



Espirometria de rotina em pacientes com fibrose cística: impacto no diagnóstico de exacerbação pulmonar e no declínio do VEF₁

Carolina Silva Barboza de Aquino¹ , Joaquim Carlos Rodrigues¹ ,
Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho^{1,2}

1. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Centro de Pesquisa Experimental, Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 11 junho 2021.

Aprovado: 26 fevereiro 2022.

Trabalho realizado no Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A doença pulmonar na fibrose cística (FC) é caracterizada por episódios recorrentes de exacerbações pulmonares (EP), com declínio agudo e em longo prazo da função pulmonar (VEF₁). O objetivo deste estudo foi determinar se a espirometria de rotina aumenta a frequência de diagnóstico de EP, beneficiando a função pulmonar em longo prazo. **Métodos:** Pacientes com FC na faixa etária de 5 a 18 anos foram acompanhados durante 1 ano, ao longo do qual foram submetidos a espirometria antes de cada consulta médica. As principais variáveis foram a frequência de diagnóstico de EP e uso de antibióticos; o uso da espirometria como critério de diagnóstico de EP (declínio do VEF₁ basal \geq 10%); e a mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto ao longo do tempo. Os dados foram comparados àqueles referentes aos 24 meses anteriores, período durante o qual a espirometria era realizada eletivamente a cada 6 meses. **Resultados:** O estudo incluiu 80 pacientes com FC. EP foram diagnosticadas em 27,5% das consultas, com média de frequência de 1,44 EP por paciente/ano em 2014 vs. 0,88 EP por paciente/ano em 2012 ($p = 0,0001$) e 1,15 EP por paciente/ano em 2013 ($p = 0,05$). O VEF₁ foi usado como recurso diagnóstico em 83,5% das EP. Em 21,9% das EP, a decisão de iniciar a antibioticoterapia baseou-se exclusivamente no declínio agudo do VEF₁. A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto foi de 85,7% durante o ano de acompanhamento, de 78,5% em 2013 e de 76,8% em 2012 ($p > 0,05$). A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto permaneceu acima de 80% durante os dois anos após o estudo. **Conclusões:** A espirometria de rotina está associada a taxas mais elevadas de diagnóstico e tratamento de EP e possivelmente tem impacto na função pulmonar em longo prazo.

Descritores: Fibrose cística; Testes de função respiratória; Infecções respiratórias; Espirometria.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade para pacientes com fibrose cística (FC), caracterizada por episódios recorrentes de piora aguda dos sintomas pulmonares, conhecidos como exacerbações pulmonares (EP).⁽¹⁻³⁾ A gravidade da doença pulmonar é avaliada pelo VEF₁, que é um preditor de mortalidade bem documentado^(4,5) e que é usado como desfecho em ensaios clínicos^(6,7) e como parâmetro para indicar e monitorar respostas terapêuticas,⁽⁸⁾ bem como para encaminhar pacientes para transplante de pulmão.⁽⁹⁾ A taxa anual de declínio do VEF₁ tem sido usada como preditor de sobrevida e é uma medida de desfecho robusta em ensaios clínicos, embora ainda seja subutilizada, em virtude da variabilidade individual do VEF₁ ao longo do tempo.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O VEF₁ também é usado rotineiramente como um dos parâmetros para o diagnóstico de EP, que se estabelece com base em características clínicas e resultados de espirometria.⁽⁶⁾ As EP têm um grande impacto na sobrevida

em longo prazo, na qualidade de vida e na deterioração da função pulmonar.⁽¹³⁾ Aproximadamente um quarto dos pacientes não recuperam sua função pulmonar basal após o tratamento com antibióticos intravenosos ou orais.^(14,15) Apesar de seu papel significativo na progressão da doença pulmonar, as EP ainda não são totalmente compreendidas, e ainda não há uma definição clara nem critérios bem estabelecidos para seu diagnóstico. Isso resulta em discrepâncias entre muitos centros de FC quanto ao tratamento das EP, o que aumenta o risco de declínio significativo da função pulmonar para os pacientes.⁽¹⁶⁾ Nos últimos anos, alguns autores têm recomendado a antibioticoterapia em casos de declínio agudo do VEF₁ (\geq 10% do VEF₁ em porcentagem do previsto na linha de base), mesmo na ausência de sinais e sintomas clínicos.^(17,18) Eles argumentam que essa abordagem está associada a uma maior probabilidade de recuperação da função pulmonar e tem benefícios em longo prazo.^(17,18)

Várias diretrizes internacionais de FC recomendam que o VEF₁ seja medido rotineiramente em todas as consultas médicas,⁽¹⁹⁻²¹⁾ mas essa prática não é

Endereço para correspondência:

Carolina Silva Barboza de Aquino. Serviço de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-8500 ou 55 71 99978-2681. E-mail: aquinocarolina04@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

universalmente adotada por diversos motivos. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, por exemplo, existem centros com recursos técnicos e financeiros limitados, o que limita a disponibilidade de testes de função pulmonar. Em nosso centro de FC, os pacientes costumam fazer consultas médicas a cada 2 meses, e a espirometria costumava ser realizada a cada 6 meses. O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto que a realização de espirometria em cada consulta tem na frequência de diagnóstico de EP e na função pulmonar em longo prazo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo no qual foram incluídos pacientes com FC na faixa etária de 5 a 18 anos, acompanhados no ambulatório de nossa instituição. O diagnóstico de FC baseou-se na triagem neonatal ou em manifestações clínicas, em conjunto com dois testes positivos de cloreto no suor (> 60 mmol/L) e/ou identificação de duas variantes patogênicas no gene *CFTR*. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE: 28176614.7.0000.0068), e os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes com mais de 7 anos de idade assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido modificado.

A partir de janeiro de 2014, todos os pacientes com FC atendidos em nosso ambulatório foram submetidos a espirometria, cujos resultados ficaram imediatamente à disposição do médico assistente durante a consulta. A espirometria foi realizada com um espirômetro Koko® previamente calibrado (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*. O VEF₁ em porcentagem do previsto foi calculado por meio da equação da *Global Lung Initiative*.⁽²²⁾ Todos os pacientes incluídos foram acompanhados durante 12 meses consecutivos a partir da data de entrada, e as consultas foram geralmente agendadas com 2-3 meses de intervalo, com consultas urgentes não agendadas quando necessário. No fim de cada consulta, o médico assistente completava um questionário sobre a realização ou não de diagnóstico de EP na ocasião, a prescrição ou não de antibioticoterapia e a contribuição ou não da espirometria pré-consulta para a decisão a respeito do tratamento. Apenas as EP diagnosticadas durante as consultas foram consideradas nas análises de frequência, mas muitos pacientes foram atendidos em consultas não agendadas. A escolha dos antibióticos foi guiada pela cultura, em conformidade com as diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da FC.⁽²¹⁾

Os dados coletados durante os 12 meses de acompanhamento foram comparados àqueles referentes aos 24 meses anteriores ao estudo, período durante o qual a espirometria era realizada em intervalos de 6 meses. Para facilitar a descrição dos desfechos, os 24 meses anteriores ao estudo foram denominados 2012 e 2013, e o ano de acompanhamento, 2014. Os dados referentes aos 24 meses anteriores ao estudo foram extraídos dos prontuários médicos dos pacientes.

Além disso, os valores de VEF₁ referentes os anos de 2015 e 2016 foram extraídos do Registro Brasileiro de FC. O registro contém o melhor VEF₁ (em L) em um determinado ano e os dados antropométricos coletados no mesmo dia, o que permite o cálculo do VEF₁ em porcentagem do previsto.

O desfecho primário foi o diagnóstico de EP, cuja definição foi nova prescrição de antibioticoterapia em virtude de piora clínica dos sintomas respiratórios. O desfecho secundário foi a utilidade dos resultados da espirometria para o diagnóstico de EP, estabelecido pelo médico assistente usando como critério o declínio do VEF₁ $\geq 10\%$ com ou sem piora dos sintomas pulmonares indicativos de EP. O desfecho terciário foi o VEF₁ em porcentagem do previsto na linha de base, cuja definição foi o melhor VEF₁ em porcentagem do previsto em um determinado ano. Os dados qualitativos estão descritos em forma de frequências absolutas e relativas (proporções), ao passo que os dados quantitativos estão resumidos em forma de médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, dependendo do padrão de distribuição de cada variável. O teste t pareado e o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon foram realizados para avaliar a contribuição da espirometria às decisões clínicas, bem como para comparar a média do VEF₁ antes e depois da intervenção. Para a análise comparativa dos dados nos três períodos, foram incluídos apenas os pacientes com dados históricos. A análise dos três períodos foi realizada em pares, com a inclusão dos IC95%. A probabilidade de erro tipo I foi fixada em $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas por meio do programa IBM SPSS, versão 19.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 80 pacientes no total. A média de idade foi de 12,1 anos (Figura 1). As características dos pacientes estão descritas na Tabela 1. Durante o acompanhamento, ocorreram 418 consultas e uma média de 5,2 consultas por paciente/ano. EP foram diagnosticadas em 27,5% das consultas (115 ocasiões), com média de frequência de 1,44 EP por paciente/ano (Figura 2). Trata-se de uma frequência significativamente maior do que a observada no ano de 2012 (0,88 EP/paciente/ano), embora tenha havido uma diferença marginal no ano de 2013 (1,15 EP/paciente/ano).

A grande maioria das EP foi tratada em âmbito ambulatorial com antibióticos orais em 85% das ocasiões e antibióticos inalatórios em 5% dos casos (com ou sem antibióticos orais). A hospitalização para tratamento com antibióticos intravenosos foi indicada em 10,4% dos casos. A função pulmonar (VEF₁) foi citada pelo médico assistente como critério de diagnóstico de EP em 83,5% dos casos. Em 21,9% dos casos que receberam diagnóstico de EP, a decisão de iniciar a antibioticoterapia foi tomada com base exclusivamente no declínio agudo do VEF₁ (Figura 3). Além disso, em aproximadamente 9% das ocasiões,

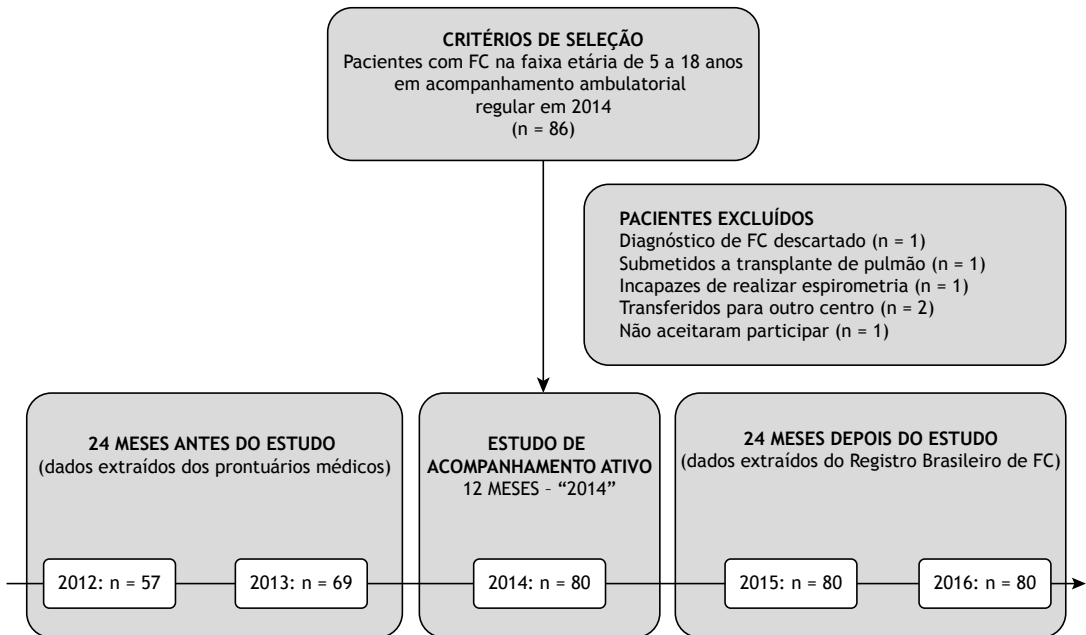


Figura 1. Desenho do estudo. O estudo terminou em outubro de 2015, quando o último paciente a ser incluído na análise completou 12 meses de acompanhamento. FC: fibrose cística.

Tabela 1. Características basais da população do estudo (N = 80).^a

Característica	Resultado
Sexo	
Feminino	31 (38,7)
Masculino	49 (61,3)
Idade, anos	12,13 ± 3,43
Idade no momento do diagnóstico, anos	2,60 ± 3,71
Genótipo	
F508del heterozigoto	30 (40,5)
F508del homozigoto	32 (43,3)
Outro	12 (16,2)
Insuficiência pancreática	80 (100)
IMC, kg/m ²	17,38 ± 3,64
Escore de Shwachman-Kulczycki	73,4 ± 14,7
Microbiologia	
<i>Staphylococcus aureus</i>	67 (84,8)
SARM	16 (20,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37 (46,8)
Uso crônico de medicamento	
Dornase alfa	71 (89,9)
Tobramicina inalatória	33 (41,8)
Solução salina hipertônica	29 (36,7)
Azitromicina	30 (39,2)
Moduladores de CFTR	0
VEF₁, % do previsto	
≥ 90 (normal)	32 (40)
70-89 (normal/leve)	21 (26,3)
40-69 (moderado)	18 (22,5)
< 40 (grave)	9 (11,2)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; e CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [(proteína) reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística]. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média ± dp.

os médicos relataram que a espirometria contribuiu para a exclusão de um episódio de EP.

A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto durante o período de acompanhamento foi de 85,7% (IIQ: 54,7-102,7). O valor foi consideravelmente maior que o dos 24 meses anteriores ao estudo [76,9% (IIQ: 57,6-95,2) em 2012 e 78,5% (IIQ: 54,0-101,2) em 2013], mas a diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 4). Quando os dados provenientes dos anos de 2015 e 2016 foram incluídos na análise, observamos um declínio linear constante de aproximadamente 2% ao ano da mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto durante o período de acompanhamento. No entanto, os valores permaneceram acima de 80% nos anos que se seguiram ao estudo (Figura 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a realização de espirometria em cada consulta tem um impacto significativo no diagnóstico de EP durante o manejo ambulatorial de pacientes com FC. A espirometria também foi associada a um aumento significativo da função pulmonar. Esses achados reforçam as recomendações de várias diretrizes de que a espirometria seja realizada em cada consulta e também indicam que reconhecer e tratar EP com mais frequência resulta em melhor função pulmonar para pacientes com FC.

Um declínio do VEF₁ ≥ 10% foi identificado em 83,5% das EP, e esse achado foi frequentemente usado para a decisão clínica de iniciar a antibioticoterapia. Assim, observou-se uma tendência para diagnosticar mais EP e, conseqüentemente, prescrever mais ciclos de antibióticos em comparação com os anos anteriores ao estudo. Embora ainda não haja uma definição clara de EP, o critério mais usado⁽⁶⁾ determina que

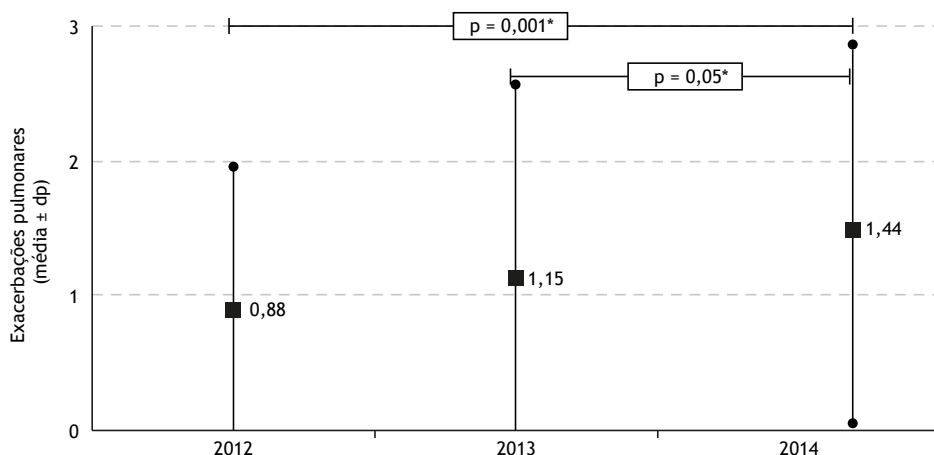


Figura 2. Frequência de exacerbações pulmonares na população do estudo (N = 80), expressa em forma de média ± dp de exacerbações pulmonares por paciente/ano durante o período de acompanhamento e os dois anos anteriores. *Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

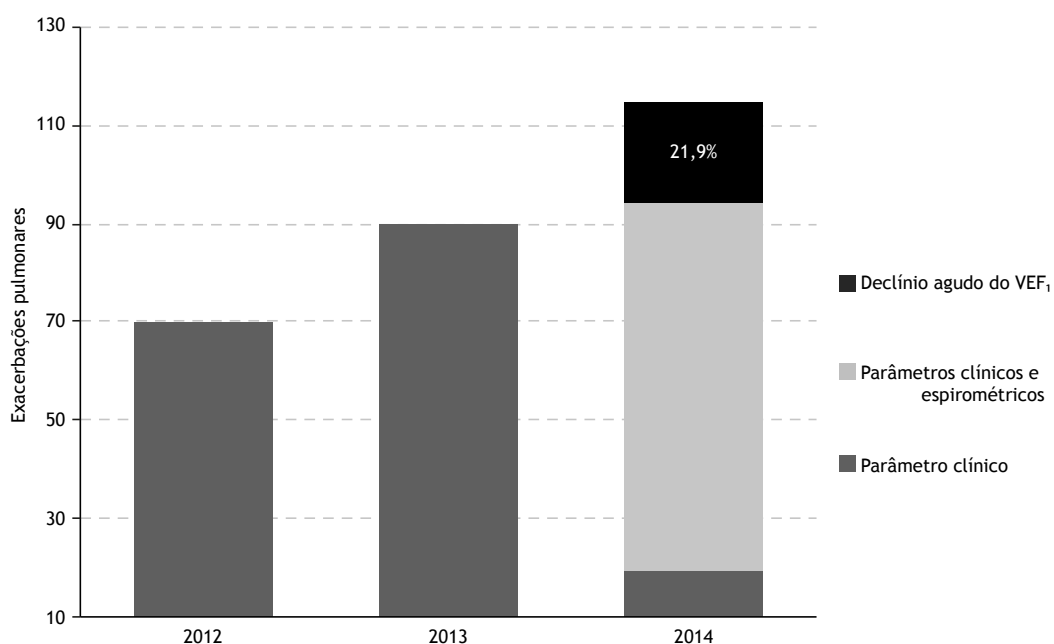


Figura 3. Frequência absoluta do diagnóstico de exacerbação pulmonar na população do estudo (N = 80) nos anos de 2012, 2013 e 2014. O ano de 2014 mostra os critérios usados para o diagnóstico de exacerbações pulmonares.

um declínio do VEF₁ basal $\geq 10\%$ esteja associado a outras 3 de 11 características clínicas para que se estabeleça o diagnóstico de EP.⁽⁶⁾ Atualmente, ainda há muita controvérsia a respeito da definição de EP.⁽¹⁶⁾ A maioria das definições geralmente envolve uma decisão médica de iniciar um novo ciclo de antibióticos, guiada pela piora da doença respiratória, evidenciada pela intensificação ou por novos sinais e sintomas pulmonares. No entanto, fica claro que as medidas de VEF₁ são muito importantes.^(16,23)

Medir o VEF₁ com frequência é vital para monitorar suas variações e avaliar a gravidade da doença pulmonar na FC. Morgan et al.⁽²⁴⁾ mostraram que a variabilidade do VEF₁ basal é um preditor de declínios subsequentes da função pulmonar em todos os estágios da doença. Os autores concluíram que a quantificação das alterações

do VEF₁ é importante para identificar pacientes com maior risco de declínio da função pulmonar.⁽²⁴⁾ Além disso, há dados que sugerem que pacientes com VEF₁ basal mais alto têm maior risco de declínio do VEF₁ ao longo do tempo,⁽¹⁷⁾ o que pode ser explicado pelo fato de que esses pacientes recebem menos intervenções terapêuticas quando apresentam declínio do VEF₁ (antibióticos e hospitalizações, por exemplo).⁽²⁵⁾ O presente estudo mostrou que 21,9% dos diagnósticos de EP foram reconhecidos exclusivamente pelo declínio agudo do VEF₁ na ausência de outros sinais e sintomas de piora da doença pulmonar.

Um aumento significativo do diagnóstico de EP foi observado no presente estudo em decorrência de medidas frequentes do VEF₁. No entanto, outros estudos mostram que os médicos não tratam todos os

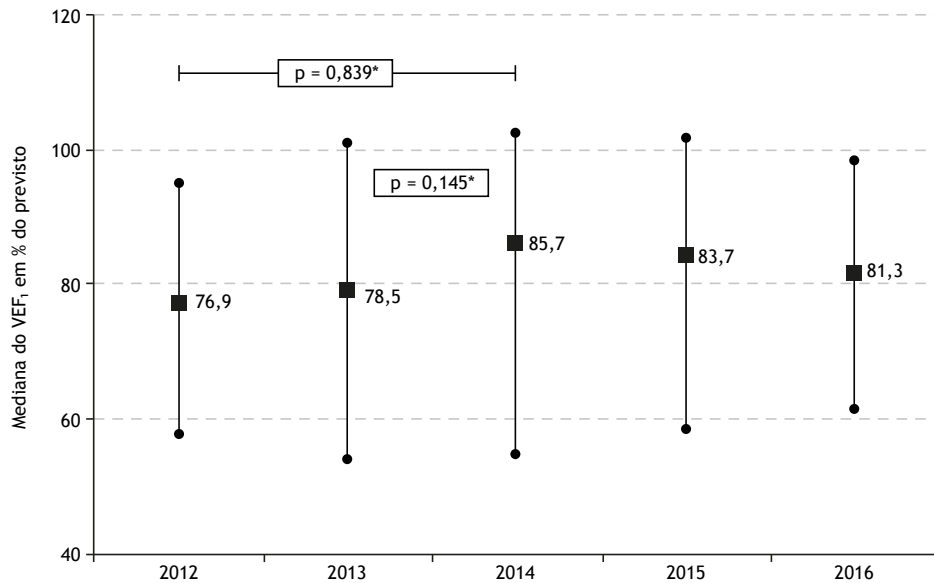


Figura 4. Mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto (IIQ) durante o estudo. Os dados referentes aos anos de 2015 e 2016 foram extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística. *Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

episódios de declínio do VEF₁, mesmo quando a queda é $\geq 10\%$.⁽²³⁾ Em uma análise retrospectiva de dados provenientes de um estudo epidemiológico sobre a FC,⁽²⁶⁾ Wagener et al.⁽²³⁾ mostraram que 29,3% dos pacientes com declínio agudo do VEF₁ $\geq 10\%$ não foram tratados com antibióticos, principalmente se não haviam sido internados para tratamento intravenoso de EP no ano anterior. Isso pode resultar em um declínio significativo da função pulmonar ao longo do tempo porque metade dos declínios funcionais observados em pacientes com FC está associada à ocorrência de EP.⁽¹⁶⁾ Uma frequência maior de EP e um intervalo menor entre elas estão associados a um maior declínio do VEF₁, principalmente se o intervalo entre as EP for menor que 6 meses.⁽¹³⁾

A maioria das EP identificadas no presente estudo teve apresentação leve a moderada caracterizada por uma proporção maior de uso de antibióticos orais (85%); apenas 10% dos pacientes necessitaram de hospitalização para tratamento com antibióticos intravenosos. Embora esses eventos aparentemente tenham tido um impacto pequeno, a maioria dos pacientes com EP tratados por via oral apresentou declínio do VEF₁. É possível que isso indique um declínio lento ou em longo prazo e uma falta de percepção. Dados recentes indicam que mesmo as EP tratadas por via oral podem ter um impacto significativo no declínio da função pulmonar, mesmo em pacientes sem declínio significativo do VEF₁ no momento do diagnóstico de EP.⁽¹⁵⁾ Ainda há controvérsias no estabelecimento do VEF₁ basal de um paciente e na definição da recuperação esperada após o tratamento de uma EP. No entanto, é razoável sugerir que é mais prejudicial deixar de diagnosticar e tratar uma EP do que tratar excessivamente os pacientes por um diagnóstico incorreto.⁽¹⁶⁾

O presente estudo tem várias limitações. O estudo não foi randomizado, e não avaliamos as variações do

VEF₁ ao longo do tempo como medida de desfecho ou outros aspectos que poderiam ter impacto no declínio da função pulmonar, tais como colonização microbológica e adesão ao tratamento. Não foram incluídos pacientes com doença pulmonar mais avançada e hospitalizações frequentes e prolongadas, porque esses pacientes tiveram poucas consultas ambulatoriais. Os dados referentes ao VEF₁ nos anos de 2015 e 2016 não foram obtidos durante consultas regulares, mas sim por meio do Registro Brasileiro de FC. Além disso, seria necessário um período maior de acompanhamento para determinar a taxa anual de declínio do VEF₁ e identificar fatores de risco adicionais. Um possível viés é uma mudança de comportamento dos médicos assistentes diante de dados de função pulmonar mais frequentes. Por outro lado, trata-se de um estudo de vida real, e os resultados foram tão impressionantes para nosso centro que a espirometria foi definitivamente incorporada à rotina de consultas ambulatoriais para pacientes com FC, fornecendo dados para estudos futuros.

A hipótese de que o diagnóstico mais precoce e o tratamento mais frequente de EP estão associados à melhora da função pulmonar em pacientes com FC parece ser muito provável. A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto aumentou de 78,5% para 85,7% durante o período de acompanhamento. Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa, a melhora manteve-se nos anos seguintes em que se manteve o protocolo de espirometria pré-consulta, com mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto acima de 80%.

Novos dados advindos do uso de recursos tecnológicos como o monitoramento domiciliar eletrônico sugerem que medidas seriadas do VEF₁ podem melhorar a capacidade de detectar uma EP em casa, com alta sensibilidade e especificidade.⁽²⁷⁾ Além disso, em um estudo recente, Schechter et al. relataram os resultados

promissores de uma abordagem padronizada para reconhecer e tratar EP o mais cedo possível.⁽²⁸⁾ A abordagem enfatizou medidas frequentes do VEF₁, sendo muito sensível e consistente no que tange à intervenção, que é desencadeada por alterações pequenas (de 5%) do VEF₁ em porcentagem do previsto. Os autores relataram uma melhora significativa e evidente na função pulmonar: a média do VEF₁ em porcentagem do previsto aumentou de 87% para 98% em 5 anos.⁽²⁸⁾

O presente estudo demonstrou que a realização de espirometria em pacientes com FC durante as consultas de rotina resultou em um aumento significativo da frequência de diagnóstico e tratamento de EP. O impacto de uma iniciativa tão simples pode ser substancial e ainda mais relevante em países como o Brasil, com recursos reduzidos de tratamento e restrições financeiras. Mais

estudos poderiam ser úteis para identificar outros aspectos que tenham impacto na função pulmonar de pacientes com FC no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos pacientes, pais e clínicos as contribuições que deram a este estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CSBA, JCR e LVRFSF: concepção e planejamento do estudo. CSBA e LVRFSF: redação e revisão do manuscrito. LVRFSF: aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
2. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14 Suppl 1:6-9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.01.007>
3. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-216. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006512>
4. Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(4):206-214. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.03.005>
5. Schluchter MD, Konstan MW, Drumm ML, Yankaskas JR, Knowles MR. Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):780-786. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1919OC>
6. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
7. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-1756. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
8. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>
9. Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest*. 1998;113(1):217-226. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.217>
10. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(2):155-157. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043372>
11. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545-553. <https://doi.org/10.1002/ppul.21388>
12. Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV1 decline as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):332-338. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.05.004>
13. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-66. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159111>
14. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-632. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1421OC>
15. Stanojevic S, McDonald A, Waters V, MacDonald S, Horton E, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations treated with oral antibiotics on clinical outcomes in cystic fibrosis. *Thorax*. 2017;72(4):327-332. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208450>
16. Schechter MS. Reevaluating approaches to cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S3):S51-S63. <https://doi.org/10.1002/ppul.24125>
17. Morgan WJ, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, VanDevanter DR, Konstan MW, et al. Relationship of Antibiotic Treatment to Recovery after Acute FEV1 Decline in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):937-942. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-615OC>
18. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2):134-139.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.006>
19. Castellani C, Duff AJ, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Rajten F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
20. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S73-S93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001>
21. Athanazio RA, Silva Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
22. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-552. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0323OC>
23. Wagener JS, Williams MJ, Millar SJ, Morgan WJ, Pasta DJ, Konstan MW. Pulmonary exacerbations and acute declines in lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.003>
24. Morgan WJ, VanDevanter DR, Pasta DJ, Foreman AJ, Wagener JS, Konstan MW, et al. Forced Expiratory Volume in 1 Second Variability Helps Identify Patients with Cystic Fibrosis at Risk of Greater Loss of Lung Function [published correction appears in *J Pediatr*. 2018 Jun;197:322]. *J Pediatr*. 2016;169:116-21.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.042>
25. Morgan WJ, Wagener JS, Yegin A, Pasta DJ, Millar SJ, Konstan MW, et al. Probability of treatment following acute decline in lung function in children with cystic fibrosis is related to baseline pulmonary function. *J Pediatr*. 2013;163(4):1152-7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.013>
26. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28(4):231-241. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199910\)28:4<231::AID-PPUL1>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199910)28:4<231::AID-PPUL1>3.0.CO;2-2)
27. van Horck M, Winkens B, Wesseling G, van Vliet D, van de Kant K, Vaassen S, et al. Early detection of pulmonary exacerbations in children with Cystic Fibrosis by electronic home monitoring of symptoms and lung function [published correction appears in *Sci Rep*. 2018 Dec 13;8(1):17946]. *Sci Rep*. 2017;7(1):12350. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10945-3>
28. Schechter MS, Schmidt HJ, Williams R, Norton R, Taylor D, Molzhon A. Impact of a program ensuring consistent response to acute drops in lung function in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(6):769-778. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.003>