratamento dos pacientes com novas estratégias terapêuticas disponíveis a progressão da doença pulmonar é retardada na mesma medida em que se torna mais difícil a possibilidade de criação desses critérios de avaliação. As duas mudanças mais importantes que ocorreram entre 1993 e 2003: a utilização de DNase humana recombinante e a tobramicina inalada na terapêutica desses pacientes. Além disso, nos estágios mais avançados da doença, outras abordagens terapêuticas não disponíveis anteriormente, como técnicas de ventilação não invasiva, permitiram que a sobrevida de pacientes aumentasse em relação aos anos noventa. (28)

O prognóstico de portadores de FC é multifatorial, envolvendo tipo de mutação genética, gravidade das manifestações clínicas e pulmonares, e idade de início das manifestações. (1)

A identificação da presença da mutação F508del é importante, pois tem associação com a gravidade da doença e influencia em suas manifestações clínicas. Ademais, o surgimento de medicações específicas para os portadores de algumas mutações como esta torna sua investigação não apenas importante para a avaliação de prognóstico, como para o tratamento. A identificação do F508del auxilia no aconselhamento genético dos pais, no diagnóstico e uso de novos medicamentos. (29)

A detecção da presença de bactérias notadamente conhecidas por sua correlação com a redução da função pulmonar com a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Burkholderia cepacia* é fundamental para o acompanhamento dos pacientes com FC. Assim, a investigação de outras infecções crônicas que não apresentam fortes evidências na literatura como determinantes no prognóstico podem interferir na decisão de referenciar para transplante e tratamento. Dentre elas, estão *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, algumas espécies de *Achromobacter*, *Mycobacterium* não tuberculose, e espécies de *Aspergillus*. (15)

A identificação da má adesão ao tratamento é um ponto fundamental que impacta no prognóstico e até no referenciamento para transplante pulmonar. Uma das razões para a má adesão é a falta de compreensão dos pacientes e familiares da importância do tratamento. Além disso, as nebulizações são muito demoradas, consumindo grande parte do dia do paciente, sendo cada vez mais recomendadas em pacientes com doença leve. (15)

Outro aspecto importante do tratamento na prevenção de infecções em pacientes portadores de FC é a utilização de macrolídeos que, sendo medicamentos bacteriostáticos, atuam inibindo a síntese das proteínas bacterianas, tendo efeito na redução da virulência de *Pseudomonas aeruginosa* e diminuição da mobilidade bacteriana, entre outros. A utilização de macrolídeos pode melhorar a função pulmonar, pois reduz a frequência de exacerbações infecciosas e não possui efeitos colaterais significativos. (15)

Um número significativo de pacientes com FC e doença pulmonar grave ($FEV_1 < 30\%$ do previsto) recusa ou não preenche os critérios para transplante pulmonar. Por outro lado, a melhor sobrevida após o transplante de pulmão para um grande número de doenças pulmonares em fase terminal promoveu uma crescente demanda para o procedimento. A procura continua a exceder a oferta de órgãos adequados aos doadores e a média do tempo de espera para o transplante de pulmão tem aumentado. (30)

Conseqüentemente, uma proporção significativa de pacientes com FC pulmonar avançada continua a exigir cuidados clínicos da equipe adulta FC. Além disso, com os recentes avanços no tratamento da FC, os pacientes com doença pulmonar avançada estão

vivendo mais. A sobrevivência com uma doença pulmonar avançada apresenta novas questões e problemas potenciais que ainda estão sendo formulados. Assim, seria importante um estudo mais detalhado sobre as características, necessidades clínicas e desfechos sobre este subgrupo de pacientes. (30)

JUSTIFICATIVA

A despeito de todos os avanços no tratamento, a FC ainda é uma doença invariavelmente progressiva. Assim, apesar dos esforços terapêuticos, um número substancial de pacientes vai atingir os critérios de doença avançada. A partir desta faixa de gravidade, a sobrevida mediana é muito heterogênea. Muitos fatores contribuem para esta heterogeneidade no prognóstico. Além de fatores clínicos individuais, diferentes serviços ao redor do mundo relataram diferentes medianas de sobrevida e diferentes características destes pacientes. (31)

Com a determinação do prognóstico e das características clínicas dos pacientes portadores de FC em cada centro, é possível melhorar as estratégias de referenciamento para transplante pulmonar, bem como melhorar a assistência tanto para os pacientes referenciados como para aqueles não elegíveis para este procedimento. (20)

Os parâmetros analisados nos diferentes estudos de doença pulmonar avançada se relacionam individualmente com a gravidade do quadro clínico e evoluções da doença, permitindo inferir quais esforços serão necessários no acompanhamento do paciente e quanto precoce serão as intervenções de tratamento que necessitam ser dirigidas aos pacientes. (32)

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é uma instituição de ensino terciário. O Programa para Adultos com FC do HCPA é um dos maiores no Brasil, apresentando cerca de cento e trinta pacientes. A proporção de pacientes com FC com $FEV_1 < 30\%$ foi de aproximadamente 20% nos últimos dez anos. (33)

O presente estudo foi, portanto, concebido para avaliar as características e desfechos do grupo de pacientes adultos com FC e com doença pulmonar grave, atendidos no HCPA no período de 2000 a 2016.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliar a sobrevida mediana do grupo de pacientes adultos com FC e com doença pulmonar grave, atendidos no HCPA no período de 2000 a 2016.

Objetivos secundários

Avaliar outros desfechos clínicos do grupo de pacientes adultos com FC e com doença pulmonar grave, atendidos no HCPA no período de 2000 a 2016.

Identificar as características clínicas desse grupo para relacioná-las a desfechos negativos (óbito ou transplante pulmonar) do grupo de pacientes adultos com FC e com doença pulmonar grave, atendidos no HCPA no período de 2000 a 2016.

MÉTODOS

Delineamento do estudo e população

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, em que a revisão de prontuários foi realizada para identificar os pacientes com FC diagnosticados com doença pulmonar grave, acompanhados no Programa para Adultos com FC do HCPA (Porto Alegre, Brasil). Os registros clínicos no período entre 2002 e 2012 foram revisados. O grupo de indivíduos com doença pulmonar grave definida como $VEF_1 < 30\%$ do previsto foi identificado e analisado.

O diagnóstico de FC foi considerado em pacientes com sintomas clínicos compatíveis, duas dosagens de cloretos no suor maiores ou igual a 60mmol/L e/ou duas mutações no gene CFTR. (34)

Para esta pesquisa, identificamos todos os pacientes que estavam, entre 1º de janeiro de 2002 a 1º de janeiro de 2012, com 18 anos ou mais. Para selecionar aqueles pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do previsto, foram selecionados os pacientes que tinham um $VEF_1 < 30\%$ do previsto em mais de três medidas subsequentes dentro de um ano, e que não apresentem um valor subsequente maior que 30% do previsto em mais de uma ocasião. A data em que os pacientes que preencheram esses critérios (pela primeira vez, $VEF_1 < 30\%$ do previsto), foi definida como sua “data de entrada” e foi utilizada para criar uma curva de sobrevida de vida para o grupo. (22)

Os resultados de todos os pacientes, incluindo a data da sua morte ou transplante, foram determinados até 1º de janeiro de 2016. Esta data foi definida como “o fim do período de estudo”.

Esta dissertação está de acordo com as normas do programa de pós-graduação em ciências pneumológicas, da faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Medidas de estudo e Procedimentos

Os dados sobre as seguintes variáveis foram gravados com “a data de entrada”:

- Data de entrada
- Data de nascimento
- Sexo
- Etnia

- Presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto)
- Índice de massa corporal (IMC)
- Avaliação pancreática
- Diabetes relacionada à FC (DMFC)
- Histórico de pneumotórax
- História da hemoptise
- Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS)
- Doença hepática relacionada à FC
- Transplante de fígado
- Infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*
- Infecção crônica por *Burkholderia cepacia*
- Infecção crônica por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA)
- Infecção crônica por microbactérias não tuberculosas (MNT)
- Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo Doppler
- Uso de alfa dornase inalada
- Uso de colistin inalatório
- Uso de tobramicina inalada
- Uso de azitromicina por via oral
- Paciente já listado para transplante de pulmão
- Não preencheu critérios para transplante pulmonar
- Recusa ao transplante de pulmão

Consideramos DMFC, todo paciente que apresenta aumento de glicemia de jejum acima 120mg/dl associado à alteração no teste de tolerância oral à glicose, sem melhora clínica com dieta adequada, sendo necessário de iniciação de insulino-terapia. (16) Neste estudo, a insuficiência pancreática (PI) foi definida para os pacientes com sintomas digestivos e que o uso de enzimas e melhorava os sintomas gastrointestinais. Suficiência pancreática (PS) foi definida para aqueles que não utilizavam enzimas por não apresentarem sintomas gastrointestinais. A infecção crônica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ou MRSA foi definida como a identificação em cultivo da referida bactéria em três ou mais amostras de escarros durante os 12 meses anteriores. (35)

Os parâmetros IMC, FEV₁, capacidade vital forçada (CVF), saturação periférica basal de oxigênio (SpO₂), distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e SpO₂

ao final do TC6M foram registrados anualmente desde a “data de entrada” até a morte, transplante de pulmão ou “fim do período de estudo”. FEV₁ e CVF foram expressos em porcentagem do previsto para idade, sexo e altura. (35)

Uso de ventilação não invasiva, o uso de oxigenoterapia domiciliar, número total de cursos de antibióticos intravenosos, internações hospitalares, internações em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica invasiva foram registrados anualmente desde a “data de entrada” até a morte, transplante de pulmão ou o “fim do período de estudo”.

O presente estudo foi concebido para avaliar os pacientes adultos com FC e com doença pulmonar grave, atendidos no HCPA. Os pacientes foram atendidos em um ambulatório que acontece semanalmente, realizando em média 540 atendimentos por ano, a avaliação ocorre de forma multidisciplinar, com posta por: médicos, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas. Os pacientes são encaminhados de diversos centros médicos do Rio Grande do Sul e estados próximos e são atendidos nas exacerbações no serviço de emergência deste hospital, onde são internados, caso seja indicado.

Ética

O estudo foi submetido à Comissão de Ética do HCPA. Os autores assinaram termo de confidencialidade para utilização dos dados. Número do Parecer: 2.225.040 e CAAE: 65411716.9.0000.5327.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio do SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, Illinois), registrando média \pm desvio padrão, mediana (amplitude interquartílica) ou número de casos (proporção).

A sobrevida foi determinada pelo método de Tabela de Vida. A curva de Kaplan-Meier será utilizada para demonstrar a sobrevida ao longo do tempo. Pacientes submetidos ao transplante de pulmão foram censurados no momento do seu procedimento e pacientes sobreviventes foram censurados no “fim do período de estudo”.

O método de regressão de riscos proporcionais e Cox foi utilizado para identificar fatores de risco para a morte e para determinar a associação entre as características clínicas basais e desfechos. O tempo decorrido até o óbito foi a variável principal do estudo. Foi realizada análise de risco proporcional univariada com registro do risco relativo.

Após a realização da análise univariada de Cox, todas as variáveis com valor de $p < 0,1$ foram selecionadas para a análise multivariada pela regressão de Cox pelo modelo *forward stepwise*. Um valor de $p > 0,10$ foi critério para remover a covariada do modelo.

Amostra cálculo do tamanho

Calculamos o tamanho da amostra com base no estudo de Vizza et al. (15). Neste estudo, as taxas de sobrevivência atuarial para toda a coorte foram de 59% aos 3 anos. Considerando taxas de sobrevivência de 59% a 3 anos, margem de erro = 16%, nível de confiança = 95%, 37 indivíduos seriam necessários no estudo.

REFERÊNCIAS

1. RIBEIRO, J. D. Fibrose Cística - Crianças. In: PEREIRA, C. A. de C.; HOLANDA, M. A. (Ed.). **Medicina Respiratória**, v. 1. Cidade: Editora At, 2014. p. 815-32.
2. SPOONHOWER, K. A.; DAVIS, P. B. Epidemiology of Cystic F i b r o s i s. **Clin. Chest Med.**, v. 37, n. 1, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>>.
3. SIMMONDS N. J.; CULLINAN P.; HODSON, M. E. Growing old with cystic fibrosis: The characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. **Respir. Med.**, v. 103, n. 4, p. 629-635, 2009.
4. OKUMURA M. J.; KLEINHENZ M. E.; Cystic Fibrosis Transitions of Care Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis. **Clin. Chest Med.**, v. 37, n. 1, p. 119-126, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.007>>.
5. HEWER, S. L. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis : what's new? **J. R. Soc. Med.**, v. 105, n. 2, p. 19-24, 2012.
6. TALWALKAR J. S.; MURRAY, T. S. The Approach to Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis. **Clin. Chest Med.**, v. 1, n. 37, p. 69-81, 2016.
7. MORRELL, M. R.; PILEWSKI, J. M. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. **Clin.**

- Chest Med.**, v. 37, n. 1, p. 127-138, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.008>>.
8. SOLOMON, M.; BOZIC, M.; MASCARENHAS, M. R. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. **Clin. Chest Med.**, v. 37, n. 1, p. 97-107, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.009>>.
 9. ROSENBLUTH, D. B.; WILSON, K.; FERKOL, T.; SCHUSTER, D. P. Lung Function Decline in Cystic Fibrosis Patients and Timing for Lung Transplantation Referral*. **Clin. Chest Med.**, v. 126, n. 2, p. 412-419, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.2.412>>.
 10. WEILL, D.; BENDEN, C.; CORRIS, P. A.; DARK, J. H.; DAVIS, R. D.; KESHAVJEE, S. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplant**, v. 34, n. 1, p. 1-15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>>.
 11. KEREM, E.; REISMAN, J.; COREY, M.; CANNY, G. J. L. H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, n. 18, p. 1187-1191, 1992.
 12. ELBORN, S.; BRITTON, R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. **Thorax**, n. 46, p. 881-885, 1991.
 13. CYSTIC Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2013 Annual Data Report. Cyst Fibros Found Patient Regist Annu Data Report Be-thesda, p. 1-15, 2013. Disponível em: <https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf>.
 14. HODSON, M. E.; SIMMONDS, N. J.; WARWICK, W. J.; TULLIS, E.; CASTELLANI, C.; ASSAEL, B. et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. **J. Cyst. Fibros.**, v. 7, n. 6, p. 537-542, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715831>>.
 15. VICENTE, L.; FERREIRA, R.; FERREIRA, F. D. A.; JOSÉ, F.; REIS, C.; CARLOS, M. et al. **Review Article**, n. 39, p. 495-512, 2013.
 16. DALCIN, P. D. T. R.; ABREU e SILVA, F. A. De. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. **J. Bras. Pneumol.**, v. 34, n. 2, p. 107-117, 2008.
 17. YANKASKAS, J. R.; MARSHALL, B. C.; SUFIAN, B.; SIMON, R. H.; RODMAN, D. Cystic Fibrosis Adult Care * Consensus Conference Report. **Clin. Chest Med.**, v. 125, n. 1, p. 1S-39S, 2004. Disponível em:

- <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1_suppl.1S>.
18. HEINZMANN-FILHO J. P.; PINTO, L. A.; MAROSTICA, P. J. C.; DONADIO, M. V. F. Variação na função pulmonar está associada com piores desfechos clínicos em indivíduos com fibrose cística. **J. Bras. Pneumol.**, v. 41, n. 6, p. 509-515, 2015.
 19. ORENS, J. B.; ESTENNE, M.; ARCASOY, S.; CONTE, J. V.; CORRIS, P.; EGAN, J. J. et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update. A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation, p. 745-755, 2006.
 20. EFRATI, O.; BYLIN, I.; SEGAL, E.; VILOZNI, D.; MODAN-MOSES, D.; VARDI, A. et al. Outcome of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit: Is invasive mechanical ventilation a risk factor for death in patients waiting lung transplantation? **Hear Lung J. Acute Crit. Care**, v. 39, n. 2, p. 153-159, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.06.014>>.
 21. AUGARTEN, A.; AKONS, H.; AVIRAM, M.; BENTUR, L.; BLAU, H.; PICARD, E. et al. **Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients**, p. 339-342, 2001.
 22. MILLA, C. E.; WARWICK, W. Risk of Death in Cystic Fibrosis Patients With Severely Compromised Lung Function. *Chest* [Internet]. 113(5):1230–4. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.5.1230>>.
 23. LIOU, T. G.; ADLER, F. R.; CAHILL, B. C.; STACEY, C.; HUANG, D.; HIBBS, J. R. et al. Survival Effect of Lung Transplantation Among Patients With Cystic Fibrosis. **JAMA**, v. 286, n. 21, p. 2683-2689, 2001.
 24. HIRCHE, T. O.; KNOOP, C.; HEBESTREIT, H.; SHIMMIN, D.; SOLÉ, A.; ELBORN, J. S. et al. Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis, **Pulm. Med.**, 2014.
 25. BURKER, E. J.; CARELS, R. A.; THOMPSON, L. F.; RODGERS, L. E. T. Quality of life in patients awaiting lung transplant: cystic fibrosis versus other end-stage lung diseases. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 30, n. 6, p. 453-460, 2000.
 26. SCHAEFER, J. F.; HECTOR, A.; SCHMIDT, K.; TEUFEL, M.; FLEISCHER, S.; GRAEPLER-MAINKA, U. et al. A semiquantitative MRI-Score can predict loss of lung function in patients with cystic fibrosis: Preliminary results. **Eur. Radiol.**, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-4870-4>>.
 27. GEORGE, P. M.; BANYA, W.; PAREEK, N.; BILTON, D.; CULLINAN, P.; HODSON, M. E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort

- study from 1990 to 2007. **BMJ**, v. 342, n. 12, p. d1008, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357627%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3045791>>.
28. BUZZETTI, R.; ALICANDRO, G.; MINICUCCI, L.; NOTARNICOLA, S.; FURNARI, M. L.; GIORDANO, G. et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. **J. Cyst. Fibros.**, v. 11, n. 1, p. 24-29, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.08.007>>.
 29. AUGUSTO, F.; MARSON, D. L.; BERTUZZO, C. S.; ÂNGELA, M.; OLIVEIRA, G. De.; RIBEIRO, A. F. et al. Screening for F508del as a first step in the molecular diagnosis of cystic fibrosis. **J. Bras. Pneumol.**, n. 39, p. 306-316, 2013.
 30. VIZZA, C. D.; YUSEN, R. D.; LYNCH, J. P.; FEDELE, F.; PATTERSON, G. A.; TRULOCK, E. P. Outcome of Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, n. 3, p. 819-825, 2000.
 31. RAMOS, K. J.; QUON, B. S.; HELTSHE, S. L.; MAYER-HAMBLETT, N.; LEASE, E. D.; AITKEN, M. L. et al. Heterogeneity in Survival in Adult Patients With Cystic Fibrosis With FEV1 < 30% of Predicted in the United States. **Chest**, v. 151, n. 6, p. 1320-1328, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.019>>.
 32. ALVAREZ, A. E.; HESSEL, G.; BERTUZZO, C. S. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 371-3719, 2004.
 33. DE TARSO, P.; DALCIN, R.; ZIEGLER, B.; PELLEGRINI VIANA.; AGOSTINI, G. L.; PINHATTI, M. M. et al. Fibrose Cística: Análise Da Coorte De 10 Anos De Um Programa Para Adultos. **Rev. HCPA**, v.31, n.2, p. 151-159, 2011.
 34. ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. **J Pediatr.**, v. 132, n. 4, p.589-595, 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70344-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70344-0)>.
 35. ALBERTO, C.; PEREIRA, D. C.; SATO, T. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 33, n. 4, p. 397-406, 2007.
 36. RAMOS, K. J.; SOMAYAJI, R.; LEASE, E. D.; GOSS, C. H.; AITKEN, M. L. Cystic fibrosis physicians' perspectives on the timing of referral for lung transplant evaluation: A survey of physicians in the United States. **BMC Pulm. Med.**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0367-9>>.
 37. CILENE, P.; BUENO, L.; HENRIQUE, R.; BRAGA, D. O.; CARRARO, R. M.;

- CAMPOS, S. V. et al. Lung transplantation: overall approach regarding its major aspects. **J. Bras. Pneumol.**, v. 41, n. 6, p. 547-553, 2015.
38. DESAI, S. **Clinical characteristics and predictors of reduced survival for adult-diagnosed cystic fibrosis patients – a population based study**, 2017. Dissertação (Mestrado de ciência) - The Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies (Population and Public Health), THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA.
39. RAMOS, K. J. **Heterogeneity in survival among adult cystic fibrosis patients with low lung function in the United States**, 2016. Dissertação (Mestrado de ciências) - Program Authorized to Offer Degree: Epidemiology, University of Washington.
40. SCARSINI, R.; PRIOLI, M. A.; MILANO, E. G.; CASTELLANI, C.; PESARINI, G.; ASSAEL, B. M. et al. Hemodynamic predictors of long term survival in end stage cystic fibrosis. **Int. J. Cardiol.**, n. 202, p. 221-225, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.009>>.
41. HAUSCHILD, D. B.; BARBOSA, E.; ADDISON, E.; MOREIRA, M.; LUDWIG, N. ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM FUNÇÃO PULMONAR E MORBIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: COORTE DE 36 MESES. Association of nutritional status with lung function and morbidity in children and adolescents with cystic fibrosis: a 36. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 36, n. 1, p. 1-8, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;1;00006>>.
42. BARNI, G. C.; FORTE, G. C.; FORGIARINI, L. F.; LACERDA, C.; ABRAHÃO, D. O.; TARSO, P. De et al. Fatores associados à desnutrição em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. **revista**, v. 43, n. 5, p. 337-343, 2017.
43. ATHANAZIO, R. A.; VICENTE, L.; FERREIRA, R.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.; RIEDI, C. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **J. Bras. Pneumol.**, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.
44. LEDSON, M. J.; GALLAGHER, M. J.; JACKSON, M.; HART, C. A.; WALSHAW, M. J. Outcome of Burkholderia cepacia colonisation in an adult cystic fibrosis centre. **Thorax**, v. 57, n. 1, p. 142-145, 2002.
45. NKAM, L.; LAMBERT, J.; LATOUCHE, A.; BELLIS, G.; BURGEL, P. R.; HOCINE, M. N. et al. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. **J. Cyst. Fibros**, n. 119, p. 682-689, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28330773>>.

ARTIGO EM INGLÊS

Title

Clinical characteristics and outcomes in adult cystic fibrosis patients with severe lung disease.

Authors

Guilherme Figueiredo da Silva¹, Nicholas Simmonds², Paulo de Tarso Roth Dalcin³.

Credentials and Affiliations

¹ M.D., Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

² MD, FRCP, Consultant Respiratory Physician, Honorary Clinical Senior Lecturer, Department of Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital and Imperial College; United Kingdom.

³ MD, Professor of Medicine, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA; Brazil. Honorary Clinical Fellow in the Adult CF Centre of Royal Brompton Hospital.

Corresponding address, telephone number and e-mail

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Rua Honório Silveira Dias, 1529/901, bairro São João, Porto Alegre, RS, Brazil, CEP 90.540-070.

E-mail: pdalcin@terra.com.br

Abstract

Introduction: A significant proportion of cystic fibrosis (CF) patients with advanced lung disease will still require clinical care of the adult CF team. **Objectives:** to evaluate outcome (time to death while in the study) of a cohort of adult CF patients with severe lung disease, and to determine the association among baseline patient characteristics and outcome. **Methods:** This was a retrospective cohort study. Clinical records between 2000 and 2012 were reviewed. Severe lung disease was defined as forced expiratory volume in the first second (FEV_1) < 30% of predicted. The outcomes of all patients, including their date of death or transplantation, were determined till January 1st 2016. Clinical data were recorded at the entry date. **Results:** 39 subjects were included in the study. Twenty subjects (51.3%) died, 16 subjects (41.0%) underwent bilateral lung transplantation, and 3 subjects were alive and still waiting for lung transplantation at the end of the study period. The following variables were associated with death: body mass index (BMI) (HR=0.78, 95% CI=0.64-0.96 and p=0.017) and use of tobramycin inhalation therapy (HR=3.82, 95% CI=1.38-10.6 and p=0.010). Median survival was 37 (95% CI=16.4-57.6) months. The best cut-off point for BMI was 18.5 kg/m². The median survival in patients with BMI<18.5 kg/m² was 36 months (95% CI=18.7-53.3). **Conclusion:** Median survival of CF subjects with FEV_1 <30% was 37 months. BMI and tobramycin inhalation therapy were associated with time to death while in the study. Median survival in patients with BMI<18.5 kg/m² was significantly lower than in patients with BMI≥18.5 kg/m².

Keywords: cystic fibrosis; FEV_1 ; advanced lung disease; survival.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) causes premature death, usually as a result of recurrent pulmonary infections progressing to respiratory failure (1). The prognosis of people with CF has improved considerably over the past decades so that now more than half of the patient population is in the adult age range (2). Data from a United States registry show that the mean predicted survival in CF is currently 40.7 years of age (3). Consequently, increasing numbers of CF adults reaching middle age or older are predicted for the future (4).

Lung disease is the strongest predictor of death in CF, and forced expiratory volume in one second (FEV_1) is the main parameter used to assess the severity of lung disease in subjects with CF (5). While a decline in lung function is typical of almost all patients with CF, the rate of decline is highly variable (6).

The proportion of patients 18 years old with an FEV_1 % predicted of 70% or greater (normal/mild) increased from 34.8% in 1987 to 71.9% in 2013, and the proportion of those 18 years old with an FEV_1 % predicted less than 40% (severe) decreased from 31.6% to 7.2% over the same time period. Although there is significant variation in pulmonary outcomes by centre and birth cohort in both children and adults, there is also variation based on mutation class, with class IV and V mutations demonstrating better lung function than those with class I–III mutations (3).

Transplantation should be considered for suitable patients with CF who have a 2-year predicted survival of $< 50\%$ and who have functional limitations classified as New York Heart Association Class III or IV. However, predicting survival using objective data has been difficult, with no single factor sufficiently predictive of poor survival in patients with CF (7).

Given the shortage of organs, the resulting waiting times, and the unpredictable evolution of end-stage CF, CF patients eligible for lung transplant should be referred to a transplant centre at an appropriate time. An $FEV_1 < 30\%$ of predicted values and/or a rapid decline in FEV_1 despite optimal conservative treatment, malnutrition, and diabetes, female gender, frequent exacerbations and/or an increasing need for intravenous antibiotic therapy, recurrent, massive haemoptysis, which cannot be controlled by bronchial artery embolization, relapsing or complicated pneumothorax, or the need for intensive care unit admission are all indicators that a pretransplant assessment is warranted. The patient's individual motivation, current quality of life, and social environment need to be taken into consideration as well (8).

A significant number of CF patients with severe lung disease ($FEV_1 < 30\%$ of predicted) refuse or do not meet the criteria for lung transplant. On the other hand, the success

of lung transplantation for a variety of end-stage lung diseases has fostered an increasing demand. The demand continues to exceed the supply of suitable donor organs and the median waiting time for lung transplantation has increased (9). Consequently, a significant proportion of CF patients with advanced lung disease will still require clinical care of the adult CF team. Also, with recent advances in the treatment of CF, patients with advanced pulmonary disease are living longer. Survival with advanced pulmonary disease presents new questions and potential problems which are still being formulated. So, it would be important a more detailed study about the characteristics and outcomes about this subgroup of patients.

The current study was therefore designed to evaluate outcome (time to death while in the study) of a cohort of adult CF patients with severe lung disease, seen at the Adult CF Centre of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), and to determine the association among baseline patient characteristics and outcome.

Methods

Study Design and Population

This was a retrospective cohort study in which chart review was conducted to identify patients with CF diagnosed with severe lung disease, evaluated, or monitored at the Adult CF Centre of HCPA (Porto Alegre, Brazil). Clinical records of Adult CF Program between 2002 and 2012 were reviewed. A cohort of those individuals with severe lung disease defined as $FEV_1 < 30\%$ of predicted was analysed.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is a tertiary care teaching hospital located in Porto Alegre, the capital of the state of Rio Grande do Sul, in southern Brazil. The Adult CF Centre of HCPA is one of the largest adult CF centre in Brazil. One hundred and thirty patients attend to the Adult CF Clinic of HCPA. The proportion of CF patients with $FEV_1 < 30\%$ has been approximately 20% in the last ten years.

The diagnosis of CF should be based on clinical features and a positive sweat sodium (>70 mmol/L) or chloride (>60 mmol/L) or, in cases with a borderline sweat test result, the presence of a known disease-causing mutation on each CFTR gene (10).

For this survey, we identified all patients who were, between January 1st 2002 to December 31st 2012, 18 years or older. To more specifically look at those patients with $FEV_1 < 30\%$ of predicted, we selected patients who had an $FEV_1 < 30\%$ predicted in more than

three subsequent measures within a year, and who did not have a subsequent value > 30% predicted on more than one occasion. The date at which the patients who met these criteria (for the first time, FEV₁ < 30% predicted) was defined as their "entry date" to create a life table for the group.

The outcomes of all patients, including their date of death or transplantation, were determined till January 1st 2016. This date was defined as "the end of the study period".

Study Measures and Procedures

Data on the following variables were recorded at "the entry date": entry date, date of birth, sex, ethnicity, presence of the Phe508del mutation (homozygous or heterozygous), body mass index (BMI), pancreatic status, CF related diabetes (CFRD), history of pneumothorax, history of haemoptysis, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), distal intestinal obstruction syndrome (DIOS), CF liver disease, liver transplant, chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*, chronic infection by *Burkholderia cepacia*, chronic infection by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), chronic infection by nontuberculous mycobacteria (NTM), pulmonary artery systolic pressure (PASP) estimated by Doppler echocardiography, use of inhaled dornase alfa, use of inhaled colistin, use of inhaled tobramycin, continuous use of oral azithromycin, already listed for lung transplantation, did not meet criteria for lung transplantation, refuse lung transplantation.

In this study, pancreatic insufficiency was defined as the use of enzymes and pancreatic sufficiency as no use of enzymes. Chronic infection by *P. aeruginosa*, *B. cepacia* or MRSA was defined as patients having three or more positive isolates during the previous 12 months. CFRD was identified as use of insulin.

The BMI, FEV₁, forced vital capacity (FVC), basal peripheral oxygen saturation (SpO₂), distance walked in the 6-minute walk test (6MWT) and SpO₂ at the end of the 6-MWT were recorded yearly from the "entry date" until death, lung transplant or the "end of the study period". FEV₁ and FVC were expressed as percentages of predicted normal values for age, sex and height.

The use of non-invasive ventilation, use of home oxygen therapy, total number of courses of intravenous antibiotics, hospital admissions, intensive care unit admissions and use of invasive mechanical ventilation were recorded yearly from the "entry date" until death, lung transplant or the "end of the study period".

Ethics

The study was approved by the Ethics Committee of HCPA (protocol number 18-0055). The authors signed a data use agreement, protecting the confidentiality of patient information.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, Illinois). Descriptive statistics (mean \pm SD, range, n, and proportion) was calculated for characteristics of the study sample.

Actuarial survival was determined by the Life Table method. Kaplan-Meier graphs was used to demonstrate survival over time. Patients who underwent lung transplantation were censored at the time of their operation, and patients who were alive were censored on the “the end of the study period”.

Cox proportional hazards regression methods was used to identify risk factors for death while on the study and to determine the association among baseline patient characteristics and outcomes. Time to death while in the study was the primary outcome. Univariate proportional hazards analyses were performed, and Wald chi-square p values were calculated. The likelihood ratio method was used to determine hazard ratios (HR), and the HR was used to approximate the relative risk (RR).

After all Cox univariate analyses were performed, a univariate p-value into the model. Covariates with $p < 0.1$ entered into a forward stepwise multivariate Cox regression analysis. A p value > 0.10 was the criterion to remove covariates from the model. The non-collinear covariables that reached significance ($p < 0.01$) in the univariate analysis were included in a multivariate Cox regression analysis with enter method. The most significant variable of this multivariate analysis was correlated with the outcome (death) and submitted to the ROC curve to determine the cut-off point.

Sample Size Calculation

We calculated sample size based on the study of Vizza et al. (9) In this study, the actuarial survival rates for the entire cohort were 59% at 3 year. Considering survival rates of 59% at 3-year, margin of error=16%, confidence level=95%, 37 subjects would be needed in the study.

Results

Between January 2000 to December 2015, 152 adult CF patients were evaluated, or monitored at the Adult CF Centre of HCPA. Out of them, 39 subjects were included in the study. There were 27 (69.2%) male subjects and 37 (94.9%) were Caucasian. The mean age at the entry date was 25.3 ± 8.8 years and the media age at diagnosis was 7.0 (11.8) years. The mean BMI was 18.6 ± 2.7 kg/m². The mean FVC was $40.5 \pm 10.3\%$ of predicted and the mean FEV₁ was $24.4\% \pm 3.9$ of predicted. (Table 1 and Table 2). Sixteen subjects (41.0%) were Phe508del homozygous, and 12 (30.8%) were F508del heterozygous. Twenty subjects (51.3%) died (death outcome), 16 subjects (41.0%) underwent bilateral lung transplantation (censored at the date of transplantation), and 3 subjects were alive and still waiting for lung transplantation at the end of the study period (survival outcome). Additional descriptive characteristics are provided in Tables 1, 2 and 3.

The results of univariate Cox proportional hazards regression methods for death while on the study and the association of case status (death) are shown in Table 1 for characteristics of subjects at the entry date; in Table 2 for pulmonary function tests, 6MWT distance and PASP estimated by echocardiography at the entry date; in Table 3 for therapeutic support at the entry date. The following variables were significantly associated with case status (death): BMI (HR=0.78, 95% CI=0.64-0.96 and p=0.017) and use of tobramycin inhalation therapy (HR=3.82, 95% CI=1.38-10.6 and p=0.010). In multivariate Cox regression analysis with enter method both variables were associated with case status: BMI (HR=0.82, 95% CI=0.67-0.99 and p=0.038) and use of tobramycin inhalation therapy (HR=3.37, 95% CI=1.20-9.46 and p=0.021).

In ROC curve analysis for BMI, the area under the curve was 0.27 and the best cut-off point selected was 18.5 kg/m².

Figure 1.A. show Kaplan-Meier analysis of survival effect in CF patients with FEV₁<30%. Median survival was 37 (95% CI=16.4-57.6) months and mean survival was 50.5 (95% CI=39.3-61.6) months. Figure 1.B. shows Kaplan-Meier survival functions comparing

BMI < 18.5 kg/m² and BMI ≥ 18.5 kg/m². Mean survival in patients with BMI < 18.5 kg/m² was 39.9 (95% CI = 25.8-54.0) months (median survival was 36 months, 95% CI = 18.7-53.3) and in patients with BMI ≥ 18.5 kg/m² mean survival was 65.5 (95% CI = 49.2-81.8) months (median survival not measurable), Log-rank test P = 0.028.

Discussion

In this retrospective cohort study, we demonstrated that the median survival of CF subjects with FEV₁ < 30% of predicted was 37 months (mean was 37 months). The main factors associated with time to death while in the study were BMI and tobramycin inhalation therapy. In ROC curve analysis for BMI, the best cut-off point selected was 18.5 kg/m². Mean survival in patients with BMI < 18.5 kg/m² was significantly lower (39.9 months) than in patients with BMI ≥ 18.5 kg/m² (65.5 months). At the end of the study period, 20 (51.3%) died, 16 subjects (41.0%) underwent bilateral lung transplantation, and 3 subjects were alive and still waiting for lung transplantation. There was no difference between patients with entry date in the study after 2007 from those with entry date in 2007 or before.

A measurement of lung function over time to assess disease progression has been the most useful predictor. The FEV₁ has been the most frequently used variable in assessing early mortality (5). In 1992, Kerem et al. (11) reported that FEV₁ < 30% of predicted was associated with a 2-year mortality rate of approximately 50% (38% in men and 56% in women). Milla et al. (12) analysed CF patients who reached and kept an FEV₁ < 30% predicted. The median survival was 3.9 years, with no evaluated as predictors of risk of death. By proportional hazards regression, only the rate of decline in percent of predicted FEV₁ was a significant predictor of the risk of death. Vizza et al. (9) studied a cohort of 146 patients with CF fibrosis who were listed for lung transplantation. Thirty-seven patients died while waiting, 76 underwent transplantation, and 33 were alive and still waiting. Actuarial survival rates for the entire cohort were 81% at 1 year, 67% at 2 years, and 59% at 3 years. A multivariate Cox proportional hazards model identified shorter six-minute walk distance, higher PSAP, and diabetes mellitus as significant risk factors for death on the waiting list.

Augarten et al. (13) evaluated 40 CF patients with FEV₁ less than 30% predicted. Out of them, 9 patients were transplanted. CF patients with a FEV₁ < 30% and who did not receive a lung transplant had survived longer than CF patients who did receive a lung transplant (median survival 7.33 vs. 3.49 year, 5-yr survival 73% vs. 29%). Two factors (rate of decline

in FEV₁ values and age < 15 year) were found to influence the mortality rate, while the other parameters examined did not.

Ramos et al. (14) conducted a retrospective cohort study using the CF Foundation Patient Registry from 2003 to 2013, including 3,340 adult patients with a FEV₁<30% prior to lung transplant. Median transplant-free survival was 6.6 years. There was substantial heterogeneity in survival, with some patients with CF dying soon after reaching this lung function threshold and others living for many years.

Another study reported a relationship between early mortality and FEV₁ < 30% of predicted and elevated PaCO₂ > 50 mmHg (13). In a 5-year survival model, another study evaluated the impact of different variables on survival and correlated it with a change in the FEV₁ percentage predicted. Female sex, diabetes mellitus, *B. cepacia* infection, and the number of exacerbations negatively affected the survival of patients with CF, whereas FEV₁ percentage predicted alone was not a sufficient predictor of early mortality (15).

The importance of heterogeneity of the disease and inter-population variations in determining the survival in adult CF patients in different populations was highlighted by a recent report (4). In contrast to these previous studies, in the current study we demonstrated that the median survival (37 months) was below the expected.

Prior studies evaluating survival in patients with CF have also documented increased risk of death among patients with lower BMI (11,14,16). Ramos et al. (14) observed a high mortality associated with a BMI<18 kg/m².

Inhaled tobramycin is recommended for individuals with CF, 6 years of age and older, with moderate to severe lung disease and *P. aeruginosa* persistently present in cultures of the airways.(5) Colistin is used widely in Europe to treat chronic bacterial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. In Brazil, inhaled colistin therapy is less expensive than inhaled tobramycin.(17) So, the first option to treat chronic infection with *P. aeruginosa* is colistin.

We reserve the use of inhaled tobramycin for patients with poor evolution. Consequently, patients who receive inhaled tobramycin in our service are more likely to have worse disease severity. The association of tobramycin inhalation with time to death in the present study could be interpreted as confounding by severity.(18)

The need to create criteria for evaluation and prediction of mortality in cystic fibrosis patients led to the creation of the predictive model, which evaluates the mortality of patients in 3 years, still in the process of validation with the need for future studies to validate this score. It could be a useful tool in the future for the selection of patients who need evaluation for

transplantation, demonstrating the importance of analyzing the characteristics of this population. (19)

The present study has some potential limitations. First, the investigation was done in a single centre. Second, the sample size was too small and would be associated with low statistical power. Third, the retrospective study design did not allow us to assess some potential risk factors for mortality. The information obtained retrospectively from chart review is probably not as complete and accurate as when data collection is done prospectively.

The perspective for the studies with adults with cystic fibrosis brings new horizons regarding the treatment, with the emergence of new drugs and technologies of life support, making possible the increase of this population, as well as a substantial improvement of their quality of life.

In conclusion, we demonstrated that the median survival of CF subjects with $FEV_1 < 30\%$ of predicted was 37 months. The main factors associated with time to death while in the study were BMI and tobramycin inhalation therapy. The best cut-off point selected for BMI was 18.5 kg/m^2 . Mean survival in patients with $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ was significantly lower (39.9 months) than in patients with $BMI \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ (65.5 months).

References

1. SIMMONDS N. J.; CULLINAN P.; HODSON, M. E. Growing old with cystic fibrosis: The characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. **Respir. Med.**, v. 103, n. 4, p. 629-635, 2009.
2. SPOONHOWER, K. A.; DAVIS, P. B. Epidemiology of Cystic Fibrosis. **Clin. Chest Med.**, v. 37, n. 1, p. 1-8. 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523115001367>>.
3. CYSTIC Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report, p. 1-15, 2013. Disponível em: <https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf>.
4. HODSON, M. E.; SIMMONDS, N. J.; WARWICK, W. J.; TULLIS, E.; CASTELLANI, C.; ASSAEL, B. et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. **J. Cyst. Fibros.**, v. 7, n. 6, p. 537-542, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715831>>.

5. YANKASKAS, J. R.; MARSHALL, B. C.; SUFIAN, B.; SIMON, R. H.; RODMAN, D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. **Chest**, n. 125, 2004. (1 SUPPL.)
6. ROSENBLUTH, D. B.; WILSON, K.; FERKOL, T.; SCHUSTER, D. P. Lung Function Decline in Cystic Fibrosis Patients and Timing for Lung Transplantation Referral*. **Chest**, v. 126, n. 2, p. 412-419, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.2.412>>.
7. WEILL, D.; BENDEN, C.; CORRIS, P. A.; DARK, J. H.; DAVIS, R. D.; KESHAVJEE, S. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplant**, v. 34, n. 1, p. 1-15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>>.
8. HIRCHE, T. O.; KNOOP, C.; HEBESTREIT, H.; SHIMMIN, D.; SOLÉ, A.; ELBORN, J. S. et al. Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis, **Pulm. Med.**, 2014.
9. VIZZA, C. D.; YUSEN, R. D.; LYNCH, J. P.; FEDELE, F.; PATTERSON, G. A.; TRULOCK, E. P. Outcome of Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, n. 3, p. 819-825, 2000.
10. ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. **J. Pediatr.**, v. 132, n. 4, p. 589-595, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580754>>.
11. KEREM, E.; REISMAN, J.; COREY, M.; CANNY, G. J. L. H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, n. 18, p. 1187-1191, 1992.
12. MILLA, C. E.; WARWICK, W. Risk of Death in Cystic Fibrosis Patients With Severely Compromised Lung Function *. **Chest** [Internet]. 113(5):1230-4. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.5.1230>>.
13. AUGARTEN, A.; AKONS, H.; AVIRAM, M.; BENTUR, L.; BLAU, H.; PICARD, E. et al. **Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients**, p. 339-342, 2001.
14. RAMOS, K. J.; QUON, B. S.; HELTSHE, S. L.; MAYER-HAMBLETT, N.; LEASE, E. D.; AITKEN, M. L. et al. Heterogeneity in Survival in Adult Patients With Cystic Fibrosis With FEV1 < 30% of Predicted in the United States. **Chest**, v. 151, n. 6, p. 1320-1328, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.019>>.

15. LIOU, T. G.; ADLER, F. R.; CAHILL, B. C.; STACEY, C.; HUANG, D.; HIBBS, J. R. et al. Survival Effect of Lung Transplantation Among Patients With Cystic Fibrosis. **JAMA**, v. 286, n. 21, p. 2683-2689, 2001.
16. LIOU, T. G.; ADLER, F. R.; FITZSIMMONS, S. C.; CAHILL, B. C.; HIBBS, J. R.; MARSHALL, B. C. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. **Am. J. Epidemiol.**, v. 153, n. 4, p. 345-352, 2001.
17. SMYTH, A. R.; BELL, S. C.; BOJCIN, S.; BRYON, M.; DUFF, A.; FLUME, P. et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. **J. Cyst. Fibros.** European Cystic Fibrosis Society, v. 13, n. S1, p. S23-S42, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>>.
18. CLARK, S.; COSTANTINO, T.; RUDNITSKY, G.; CAMARGO, C. A. Observational study of intravenous versus oral corticosteroids for acute asthma: An example of confounding by severity. **Acad. Emerg. Med.**, v. 12, n. 5, p. 439-445, 2005.
19. NKAM, L.; LAMBERT, J.; LATOUCHE, A.; BELLIS, G.; BURGEL, P. R.; HOCINE, M. N. et al. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. **J. Cyst. Fibros**, n. 119, p. 682-689, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28330773>>.

ANEXOS

Anexo I

Table 1 – Characteristics of the patients at the entry date and associations with case status (death)

	All	Death	Survival	Transplant	HR (95% CI)	p-values
Subjects (n)	39	20 (51.3)	3 (7.7)	16 (41.0)		
Sex, (%)					0.84 (0.30-2.35)	0.743
Female	12 (30.8)	5 (25.0)	0 (0.0)	7 (43.8)		
Male	27 (69.2)	15 (75.0)	3 (100.0)	9 (56.3)		
Age (years)	25.3±8.8	23.6±8.7	41.7±5.5	24.4±6.1	0.98 (0.92-1.04)	0.456
Ethnicity – Caucasian (yes)	37 (94.9)	19 (51.4)	3 (8.1)	15 (40.5)	0.19 (0.02-1.63)	0.129
Age at diagnosis (years)	7.0 (11.8)	4.8 (7.8)	13.0 (12.5)	7 (16.2)	0.98 (0.93-1.04)	0.560
BMI (kg/m ²), mean±SD	18.6±2.7	17.5±2.2	22.6±0.5	19.3±2.6	0.78 (0.64-0.96)	0.017
F508del mutation						
Homozygous (yes)	16 (41.0)	9 (45.0)	2 (66.7)	5 (31.3)	1.10 (0.44-2.72)	0.843
Heterozygous (yes)	12 (30.8)	6 (30.0)	1 (33.3)	5 (31.3)	1.07 (0.41-2.81)	0.886
Pancreatic insufficiency (yes)	35 (89.7)	20 (100.0)	3 (100.0)	12 (75.0)	0.04 (0.00-11.4)	0.261
CFRD (yes)	16 (41.0)	9 (45.0)	1 (33.3)	6 (37.5)	0.78 (0.31-1.94)	0.590
Any pneumothorax (yes)	8 (20.5)	6 (30.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0.48 (0.18-1.29)	0.145
Major haemoptysis >100 mL (yes)	12 (30.8)	6 (30.0)	1 (33.3)	5 (31.3)	1.44 (0.52-3.99)	0.489
Bronchial artery embolization (yes)	8 (20.5)	3 (15.0)	1 (33.3)	4 (25.0)	2.37 (0.55-10.26)	0.250
CF liver disease (yes)	18 (46.2)	12 (60.0)	1 (33.3)	5 (31.3)	0.53 (0.22-1.30)	0.164
Liver transplant (yes)	1 (2.6)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.29 (0.04-2.30)	0.241
ABPA (yes)	8 (20.5)	3 (15.0)	0 (0.0)	5 (31.3)	1.94 (0.56-6.70)	0.296
DIOS (yes)	2 (5.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1.82 (0.24-13.85)	0.561
<i>P. aeruginosa</i> (yes)	35 (89.7)	19 (95.0)	3 (100.0)	13 (81.3)	0.29 (0.04-2.21)	0.234
<i>S. aureus</i> (yes)	30 (76.9)	17 (85.0)	2 (66.7)	11 (68.8)	0.52 (0.15-1.78)	0.295
MRSA (yes)	19 (48.7)	13 (65.0)	0 (0.0)	6 (37.5)	0.54 (0.21-1.35)	0.185
<i>B. cepacia</i> (yes)	18 (46.2)	10 (50.0)	0 (0.0)	8 (50.0)	1.13 (0.45-2.83)	0.799
NTM (yes)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)		
Entry date in the study					1.11 (0.44-2.81)	0.827
≤ 2007	11 (28.2)	7 (35.0)	0 (0.0)	4 (25.0)		
>2007	28 (71.8)	13 (65.0)	3 (100.0)	12 (75.0)		

Data are presented as n (%), median ± standard deviation or median (interquartile range). Hazard ratios (HRs) were derived from Cox regression models. CI=confidence interval; BMI= body mass index; CFRD=cystic fibrosis related diabetes; ABPA= allergic bronchopulmonary aspergillosis; DIOS= distal Intestinal obstruction syndrome; MRSA= methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NTM= non-tuberculous mycobacteria.

Anexo II

Table 2 – Pulmonary function tests, 6-minute walk distance and pulmonary artery systolic pressure estimated by echocardiography at the entry date and associations with case status (death)

	All	Death	Survival	Transplant	HR (95% CI)	p-values
Subjects (n)	39	20 (51.3)	3 (7.7)	16 (41.0)		
FVC (% predicted)	40.5±10.3	42.6±12.9	35.7±4.1	38.9±8.4	1.00 (0.96-1.05)	0.837
FEV ₁ (% predicted)	24.4±3.9	24.3±4.2	23.3±4.6	24.8±3.7	0.95 (0.84-1.07)	0.362
FEV ₁ /FVC (%)	54.7±9.4	53.6±10.5	55.4±3.5	55.9±8.9	0.98 (0.93-1.04)	0.507
SpO ₂ (%)	91.6±4.3	92.7±3.3	87.3±4.5	91.2±5.1	1.03 (0.91-1.2)	0.629
6-MWT (m)	479.9±104.8	481.7±115.3	514.0±51.9	471.6±103.9	0.99 (0.99-1.00)	0.840
PASP ≥ 35 mm Hg (yes)	15 (38.5)	6 (30.0)	1 (33.3)	8 (50.0)	2.17 (0.83-5.72)	0.116

Data are presented as n (%) or median ± standard deviation. Hazard ratios (HRs) were derived from Cox regression models. CI=confidence interval; FVC=forced vital capacity; FEV₁= forced expiratory volume in the first second; SpO₂ = room air saturation of peripheral oxygen (evaluated by a non-invasive pulse oximeter); 6-MWd= 6-minute walk distance; PASP=pulmonary artery systolic pressure.

Anexo III

Table 3 – Therapeutic support at the entry date and associations with case status (death)

	All	Death	Survival	Transplant	HR (95% CI)	p-values
Subjects (n)	39	20 (51.3)	3 (7.7)	16 (41.0)		
Dornase alfa (yes)	39 (100.0)	20 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	-	-
Colistin inhalation (yes)	38 (97.4)	20 (100.0)	2 (66.7)	16 (100.0)	0.05 (0.0-472.26)	0.511
Tobramycin inhalation (yes)	19 (48.7)	15 (75.0)	1 (33.3)	3 (18.8)	3.82 (1.38-10.60)	0.010
Azithromycin (yes)	33 (84.6)	16 (80.0)	3 (100.0)	14 (87.5)	1.32 (0.44-4.01)	0.622
Oxygen therapy (yes)	19 (48.7)	10 (50.0)	3 (100.0)	6 (37.5)	0.55 (0.22-1.36)	0.191
Hospital admission in the last year (n), median (IR)	2.1 (2.0)	2.0 (2.0)	0 (0.0)	2.0 (1.0)	1.21 (0.91-1.61)	0.198
NIMV in the last year (yes)	6 (15.4)	2 (10.0)	1 (33.3)	3 (18.8)	0.73 (0.17-3.23)	0.692
ICU admission in the last year (yes)	7 (17.9)	2 (10.0)	1 (33.3)	4 (25.0)	0.75 (0.17-3.43)	0.713
Mechanical ventilation (yes)	5 (12.8)	2 (10.0)	1 (33.3)	2 (12.5)	2.33 (0.51-10.8)	0.278

Data are presented as n (%), median \pm standard deviation or median (interquartile range). Hazard ratios (HRs) were derived from Cox regression models. CI=confidence interval; NIMV=non-invasive mechanical ventilation; ICU=intensive care unit.

Anexo IV

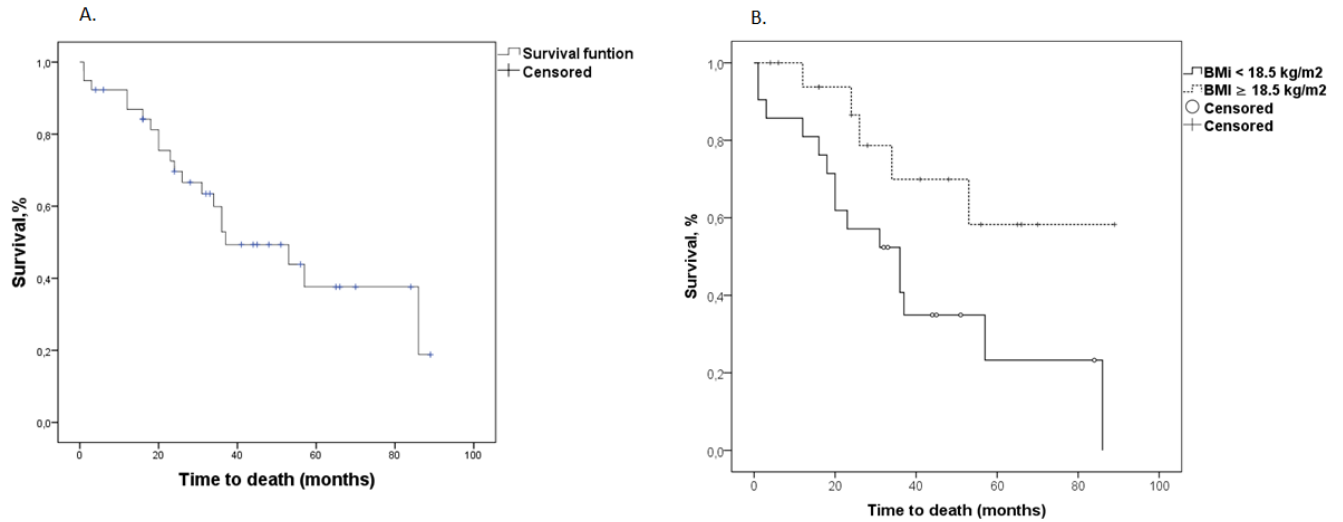


Figure 1 – A. Kaplan-Meier analysis of survival effect in cystic fibrosis patients with $FEV_1 < 30\%$. Median survival was 37 (CI=16.4-57.6) months and mean survival was 50.5 (CI=39.3-61.6) months.

B. Kaplan-Meier survival functions comparing body mass index (BMI) < 18.5 kg/m² and BMI ≥ 18.5 kg/m² in patients with cystic with $FEV_1 < 30\%$. Mean survival in patients with BMI < 18.5 kg/m² = 39.9 (CI 25.8-54.0) months (median survival=36 months, CI=18.7-53.3) and in patients with BMI ≥ 18.5 kg/m² median survival = 65.5 (CI 49.2-81.8) months (median survival not measurable), Log-rank test P = 0.028.

CONCLUSÃO

Demonstramos que a sobrevivência mediana de indivíduos com FC com VEF1 <30% do previsto foi de 37 meses. Os principais fatores associados com o tempo até a morte, enquanto no estudo, foram IMC e terapia de inalação de tobramicina. O melhor ponto de corte selecionado para IMC foi de 18,5 kg / m². A sobrevivência média em pacientes com IMC <18,5 kg / m² foi significativamente menor (39,9 meses) do que em pacientes com IMC ≥ 18,5 kg / m² (65,5 meses).

PERSPECTIVAS

A FC provoca morte prematura dos indivíduos afetados, normalmente como resultado de infecções pulmonares recorrentes com progressão para insuficiência respiratória. O prognóstico de pessoas com FC tem melhorado consideravelmente ao longo das últimas décadas. A sobrevida em indivíduos com doença avançada tem aumentado progressivamente e novos desafios para o manejo destes pacientes devem ser mais bem avaliados por estudos prospectivos e ensaios clínicos.

APÊNDICES

Apêndice 1

FICHA DE AVALIAÇÃO

1. n° _____
2. Data de entrada: ___/___/___
3. Data de nascimento: ___/___/___
4. Sexo: Masculino 1() Feminino 2()
5. Etnia: Branca 1() Não branca 2()
6. Presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto):
 Negativa 1()
 Heterozigoto 2 ()
 Homozigoto 3 ()
7. Índice de massa corporal (IMC) inicial ano 1:

<17 Muito baixo peso 1()	$17-18,5$ baixo peso 2 ()	$18,5-24,9$ peso ideal 3()
$25-29,9$ sobrepeso 4()	$30-34,9$ obesidade grau I 5()	$35-39,9$ obesidade grau II 6()
≥ 40 obesidade grau III 7()		
8. Avaliação pancreática(Utiliza enzimas pancreáticas):
 Sim 1() Não 2()
9. Diabetes relacionada à FC (DMFC):
 Sim 1() Não 2()
10. Histórico de pneumotórax:
 Sim 1() Não 2()
11. História da hemoptise:
 Sim 1() Não 2()
12. Embolização:
 Sim 1() Não 2()

13. Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA):

Sim 1() Não 2()

14. Síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS):

Sim 1() Não 2()

15. Doença hepática relacionada à FC:

Sim 1() Não 2()

16. Transplante de fígado:

Sim 1() Não 2()

17. Infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*:

Sim 1() Não 2()

18. Infecção crônica por *Burkholderia cepacia*:

Sim 1() Não 2()

19. Infecção crônica por *Staphylococcus aureus*:

Sim 1() Não 2()

20. Infecção crônica por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA):

Sim 1() Não 2()

21. Infecção crônica por microbactérias não tuberculosas (MNT):

Sim 1() Não 2()

22. Infecção crônica por microbactérias abscessus:

Sim 1() Não 2()

23. Infecção crônica por microbactérias avium:

Sim 1() Não 2()

24. Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pelo Doppler próximo da entrada: _____

mmhg

25. Uso de alfa dornase inalada:

Sim 1() Não 2()

26. Uso de colistin inalatório:

Sim 1() Não 2()

27. Uso de tobramicina inalada:

Sim 1() Não 2()

28. Uso de azitromicina por via oral:

Sim 1() Não 2()

29. Paciente já listado para transplante de pulmão:

Sim 1() Não 2()

30. Não preencheu critérios para transplante pulmonar:

Sim 1() Não 2()

31. Recusa ao transplante de pulmão:

Sim 1() Não 2()

32. Transplante de pulmão

Sim 1() Não 2()

33. Data do transplante de pulmão ___/___/___

34. Idade por ocasião do transplante de pulmão: _____ anos

35. Tempo decorrido da data de entrada até transplante de pulmão _____ meses

36. Óbito

Sim 1() Não 2()

37. Data do óbito ___/___/___

38. Idade por ocasião do óbito: _____ anos

39. Tempo decorrido da data de entrada até óbito: _____ meses

