

Parâmetros do sistema respiratório e marcadores clínicos para crianças com fibrose cística

Respiratory system parameters and clinical markers in children with cystic fibrosis

Parámetros del sistema respiratorio y marcadores clínicos para niños con fibrosis quística

Tayná Castilho¹, Renata Maba Gonçalves Wamosy², Patricia Morgana Rentz Keil³, Bruna Weber Santos⁴, Tatiana Godoy Bobbio⁵, Camila Isabel Santos Schivinski⁶

RESUMO | Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre parâmetros do sistema respiratório e marcadores clínicos em indivíduos com fibrose cística (FC), bem como comparar indivíduos com parâmetros oscilométricos alterados àqueles com valores dentro da faixa de normalidade. Trata-se de um estudo analítico transversal com crianças e adolescentes com FC. Foram coletados dados antropométricos, de gravidade da doença, colonização bacteriana, mutações genéticas e parâmetros obtidos por oscilometria de impulso (IOS) e espirometria. Foram realizadas 115 avaliações. Identificou-se correlação entre os parâmetros do sistema respiratório e a associação da resistência total das vias aéreas (R5) e da reatância a 5 Hz (X5) com mutações genéticas, percentis de IMC e gravidade da doença. Diferenças significativas foram observadas entre os grupos com X5 típico e X5 alterado ($VEF_{1\%}$ e $FEF_{25-75\%}$, $p < 0,001$) e entre os grupos com R5 típico e R5 alterado ($VEF_{1\%}$ e $FEF_{25-75\%}$, $p < 0,001$). A altura, o VEF_1 (L) e o $FEF_{25-75\%}$ (L) explicaram 69,2% das variações em X5 (kPa), enquanto a altura e o VEF_1 (L) juntos explicaram 68,2% das variações em R5. **Conclusão:** Este estudo verificou a relação entre os parâmetros espirométricos e oscilométricos, e identificou que R5 e X5 estão associados à mutação genética, ao percentil de IMC e à gravidade da doença. A espirometria de rotina e a avaliação do peso e da altura são essenciais no manejo da doença pulmonar.

Palavras-chave | Adolescente; Fibrose Cística; Marcadores Clínicos; Criança; Função Pulmonar; Mecânica Respiratória.

ABSTRACT | This study aimed to investigate the relationship between respiratory system parameters and clinical markers in individuals with cystic fibrosis (CF), as well as to compare individuals with altered oscillometric parameters to those with values within normal range. This cross-sectional analytical study involved children and adolescents with CF. Data collected included anthropometric measurements, disease severity, bacterial colonization, genetic mutations, and parameters from impulse oscillometry (IOS) and spirometry. A total of 115 evaluations were conducted. Correlation was found between respiratory system parameters and the association of total airway resistance (R5) and 5 Hz reactance (X5) with genetic mutations, BMI percentiles, and disease severity. Significant differences were observed between the TypicalX5 and AlteredX5 groups ($FEV_{1\%}$ and $FEF_{25-75\%}$, $p < 0.001$) and the TypicalR5 and AlteredR5 groups ($FEV_{1\%}$ and $FEF_{25-75\%}$, $p < 0.001$). Height, FEV_1 (L), and $FEF_{25-75\%}$ (L) explained 69.2% of variations in X5 (kPa), while height and FEV_1 (L) together explained 68.2% of variations in R5. **Conclusion:** This study verified the relationship between spirometric and oscillometric parameters, and found that R5 and X5 are linked to genetic mutation, BMI percentile, and disease severity.

Estudo desenvolvido no Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) e no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HJUG) – Florianópolis (SC), Brasil.

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil. Orcid: 0000-0001-9433-3284

²Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brasil. Orcid: 0000-0001-5772-9650

³Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil. Orcid: 0000-0002-0167-7473

⁴Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brasil. Orcid: 0000-0003-1222-5293

⁵Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil. Orcid: 0000-0002-5327-8378

⁶Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brasil. Orcid: 0000-0002-6139-9727

Endereço para correspondência: Camila Isabel Santos Schivinski – Rua Pascoal Simone, 358, Coqueiros – Florianópolis (SC), Brasil – CEP: 88080-350 – E-mail: cacaiss@yahoo.com – Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Conflito de interesses: nada a declarar – Apresentação: 6 ago. 2024 – Aceito para publicação: 19 out. 2024 – Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina [Protocolo nº 80800217.4.0000.5361]. Editor responsável: Sônia LP Pacheco de Toledo

Routine spirometry, as well as weight and height assessment, are essential in the management of lung disease.

Keywords | Adolescent; Cystic Fibrosis; Clinical Markers; Child; Pulmonary Function; Respiratory Mechanics.

RESUMEN | Este estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre los parámetros del sistema respiratorio y los marcadores clínicos en individuos con fibrosis quística (FQ), así como comparar los individuos con parámetros oscilométricos alterados con aquellos con valores dentro del rango normal. Se trata de un estudio analítico transversal realizado con niños y adolescentes con FQ. Se recogieron datos antropométricos, sobre la gravedad de la enfermedad, la colonización bacteriana, las mutaciones genéticas y los parámetros obtenidos por oscilometría de impulso (IOS) y espirometría. Se realizaron 115 evaluaciones. Se identificó una correlación entre los parámetros del sistema respiratorio y la

asociación de la resistencia total de las vías respiratorias (R5) y la reactancia a 5 Hz (X5) con mutaciones genéticas, percentiles del IMC y gravedad de la enfermedad. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos con X5 típico y X5 alterado ($VEF_{1\%}$ y $FEF_{25-75\%}$, $p < 0,001$) y entre los grupos con R5 típico y R5 alterado ($VEF_{1\%}$ y $FEF_{25-75\%}$, $p < 0,001$). La altura, el VEF_1 (L) y el $FEF_{25-75\%}$ (L) explican el 69,2% de las variaciones en X5 (kPa), mientras que la altura y el VEF_1 (L) juntos ilustran el 68,2% de las variaciones en R5. Este estudio verificó la relación entre los parámetros espirométricos y oscilométricos, e identificó que R5 y X5 están asociados con la mutación genética, con el percentil del IMC y con la gravedad de la enfermedad. La espirometría de rutina, así como la evaluación del peso y la altura, son esenciales en el tratamiento de la enfermedad pulmonar.

Palabras clave | Adolescente; Fibrosis Quística; Marcadores Clínicos; Niño; Función Pulmonar; Mecánica Respiratoria.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que afeta múltiplos órgãos¹. Dada sua natureza progressiva, o acompanhamento rigoroso das manifestações clínicas após o diagnóstico é essencial². Em indivíduos com FC, a gravidade da doença é um marcador importante, associado a diferentes classes de mutações genéticas que contribuem para a variabilidade clínica e podem acelerar o aparecimento dos sintomas^{3,4}. Da mesma forma, o estado nutricional e a colonização por patógenos estão diretamente relacionados à progressão da doença pulmonar — um marcador clínico relevante para essa população^{5,6}.

Embora a FC seja uma doença multissistêmica, o comprometimento respiratório é a principal causa de morbimortalidade nos indivíduos acometidos. Portanto, o monitoramento de diferentes parâmetros do sistema respiratório é essencial para o manejo da doença¹. Nesse sentido, recomenda-se que a avaliação da função pulmonar por meio da espirometria seja iniciada ainda na infância para indivíduos com FC. Dentre os parâmetros espirométricos, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é considerado um dos principais indicadores. O VEF_1 é empregado para monitorar o prognóstico da doença, detectar precocemente exacerbações pulmonares agudas,

orientar decisões quanto ao transplante pulmonar e avaliar a resposta ao tratamento².

Além da espirometria, o sistema de oscilometria de impulso (IOS) oferece uma avaliação complementar do sistema respiratório. Embora seja menos utilizado do que a espirometria, o IOS tem se mostrado um método relevante para a análise das propriedades mecânicas pulmonares, sendo utilizado rotineiramente em importantes centros de referência em FC⁶. No contexto da FC, o IOS tem sido cada vez mais empregado para a detecção precoce de alterações nas vias aéreas. Esse método permite discriminar as propriedades resistivas das vias aéreas proximais e distais. Trata-se de um procedimento rápido e seguro que requer apenas respiração tidal, o que facilita sua aplicação em crianças, já que não depende de manobras forçadas nem de comandos verbais vigorosos⁷.

Estudos anteriores demonstraram associação entre marcadores clínicos na FC e a redução do VEF_1 na espirometria³⁻⁵. No entanto, a relação entre esses marcadores e os parâmetros do IOS ainda é pouco explorada, apesar de o IOS ser considerado uma ferramenta complementar aos testes tradicionais de função pulmonar. Diante disso, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre os parâmetros do sistema respiratório e marcadores clínicos em indivíduos com FC, bem como comparar indivíduos com parâmetros oscilométricos alterados àqueles com valores dentro da faixa de normalidade.

METODOLOGIA

Um estudo analítico de corte transversal foi realizado no centro de referência em fibrose cística (FC) do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis, Santa Catarina. Foram incluídas avaliações dos parâmetros do sistema respiratório de crianças e adolescentes com FC, com idades entre cinco e 15 anos e diagnóstico confirmado conforme as Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística². Os participantes foram selecionados por amostragem não probabilística por conveniência. Foram consideradas as avaliações realizadas de maio de 2017 a maio de 2018. Foram excluídos da amostra indivíduos que não conseguiram realizar algum dos procedimentos de avaliação e que apresentavam exacerbação pulmonar no momento da coleta.

Foram obtidos dados antropométricos de massa corporal e altura, seguidos do cálculo do índice de massa corporal (IMC) e dos percentis de IMC⁸. A estabilidade clínica foi verificada por meio do *Cystic Fibrosis Clinical Score* (CFCS)⁹ e do *Cystic Fibrosis Foundation Score* (CFFS)¹⁰. O CFCS inclui cinco sintomas comuns e cinco achados físicos; uma pontuação final igual ou superior a 25 indica exacerbação pulmonar⁹, assim como a presença de quatro ou mais sinais e sintomas no CFFS¹⁰. A gravidade da doença foi determinada por meio do escore de Shwachman–Doershuk (SDS)¹¹, aplicado por um especialista do centro de referência. Os dados sobre colonização bacteriana e mutação genética foram obtidos dos prontuários médicos.

Para avaliação dos parâmetros do sistema respiratório, a função pulmonar foi analisada por meio de espirometria (Master Screen IOS, Jaeger®), conforme as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS)¹². A mecânica respiratória foi monitorada por meio da oscilometria de impulso (IOS) (Master Screen IOS, Jaeger®), também de acordo com as recomendações da ATS¹³. Os parâmetros espirométricos analisados foram o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}), expressos em valores absolutos e em percentuais dos valores previstos, conforme Polgar et al.¹⁴ e Knudson et al.¹⁵. Os parâmetros oscilométricos analisados foram: impedância a 5 Hz (Z5), resistência total das vias aéreas (R5), resistência central das vias aéreas (R20), reatância a 5 Hz (X5), frequência de ressonância (Fres) e área de reatância (AX), todos apresentados em valores absolutos e em percentuais dos valores previstos, de acordo com as equações de referência propostas por Assumpção et al.¹⁶ para crianças brasileiras.

Para a análise dos dados de IOS, os indivíduos foram divididos em grupos com valores típicos de X5 (TípicoX5) e R5 (TípicoR5), e em grupos com valores alterados (AlteradoX5 e AlteradoR5). Valores de X5 e R5 iguais ou superiores a 150% dos valores previstos foram considerados alterados¹⁷.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS® 20.0, com nível de significância estatística estabelecido em $p < 0,05$. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. O teste U de Mann–Whitney foi utilizado para comparar as diferenças entre os grupos TípicoX5 e AlteradoX5, bem como entre TípicoR5 e AlteradoR5. A correlação de Spearman foi aplicada para analisar associações entre o SDS, os parâmetros do sistema respiratório, idade e medidas antropométricas. Foram realizadas análises de regressão linear simples (RLS) e regressão linear múltipla (RLM) para determinar a influência das variáveis preditoras — massa corporal, altura, idade, SDS, VEF₁ e FEF_{25-75%} (valores absolutos) — sobre as variáveis dependentes R5 e X5 (também em valores absolutos). Inicialmente, identificaram-se os *outliers* nas variáveis dependentes e preditoras. Em seguida, analisou-se o ajuste das variáveis dependentes à distribuição normal, havendo a necessidade de transformação logarítmica (base 10) para R5 e transformação exponencial para X5. O coeficiente de correlação de Pearson foi aplicado entre as variáveis dependentes transformadas e as variáveis preditoras, seguido do desenvolvimento dos modelos de RLS e, posteriormente, de RLM. Utilizou-se o método *stepwise* de seleção. A probabilidade de inclusão de uma variável preditora no modelo foi $p \leq 0,05$, e a de exclusão, $p \geq 0,10$. Para avaliar o ajuste do modelo, foi realizada análise dos resíduos, que apresentou média zero e distribuição normal. O melhor modelo foi escolhido com base no coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado) e no referencial teórico adotado pelos autores.

RESULTADOS

Ao todo, foram realizadas 118 avaliações; no entanto, três foram excluídas por falta de acesso dos pesquisadores aos prontuários médicos, o que impossibilitou a coleta de dados. De acordo com os critérios de estabilidade clínica, 25 avaliações foram excluídas devido à presença de exacerbações pulmonares. Assim, este estudo incluiu 115 avaliações de crianças com FC, com média de idade de $9,84 \pm 2,80$ anos e média de IMC de $16,29 \pm 2,35$ kg/m².

Das avaliações realizadas, 54,8% foram de meninas, 75,7% de indivíduos colonizados por bactérias, 82,6% apresentavam pelo menos um alelo com a mutação $\Delta F508$, e 83,5% foram classificados como tendo gravidade de excelente a boa de acordo com o escore de Shwachman–Doerschuk (SDS). Nenhum paciente apresentou pontuação igual ou inferior a 40, considerada gravidade severa segundo o SDS.

A Tabela 1 apresenta as médias e os desvios padrão dos parâmetros de $VEF_{1\text{L}}$, $FEF_{25-75\%}$, Z5, R5, R20, X5, Fres e AX, tanto em valores absolutos quanto em percentuais dos valores previstos. Foram observadas alterações nos valores percentuais previstos de $VEF_{1\text{L}}$, $FEF_{25-75\%}$, Z5, X5 e AX. Cerca de 40% da amostra apresentou valores de $VEF_{1\text{L}}$ maiores ou iguais a 80% do previsto e, entre esses, 43% apresentaram $FEF_{25-75\%}$ abaixo de 70% do valor previsto.

Tabela 1. Estatística descritiva dos parâmetros do sistema respiratório, espirometria e oscilometria de impulso na amostra total e nos grupos TípicoX5, AlteradoX5, TípicoR5 e AlteradoR5

Parâmetro	Amostra Total (n=115)	AlteradoX5 (n=72)	TípicoX5 (n=43)	AlteradoR5 (n=19)	TípicoR5 (n=96)
Parâmetro	Média±DP				
$VEF_{1\text{L}}$ (L)	1,44±0,67	1,23±0,56	1,78±0,70	0,90±0,57	1,55±0,63
$VEF_{1\text{L}}\%$	70,90±26,85	58,80±23,66	91,16±18,40	46,06±27,81	75,81±23,88
$FEF_{25-75\%}$ (L/s)	1,34±1,09	0,97±0,69	1,96±1,34	0,60±0,50	1,49±1,12
$FEF_{25-75\%}\%$	52,45±35,14	37,77±26,60	77,02±34,18	26,21±21,63	57,64±35,05
Z5 (kPa/L/s)	0,79±0,32	0,87±0,33	0,64±0,22	1,23±0,32	0,69±0,23
Z5%	166,84±65,35	195,90±65,33	118,18±22,50	270,67±58,14	146,29±43,61
R5 (kPa/L/s)	0,72±0,29	0,78±0,30	0,61±0,22	1,10±0,31	0,64±0,21
R5%	112,23±36,30	125,89±37,26	89,34±19,32	174,21±30,76	99,95±21,94
R20 (kPa/L/s)	0,50±0,13	0,50±0,14	0,48±0,10	0,60±0,16	0,47±0,11
R20%	96,13±17,16	98,81±19,19	91,62±11,98	115,69±17,11	92,25±14,36
X5 (kPa/L/s)	-0,31±0,17	-0,37±0,17	-0,18±0,06	-0,52±0,21	-0,26±0,12
X5%	207,00±123,29	265,07±121,74	109,77±27,22	362,46±159,74	176,23±87,26
Fres (1/s)	21,46±6,62	23,73±6,15	17,65±5,60	30,16±4,84	19,73±5,47
Fres%	132,98±51,79	151,78±55,17	101,50±22,65	201,31±65,32	119,45±35,96
AX (kPa/L)	2,58±2,25	3,35±2,36	1,28±1,26	5,89±2,45	1,92±1,51
AX%	372,52±572,74	521,40±680,06	123,22±83,19	1096,33±10,55	229,26±239,1

L: litros; kPa: quilopascal; %: porcentagem dos valores previstos; $VEF_{1\text{L}}$: volume expiratório forçado no primeiro segundo; $FEF_{25-75\%}$: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada; Z5: impedância a 5 Hz; R5: resistência total das vias aéreas; R20: resistência central das vias aéreas; X5: reatância a 5 Hz; Fres: frequência de ressonância; AX: área de reatância, expressa em kPa/L.

A análise de correlação mostrou uma associação fraca entre massa corporal, altura e idade com o X5 expresso em percentual do previsto. Os valores de $VEF_{1\text{L}}$ e $FEF_{25-75\%}$ apresentaram correlações moderadas a fortes com todos os parâmetros oscilométricos expressos em percentuais dos valores previstos. A gravidade da doença, avaliada pelo SDS, apresentou correlação com todos os parâmetros oscilométricos, exceto com R20%.

O grupo TípicoX5 incluiu 43 avaliações, com média de $VEF_{1\text{L}}$ de 91,16±18,40% e $FEF_{25-75\%}$ de 77,02±34,18%. O grupo AlteradoX5 foi composto por 72 avaliações, com médias mais baixas de $VEF_{1\text{L}}$ (58,80±23,66%) e $FEF_{25-75\%}$ (37,77±26,60%) em comparação ao grupo TípicoX5 ($p<0,001$). A comparação entre os grupos também indicou diferença significativa nos escores do SDS ($p<0,001$): a média do grupo TípicoX5 foi

de $91,28 \pm 8,87$ pontos e a do grupo AlteradoX5, de $82,99 \pm 14,62$ pontos.

O grupo TípicoR5 foi composto por 96 avaliações, com média de VEF_1 de $75,81 \pm 23,88\%$ e $FEF_{25-75\%}$ de $57,64 \pm 35,05\%$. O grupo AlteradoR5 incluiu 19 avaliações, com média de VEF_1 de $46,06 \pm 27,81\%$ e $FEF_{25-75\%}$ de $26,21 \pm 21,63\%$. O grupo TípicoR5 apresentou valores superiores em comparação ao grupo AlteradoR5.

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises de regressão linear simples (RLS) e múltipla (RLM) para a variável R5. O escore SDS não apresentou correlação significativa com a variável R5 transformada, por isso não foi incluído nos modelos de regressão. A altura e o VEF_1 juntos explicaram 68,2% da variação de R5. Assim, para cada aumento de 1 cm na altura, estima-se uma redução de 0,334 kPa/L/s em R5, e para cada aumento de 1 L em VEF_1 , espera-se uma redução de 0,154 kPa/L/s em R5.

Tabela 2. Resultados das regressões linear simples e múltipla para R5 em valor absoluto, transformado em logaritmo

Valor de p	R²	R ajustado²		Modelo
RLS – Idade (anos)	26,2%	25,6%	<0,001	Log(R5)=0,123–0,03×Idade
RLS – Altura (cm)	39,2%	38,7%	<0,001	Log(R5)=0,708–0,64×Altura
RLS – Massa (kg)	34,9%	34,3%	<0,001	Log(R5)=0,131–0,10×Massa
RLS – FEV ₁	60,7%	60,3%	<0,001	Log(R5)=0,102–0,193×VEF ₁
RLS – FEF _{25-75%}	43,0%	42,5%	<0,001	Log(R5)=–0,042–0,100×FEF _{25-75%}
RLM*		68,2%	<0,001	Log(R5)=0,506–0,334×Altura–0,154×VEF ₁

R2: coeficiente de determinação; R2 ajustado: coeficiente de determinação ajustado; RLS: regressão linear simples; RLM: regressão linear múltipla; Log-log base 10; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; $FEF_{25-75\%}$: fluxo expiratório forçado de 25% a 75% da capacidade vital forçada. (*) $\text{Log(R5)} = a + b1 \times \text{Altura} + b2 \times VEF_1$.

A Tabela 3 mostra os resultados das análises de RLS e RLM para a variável X5. A idade não apresentou correlação significativa com a variável X5 transformada e, por isso, não foi incluída nos modelos de regressão. As variáveis preditoras — altura, VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ — explicaram juntas

69,2% da variação de X5. Assim, para cada aumento de 1 cm na altura, estima-se uma redução de 0,338 kPa/L/s em X5; para cada aumento de 1 L em VEF_1 , um aumento de 0,433 kPa/L/s em X5; e, para cada aumento de 1 L/s em $FEF_{25-75\%}$, um aumento de 0,076 kPa/L/s em X5.

Tabela 3. Resultados das regressões linear simples e múltipla para X5 em valor absoluto, transformado em exponencial

Valor de p	R ²	R ajustado ²		Modelo
RLS – Altura (cm)	5,8%	5,0%	0,009	Exp (X5)=1,644+0,346×Altura
RLS – Massa (kg)	9,1%	8,3%	0,001	Exp (X5)=1,901+0,007×Massa
RLS – SDS	14,6%	13,8%	<0,001	Exp(X5)=1,548–0,007×SDS
RLS – FEV ₁	65,2%	64,9%	<0,001	Exp(X5)=1,716+0,280×VEF ₁
RLS – FEF _{25-75%}	50,2%	49,8%	<0,001	Exp(X5)=1,918–0,151×FEF _{25-75%}
RLM*		69,2%	<0,001	Exp(X5)=2,062–0,338,Altura+0,433×VEF ₁ 0,076×FEF _{25-75%}

R2: coeficiente de determinação; R2 ajustado: coeficiente de determinação ajustado; RLS: regressão linear simples; RLM: regressão linear múltipla; Exp: exponencial; cm: centímetros; kg: quilograma; SDS: escore de Schwachman-Doershuk; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; $FEF_{25-75\%}$: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada. (*) $\text{Exp(X5)} = a + b1 \times \text{Altura} + b2 \times VEF_1 + b3 \times FEF_{25-75\%}$.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta achados sobre a relação entre marcadores clínicos e parâmetros do sistema respiratório, aspecto relevante nos estudos da fibrose cística (FC). Sua originalidade reside na apresentação de dados sobre a interação entre essas variáveis. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar uma associação entre parâmetros oscilométricos e espirométricos em indivíduos com FC.

Em relação à análise de regressão linear, as variáveis de massa corporal, idade e escore SDS não se mostraram relevantes para prever os parâmetros R5 e X5, uma vez que não foram incluídos no modelo de regressão. No entanto, altura e VEF_1 foram associados a ambos os parâmetros oscilométricos (R5 e X5), indicando que prejuízos na função espirométrica levam ao agravamento de R5 e X5. Além disso, o $FEF_{25-75\%}$ foi incluído no modelo de regressão para X5 e, como ambos os parâmetros refletem a função das pequenas vias aéreas, esse resultado sustenta o uso da oscilometria de impulso (IOS) como ferramenta complementar à espirometria na avaliação da função pulmonar^{18,19}. Essa análise ainda não havia sido realizada em outros estudos que correlacionaram IOS e espirometria, o que incentiva novas investigações e reforça a importância do monitoramento rotineiro da função pulmonar por meio da espirometria e, com base nesses achados, da interpretação das possíveis repercussões sobre a resistência e a reatância das vias aéreas.

Alguns estudos avaliaram a correlação entre parâmetros oscilométricos e espirométricos, com resultados conflitantes^{18,20}. Moreau et al. observaram uma fraca correlação positiva entre X5 e índices espirométricos em 30 indivíduos com FC, com idades entre 4 e 19 anos²⁰. De forma semelhante, Raj et al.¹⁸ avaliaram 39 indivíduos com FC (34 crianças e 5 adultos) e não encontraram correlação significativa entre X5 e nenhum parâmetro espirométrico. Ambos os estudos apresentaram amostras pequenas e incluíram participantes com ampla faixa etária.

Na espirometria, o VEF_1 tende a se manter dentro da faixa de normalidade na maioria dos indivíduos jovens. Consequentemente, sua sensibilidade para detectar obstrução das vias aéreas em comparação com FEF_{75} e $FEF_{25-75\%}$ tem sido tema de discussão²¹. Isso se deve ao fato de que alterações no $FEF_{25-75\%}$ ocorrem de forma precoce, destacando-se como parâmetro capaz de detectar alterações mesmo em indivíduos assintomáticos²¹. Esses achados são corroborados por König et al.,²² que analisaram 3.169 espirometrias de indivíduos com FC.

Os autores observaram que, entre os testes com VEF_1 acima de 80% do previsto, cerca de 58% apresentaram alterações no FEF_{75} , 31% no $FEF_{25-75\%}$ e 72% na razão VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF). Reforçando os achados de König et al.,²² este estudo mostrou que, entre os indivíduos com VEF_1 acima de 80% do previsto, 43% apresentaram $FEF_{25-75\%}$ abaixo de 70% do previsto, indicando comprometimento evidente das pequenas vias aéreas. Embora classificados como de baixa gravidade segundo o SDS, a alteração no $FEF_{25-75\%}$, combinada com valores elevados de X5 na maioria das crianças, reforça o comprometimento precoce das vias aéreas periféricas.

A FC é caracterizada pelo acometimento precoce das pequenas vias aéreas, o que leva ao aumento da tensão superficial, alteração da espessura da parede brônquica e redução do tônus da musculatura lisa, entre outras alterações²³. O X5 reflete o recuo elástico pulmonar e é alterado em doenças obstrutivas e das vias aéreas periféricas, como a FC^{19,24}. Outro parâmetro indicativo de comprometimento das vias aéreas periféricas é a resistência a 5 Hz (R5), que representa a resistência total das vias aéreas. Sakarya et al.¹⁹ observaram aumento dos valores de R5 e R20 em indivíduos com FC em comparação com indivíduos saudáveis, sendo o aumento mais evidente em R5 do que em R20. Segundo os autores, esse achado demonstra obstrução das vias aéreas periféricas na FC, e não das vias aéreas centrais (R20). Esse achado também foi verificado neste estudo, no qual os valores de R5 foram numericamente superiores aos de R20, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. No entanto, um achado relevante desta investigação, não abordado por Sakarya et al.,¹⁹ foi o parâmetro X5, cujo comprometimento permitiu o desenvolvimento de uma equação incluindo variáveis antropométricas e espirométricas, assim como ocorreu com o R5.

Ao comparar os grupos TípicoR5 e AlteradoR5, observaram-se diferenças nos valores de VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$, sendo que o segundo grupo apresentou resultados espirométricos mais baixos. Padrão semelhante foi observado no grupo AlteradoX5. Isso sugere que indivíduos com valores espirométricos mais baixos apresentam alterações na mecânica respiratória, reforçando o potencial da IOS como instrumento sensível para detectar prejuízos na mecânica respiratória na FC e apoiando seu uso como complemento à espirometria¹⁸. Entretanto, uma limitação deste estudo foi o tamanho desigual das amostras dos subgrupos (AlteradoR5=19; TípicoR5=96), o que indica a necessidade de mais investigações. Embora este estudo tenha oferecido contribuições relevantes sobre a relação

entre os parâmetros do sistema respiratório e marcadores clínicos em crianças com FC, seu delineamento retrospectivo deve ser reconhecido como uma limitação, sendo necessário considerá-lo ao interpretar os resultados e suas implicações.

Apesar disso, os valores de X5 e R5 (expressos em porcentagem dos valores previstos) mostraram associação com percentil de IMC, mutação genética e SDS, o que contribui para que as equipes de saúde compreendam a interação entre marcadores clínicos e os parâmetros da IOS. Com relação a esses marcadores, destaca-se especialmente o percentil de IMC, cuja associação com R5 e X5 em porcentagem dos valores previstos revelou que todos os indivíduos com percentil de IMC comprometido apresentaram valores de X5 acima da faixa prevista. Indivíduos com comprometimento nutricional e atraso no crescimento tendem a apresentar função pulmonar reduzida, o que pode impactar negativamente os parâmetros de mecânica respiratória²⁵.

A maior gravidade e progressão da doença também estão associadas ao genótipo na FC, especialmente à mutação $\Delta F508$ ²⁶, presente na maior parte da amostra. Observou-se associação entre esse genótipo e os valores de R5 e X5 (em porcentagem do previsto), sendo que a maioria das crianças com alterações nesses parâmetros possuía ao menos um alelo $\Delta F508$. Essa mutação é a mais comum na população do sul do Brasil e é classificada como do tipo II, estando associada a um fenótipo de doença mais grave^{26,27}, o que pode explicar as alterações na mecânica respiratória, especialmente em X5.

A gravidade da doença na amostra estudada foi classificada por meio do escore de Shwachman–Doerschuk¹¹, reconhecido por se correlacionar com a função pulmonar, especialmente com o VEF_1 ²⁸. Observou-se uma relação negativa entre SDS e X5, sugerindo que indivíduos com doença menos grave tendem a apresentar menor alteração no recuo elástico pulmonar. Em relação à antropometria, os modelos de regressão para ambas as variáveis oscilométricas incluíram a altura como preditora de alterações na resistência e reatância das vias aéreas. O aumento da altura esteve associado à melhora nos valores de R5 e X5. Esse resultado era esperado, uma vez que crianças mais velhas tendem a apresentar maiores volumes pulmonares e menor resistência das vias aéreas²⁹. Esses achados corroboram os resultados descritos por outros autores^{16,30} e reforçam a importância da promoção do crescimento saudável em altura e peso entre crianças com FC.

CONCLUSÃO

Este estudo identificou uma relação entre os parâmetros do sistema respiratório e marcadores clínicos em crianças com fibrose cística (FC), incluindo IMC, mutação genética, colonização bacteriana e gravidade da doença. Foram encontradas associações entre parâmetros espirométricos e oscilométricos, especialmente R5 e X5, e variáveis clínicas como mutação genética, percentil de IMC e gravidade da doença. O modelo de regressão desenvolvido foi capaz de prever os valores de R5 e X5 com base em medidas espirométricas (VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$) e na altura das crianças. Esses achados reforçam a importância do monitoramento clínico na fibrose cística e a necessidade de considerar todos os fatores na avaliação dos indivíduos acometidos. A realização rotineira de espirometria, aliada à avaliação do peso e da altura, é essencial para o manejo da doença pulmonar nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care*. 2020;65(2):233-51. doi: 10.4187/respcare.06697
2. Athanzio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-45. doi: 10.1590/S1806-37562017000000065
3. Furlan LL, Marson FA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Salomão Junior JB, et al. IL8 gene as modifier of cystic fibrosis: unraveling the factors which influence clinical variability. *Hum Genet*. 2016;135(8):881-94. doi: 10.1007/s00439-016-1684-4
4. Pereira SV, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Marson FAL. Association of clinical severity of cystic fibrosis with variants in the SLC gene family (SLC6A14, SLC26A9, SLC11A1 and SLC9A3). *Gene*. 2017;629:117-26. doi: 10.1016/j.gene.2017.07.068
5. Kilinc AA, Beser OF, Ugur EP, Cokugras FC, Cokugras H. The effects of nutritional status and intervention on pulmonary functions in pediatric cystic fibrosis patients. *Pediatr Int*. 2021;63(3):316-22. doi: 10.1111/ped.14417
6. Ducati GC, Cardoso J, Ferrazean EP, Schivinski CIS. Respiratory system parameters in children with low severity cystic fibrosis: is there early involvement in relation to healthy peers? *Rev Paul Pediatr*. 2024;42:e2023030. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023030
7. Wamosy RMG, Assumpção MS, Parazzi PLF, Ribeiro JD, Roesler H, et al. Reliability of impulse oscillometry parameters in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):13715. doi: 10.1111/ijcp.13715
8. Biblioteca Virtual em Saúde. Atenção primária à saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes [cited 2018 Jun]. Available from: <http://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>

9. Kang J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther*. 1999;21(8):1343-56. doi: 10.1016/s0149-2918(99)80035-6
10. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1996;335(3):179-88. doi: 10.1056/NEJM199607183350307
11. Doeurshuk CF, Matthews LW, Tucker AS, Nudelman H, Eddy G, et al. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964;65(5):677-93. doi: 10.1016/s0022-3476(64)80152-9
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
13. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45. doi: 10.1164/rccm.200605-642ST
14. Kleinman LI. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. *Am J Dis Child*. 1971;122(1):91. doi: 10.1001/archpedi.1971.02110010127031
15. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curves. Normal standards variability and effect of age. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(5):587-600. doi: 10.1164/arrd.1976.113.5.587
16. Assumpção MS, Gonçalves RM, Martins R, Bobbio TG, Schivinski CI. Reference equations for impulse oscillometry system parameters in healthy brazilian children and adolescents. *Respir Care*. 2016;61(8):1090-9. doi: 10.4187/respcare.04226
17. Oliveira Jorge PP, Lima JHP, Chong e Silva DC, Medeiros D, Solé D, et al. Impulse oscillometry in the assessment of children's lung function. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):295-302. doi: 10.1016/j.aller.2018.03.003
18. Raj D, Sharma GK, Lodha R, Kabra SK. Correlation between impulse oscillometry and spirometry parameters in Indian patients with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2014;11(3):139-49. doi: 10.1177/1479972314539980
19. Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anik Y, Erdem E, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(11):1151-8. doi: 10.1002/ppul.23449
20. Moreau L, Crenesse D, Berthier F, Albertini M. Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):1019-23. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01246.x
21. Bakker EM, Borsboom GJ, Van Der Wiel-Kooij EC, Caudri D, Rosenfeld M, et al. Small airway involvement in cystic fibrosis lung disease: routine spirometry as an early and sensitive marker. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(11):1081-8. doi: 10.1002/ppul.22777
22. König, P, Ner Z, Acton JD, Ge B, Hewett J. Is an FEV1 of 80% predicted a normal spirometry in Cystic Fibrosis children and adults? *Clin Respir J*. 2018;12(8):2397-403. doi: 10.1111/crj.12920
23. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(4):351-62. doi: 10.1056/NEJMr1300109
24. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016;33(4):410-6. doi: 10.4103/0970-2113.184875
25. Mauch RM, Kmit AHP, Marson FAL, Levy CE, Barros-Filho AA, et al. Association of growth and nutritional parameters with pulmonary function in cystic fibrosis: a literature review. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):503-9. doi: 10.1016/j.rpped.2015.12.002
26. Kerem E, Kerem B. The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1995;1(6):450-6. doi: 10.1097/00063198-199511000-00004
27. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. doi: 10.1016/j.jcf.2007.03.006
28. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics*. 2011;66(6):979-83. doi: 10.1590/S1807-59322011000600010
29. Assumpção MS, Gonçalves ES, Oliveira MS, Ribeiro JD, Toro ADC, et al. Impulse oscillometry system and anthropometric variables of preschoolers, children and adolescents systematic review. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(2):126-35. doi: 10.2174/1573396313666170622075940
30. Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscoulet L, Martínez-Briseño D, Rodríguez-Moreno L, Cantú-González G, et al. Values of impulse oscillometry in healthy Mexican children and adolescents. *Respir Care*. 2015;60(1):119-27. doi: 10.4187/respcare.03374