



PRICILA MARA NOVAIS DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL E ESTRUTURAL DA DOENÇA PULMONAR EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA.**

*FUNCTIONAL AND STRUCTURAL EVALUATION OF LUNG DISEASE IN
CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS*

CAMPINAS

2015

i



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

PRICILA MARA NOVAIS DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL E ESTRUTURAL DA DOENÇA PULMONAR EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

*FUNCTIONAL AND STRUCTURAL EVALUATION OF LUNG DISEASE IN
CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, na área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Thesis submitted to Medical school of University of Campinas in partial fulfillment of the requirements of the degree of Doctor of Sciences, concentration area Children and Adolescent Health.

ORIENTADOR: José Dirceu Ribeiro

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA PRICILA
MARA NOVAIS DE OLIVEIRA E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

OL4a Oliveira, Pricila Mara Novais de, 1983-
Avaliação funcional e estrutural da doença pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística / Pricila Mara Novais de Oliveira. -- Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador : José Dirceu Ribeiro .
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Espirometria. 2. Tomografia computadorizada. 3. Capnografia. 4. Pediatria. I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Functional and structural evaluation of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis

Palavras-chave em inglês:

Spirometry

Computed tomography

Capnography

Pediatric

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Paulo Augusto Moreira Camargos

Marcus Herbert Jones

Ivete Alonso Bredda Saad

Mônica Corso Pereira

Data de defesa: 27-02-2015

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

PRICILA MARA NOVAIS DE OLIVEIRA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO



2. PROF(A). DR(A). PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS



3. PROF(A). DR(A). MARCUS HERBERT JONES



4. PROF(A).DR(A). MÔNICA CORSO PEREIRA



5. PROF(A).DR(A). IVETE ALONSO BREDDA SAAD



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 27 de fevereiro de 2015

RESUMO

Introdução: Estudos recentes indicam que a espirometria não é uma ferramenta sensível para avaliar a função pulmonar em pacientes com fibrose cística (FC). A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax é considerada o padrão ouro para avaliação do dano estrutural pulmonar nesses pacientes. Já a capnografia volumétrica (VCap) tem demonstrado ser uma ferramenta promissora na avaliação da homogeneidade da ventilação pulmonar. No nosso conhecimento, não existem estudos comparando esses exames. Por isso, o objetivo desse estudo foi avaliar e comparar os testes de VCap, espirometria e TCAR na avaliação da doença pulmonar em crianças e adolescentes com FC.

Método: Realizou-se avaliação transversal e longitudinal de pacientes com FC de ambos os sexos fora de exacerbação pulmonar aguda. A VCap e espirometria foram realizadas no mesmo dia. A TCAR foi obtida na avaliação de rotina realizada por esses pacientes e as imagens foram pontuadas por 2 avaliadores através do escore de Bhalla modificado. Os resultados da VCap e espirometria foram correlacionados com o escore de TCAR. Os resultados obtidos pelo grupo de pacientes com espirometria normal e alterada foram comparados. Além disso, a progressão da doença pulmonar foi avaliada e comparada através dos três exames realizados.

Resultados: A tese é apresentada no formato de três artigos. No capítulo 1, realizou-se uma revisão da literatura sobre VCap. No capítulo 2, realizou-se o estudo transversal de 41 pacientes com FC e idade média de 13,8 anos. O escore de TCAR médio foi 20,64 (6,5-33,5) e 14 pacientes (34,1%) tiveram espirometria normal. O índice capnográfico (KPIv) apresentou correlação com o escore de

TCAR ($r=0,52$; $p=0,001$), $VEF_1\%$ ($r=-0,70$; $p<0,001$) e $FEF_{25-75}\%$ ($r=-0,65$; $p<0,001$). Porém o $FEF_{25-75}\%$ demonstrou maior correlação com o escore de TCAR ($r= -0,65$; $p<0,001$). O KPIV e o *slope* III (SIII) da VCap foram maiores nos pacientes com espirometria alterada ($p=0,01$ e $p=0,04$, respectivamente). No capítulo 3, realizou-se o estudo longitudinal de 23 pacientes avaliados pelas ferramentas propostas. Tanto a espirometria, quanto o escore da TCAR e a VCap demonstraram piora da doença pulmonar no período estudado. A variação anual do escore de TCAR (+7,38%) foi maior do que a variação do KPIV (+0,32%), do $FEF_{25-75}\%$ (-5,71%) e do $VEF_1\%$ (4,39%). Pacientes com comprometimento leve da função pulmonar apresentaram maior declínio do VEF_1 e menor aumento da pontuação do escore de TCAR quando comparados aos moderados e graves ($p=0,02$).

Conclusão: A VCap é uma ferramenta útil na monitorização de crianças e adolescentes com FC e o KPIV correlaciona-se com o escore de TCAR e espirometria. Porém, o escore de TCAR tem melhor correlação com a espirometria do que com a VCap. Futuros estudos são necessários para avaliar a habilidade do SIII e KPIV para discriminar pacientes com espirometria normal e alterada. A espirometria, VCap e TCAR detectaram piora da doença pulmonar nos pacientes avaliados. A variação anual do escore de TCAR foi maior do que a piora da espirometria e VCap. A espirometria apresentou maior declínio nos pacientes classificados como leves, enquanto o escore de TCAR variou mais em pacientes com comprometimento moderado/grave. Nosso estudo reforça o caráter complementar das ferramentas testadas na avaliação funcional e estrutural da doença pulmonar.

Palavras-chave: capnografia, função pulmonar, inhomogeneidade da ventilação, tomografia computadorizada, pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Recent studies have indicated that spirometry is not a sensitive tool to evaluate lung disease in cystic fibrosis (CF) patients. High-resolution computed tomography (HRCT) is considered the gold standard to evaluate structural lung disease. Volumetric capnography (VCap) is a promising clinical tool used to evaluate ventilation homogeneity. In our knowledge, there is no study comparing those tools. Therefore, our study aimed to evaluate and to compare the spirometry test, with VCap, and HRCT punctuated by modified Bhalla score in children and adolescents with CF.

Methods: It were conducted a cross-sectional and a longitudinal study of CF patients from both genders out of acute pulmonary exacerbation. They performed VCap and spirometry in a single test occasion. HRCT was obtained in routine evaluation and images were punctuated by 2 observers with modified Bhalla score. VCap and spirometry results were correlated with HRCT scores. Patients' groups with normal and abnormal spirometry were compared. Besides, the progression of lung disease was assessed and compared between those three exams.

Results: The thesis is presented in three papers format. In chapter 1, we presented a review of VCap. In chapter 2, we presented the cross-sectional study with 41 CF patients with mean age of 13.8 years. HRCT score mean was 20.64 (6.5-33.5) and 14 patients (34.1%) had normal spirometry values. Capnographic index (KPIv) was correlated with the HRCT score ($r=0.52$; $p=0.001$), $FEV_1\%$ ($r=-0.70$; $p<0.001$), and $FEF_{25-75}\%$ ($r=-0.65$; $p<0.001$). Although, $FEF_{25-75}\%$ showed stronger correlation with the HRCT score ($r= -0.65$; $p<0.001$). KPIv and slope III (SIII) from VCap were higher in patients with abnormal than normal spirometry

($p=0.01$ and $p=0.04$ respectively). In chapter 3, we presented the longitudinal study of 23 patients tested with all tests proposed. Spirometry, HRCT score, and VCap demonstrated deterioration of lung disease during the period studied. The annual variation rate of HRCT score (+7.38%) was higher than KPIv (+0.32%), $FEF_{25-75}\%$ (-5.71%), and $FEV_1\%$ (4.39%). Patients with mild lung function had higher decline of $FEV_1\%$ and less improvement in HRCT score when compared to patients with moderate and severe lung disease ($p=0.02$).

Conclusions: VCap is a useful tool in monitoring lung disease in children and adolescents with CF. KPIv from VCap correlates with HRCT score and spirometry. Still, the HRCT score correlates better with spirometry than with VCap. Further studies are needed to assess the ability of SIII and KPIv to discriminate between patients with normal and abnormal spirometry. Spirometry, VCap and HRCT were able to detect deterioration in lung disease. The annual variation rate of HRCT score were higher than functional decline evaluated by spirometry and ventilation inhomogeneity assessed by VCap. Spirometry had higher annual rate decline in patients with mild lung function, while HRCT score had higher improvement in moderate/severe patients. Our results reinforce the complementary role of those tested tools in functional and structural evaluation of lung disease.

Keywords: Capnography; pulmonary function, Tidal breathing test; Ventilation inhomogeneity; Cystic Fibrosis; computed tomography; CO₂ monitoring; Phase 3 slope; Pediatric.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
DEDICATÓRIA	xiii
AGRADECIMENTOS	xv
LISTA DE ABREVIATURAS	xxi
EPÍGRAFE	xxiii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	15
CAPITULO 1: Capnografia volumétrica: aplicações clínicas.	17
CAPITULO 2: <i>Volumetric Capnography correlates with Spirometry and High-resolution CT in cystic fibrosis.</i>	47
CAPÍTULO 3: Progressão dos desfechos pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística.	71
DISCUSSÃO GERAL	99
CONCLUSÃO	101
REFERÊNCIAS	103
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento livre e esclarecido	119
APÊNDICE 2 – Escore de Bhalla para pontuação	120
ANEXO 1 – Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisas	121
ANEXO 2 – Resumo publicado no <i>36th European Cystic Fibrosis Conference</i> . Lisboa, Portugal	122
ANEXO 3 – Resumo publicado no <i>37th European Cystic Fibrosis Conference</i> . Gotemburgo, Suécia	123

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pelo apoio incondicional à minha educação.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e risadas.

Á todos os mestres, que contribuíram de alguma forma para a minha formação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização dessa tese, serei eternamente grata!

Ao meu orientador, **Dr. José Dirceu Ribeiro**, pela cordialidade e generosidade com que sempre me recebeu. Agradeço por ter me transmitido o seu saber científico. Obrigada pela confiança e liberdade, que me permitiram maior evolução pessoal e profissional.

À **Dra. Maria Ângela Gonçalves Ribeiro**, sem a qual não seria possível a realização desse trabalho, agradeço pelo carinho maternal e por ter me acolhido sempre que precisei.

Aos colaboradores dessa tese **Dr. Armando Almeida-Junior** e a **Dra. Celize Bresciane de Almeida**, pelo incentivo e apoio amigo desde o aprimoramento. Obrigada por me ensinarem o rigor acadêmico!

Ao professor de estatística **Dr. André Moreno Morcillo**, agradeço pelo auxílio na análise dos dados e pela disponibilidade, mas sobretudo por me ajudar a crescer como pesquisadora. Obrigada pelas lições de estatística e de vida!

À amiga do Laboratório de Fisiologia pulmonar **Silvana Severino Dalge**, pelo auxílio nas coletas de dados, pelas sugestões sempre produtivas e por me transmitir um pouco da sua experiência. Obrigada pelos almoços e pelo carinho!

À **Dra. Inês Minniti**, pela análise das tomografias. Ao **Dr. Carlos Emilio Levy**, por ter disponibilizado os dados da microbiologia. Ao querido **Dr. Antônio Fernando Ribeiro**, pela atenção à mim dispensada em todos os ambulatórios. À **Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro**, agradeço pelas contribuições na qualificação. Obrigada pela amizade, carinho e exemplo de docência!

Aos **funcionários do CIPED**, em especial à Simone e Miltinho, sempre solícitos comigo. Aos colegas **pesquisadores do Centro de Referência em Fibrose cística da UNICAMP**, em especial à amiga Carla Gomes, pela troca de ideias durante os ambulatórios de fibrose cística.

Aos **pais e pacientes do ambulatório de Fibrose Cística**, que confiaram no meu trabalho e concordaram com a realização desta pesquisa, sem os quais ela seria impossível. Em especial às queridas Julia Lima e Lara Sant'ana, por tudo que me ensinaram nesse curto período de convivência.

À **Coordenação de aperfeiçoamento para o ensino superior (CAPES)**, pela concessão da minha bolsa de estudos.

À todos que participaram dessa minha jornada de 8 anos na UNICAMP, desde o Aprimoramento em Fisioterapia Pediátrica, mestrado e doutorado. Cada um de vocês que passou por mim, contribuiu de forma para a finalização desse trabalho. Mesmo não fazendo parte do mundo acadêmico, algumas pessoas foram igualmente importantes na conclusão dessa tese de doutorado.

Ao Daniel Nicácio, que me acompanhou durante a maior parte dessa jornada, cujo apoio foi essencial. Às **amigas de SP**, Rívia Amaral, Janially Richiard, Nathalia Zanetti, Marcela Mendes, pela amizade e por me acolheram com tanto carinho em suas casas. Às amigas da UFJF, por sempre me fazerem sorrir e nunca me deixarem sozinha. Aos meus **amigos do Colégio Militar**, em especial Carol, Pedro e Liliane, por se fazerem sempre presentes na minha vida, mesmo longe.

Agradeço, de forma especial, à minha família; principalmente aos meus **pais Neyde e Hamilton** pelos valores à mim transmitidos. Obrigada Patricia pela correção de resumos e artigos durante minha jornada acadêmica. Suas críticas são sempre muito bem vindas! E ao meu irmão **Felipe**, sem o qual essa família não estaria completa.

LISTA DE ABREVIATURAS

Cdin	Complacência dinâmica
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CV	Capnografia volumétrica
CVF	Capacidade vital forçada
COT	Cânula orotraqueal
FC	Fibrose cística
FEF_{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada
HRCT	<i>High resolution computed tomography</i>
KPIv	<i>Capnographic index</i>
LCI	<i>Lung clearance index</i>
PaCO₂	Pressão arterial de CO ₂
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PetCO₂	Pico de CO ₂ exalado no final da expiração
RCP	Ressuscitação cardiopulmonar
Rdin	Resistência dinâmica
SII	<i>Slope</i> ou inclinação da fase II da capnografia volumétrica
SnII	<i>Slope</i> ou inclinação da fase II da capnografia volumétrica normalizado pelo volume corrente expirado
SIII	<i>Slope</i> ou inclinação da fase III da capnografia volumétrica
SnIII	<i>Slope</i> ou inclinação da fase III da capnografia volumétrica normalizado pelo volume corrente expirado
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução

V_{Cap}	<i>Volumetric capnography</i>
V_{CO₂}	Volume de CO ₂ eliminado por minuto
V_D	Volume espaço morto
V_{Daw}	Volume espaço morto das vias aéreas
V_D/V_T	Relação entre o volume espaço morto e volume corrente
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF	Índice de Tiffeneau ou relação entre o VEF ₁ e a CVF
VM	Ventilação mecânica
V/Q	Relação ventilação - perfusão
V_{TCO₂br}	Volume de CO ₂ eliminado a cada respiração
V_T	Volume corrente
V_{Te}	Volume corrente expirado

EPIGRAFE

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

Theodore Roosevelt

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

A fibrose cística (FC) é a doença genética letal mais comum na raça branca.¹ Ela é uma doença genética autossômica recessiva com incidência de aproximadamente 1:3500 na maioria dos países europeus, sendo de 1:5000 nos países norte americanos e 1:20,000 na América Latina, Oriente médio e África do Sul.² No Brasil, Raskin estimou que a incidência de FC seja de 1 em cada 7.358 nascidos vivos.³ Este estudo incluiu cinco estados do país (RS, SC, PR, SP e MG) e detectou uma grande variação da incidência entre eles. As variações encontradas foram atribuídas à miscigenação nas diferentes regiões estudadas. No Rio de Janeiro, o estudo de Cabello et al. estimou a incidência de FC em 1: 6.902 nascidos.⁴

Em 2012 existiam 2669 pacientes cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística.⁵ Em relação a distribuição desses pacientes, 50,2% tem como região de origem a região Sudeste. Uma maior porcentagem é encontrada nos estados de São Paulo 829 (31,1%), Bahia 341 (12,8%) e Rio Grande do Sul 328 (12,3%) e uma menor frequência é observada nos estados de Tocantins 5 (0,2%), Paraíba 4 (0,1%), Sergipe 4 (0,1%), Acre 3 (0,1%), Rondônia 3 (0,1%), Maranhão 2 (0,1%) e Roraima 1 (0%).

A causa da FC é a mutação no gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, mais conhecida como CFTR, expressa em diversas células epiteliais e sanguíneas.¹ Apesar da CFTR funcionar principalmente como um canal de cloro, ele tem outros papéis como a inibição do transporte de sódio, regulação dos canais de ATP e do transporte nos canais vesiculares intracelular. Devido a disfunções na regulação do cloro e sódio, todas

as secreções exógenas nos fibrocísticos são mais espessas. No pulmão, a disfunção da CFTR leva a desidratação da superfície das vias aéreas, o que prejudica a clearance mucociliar e dificulta a higiene das vias aéreas.⁶ Diversas mutações no gene que codifica a CFTR foram identificadas e o sistema de classificação da doença é baseado na sua repercussão funcional. A deleção de fenilalanina na posição 508, ou F508del, é a mutação mais comum na Europa, América do norte e no Brasil e é considerada uma mutação de classe II.¹

Embora a FC seja uma doença genética, em que o defeito básico acomete células de vários órgãos, nem todos os indivíduos manifestam sintomas com a mesma distribuição e intensidade.¹

Triagem neonatal

A triagem neonatal da FC começou na década de 80 na Austrália, Europa e partes dos Estados Unidos (28;29). Porém, somente a partir dos anos 2000 ela se tornou popular. O objetivo da triagem é a detecção precoce da FC em crianças assintomáticas e com isso investir em tratamentos preventivos. Existem estudos comprovando que quanto mais precoce o diagnóstico da FC, maior é a sobrevida.⁷⁻⁹ Sims *et al.* demonstraram que um programa de triagem neonatal pode otimizar os gastos com a FC, sendo não só benéfico para o paciente como custo-efetivo.¹⁰

Patofisiologia pulmonar da doença

A expressão clínica de maior morbidade na FC é o dano pulmonar progressivo.¹¹ Ele é responsável por mais de 90% das mortes nos pacientes com FC.¹² Atualmente, existem evidências de que as alterações nas vias aéreas desses pacientes se inicia durante o período fetal.¹³ Após o nascimento as vias

aéreas periféricas de crianças com FC começam a sofrer com inflamações e infecções de repetição, o que leva a redução na remoção de secreções e ao dano pulmonar estrutural progressivo. Crianças com um ano de idade já apresentam lesão pulmonar detectada pela TCAR.^{14, 15}

Além disso, pacientes com FC estão suscetíveis a bactérias oportunistas, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* a bactéria mais comum nas vias aéreas destes pacientes.¹⁶ A colonização e infecção crônica por *Pseudomonas Aeruginosa* está associada com uma menor expectativa de vida na FC.¹⁷ A figura 1 demonstra a prevalência de microorganismos nos pacientes que participaram do Registro Brasileiro de Fibrose Cística em 2012 de acordo com a faixa etária.

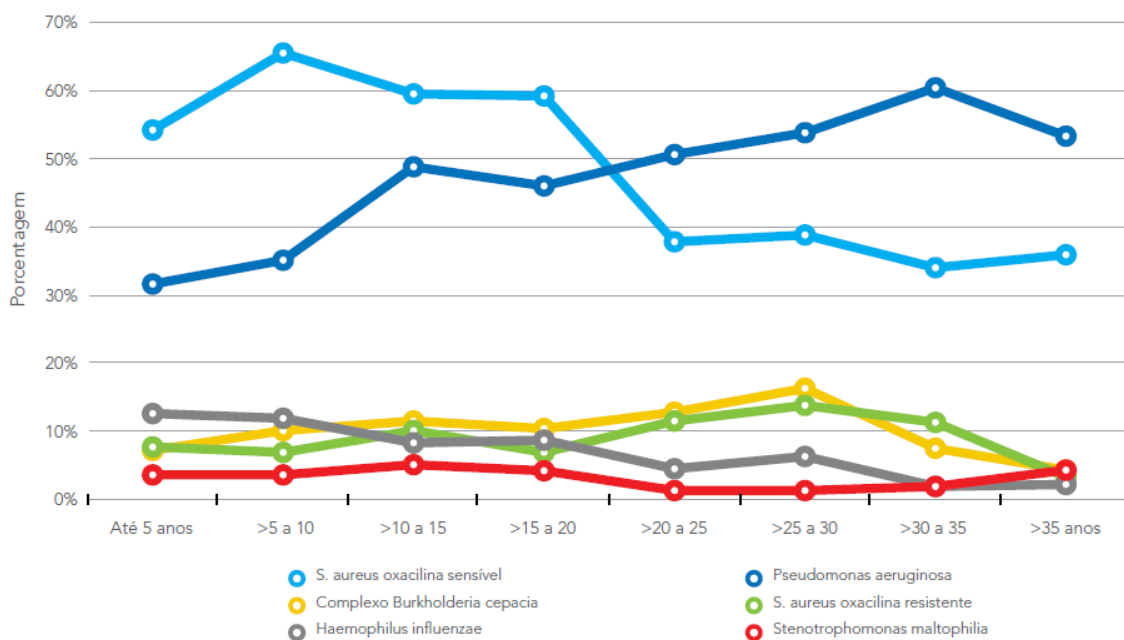


Figura 1 – Distribuição da prevalência de microorganismos nos pacientes com FC de acordo com a faixa etária. Fonte: Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2012.⁵

Na FC, o resultado do círculo vicioso de inflamação e infecção com secreção espessa pulmonar resulta em dano estrutural pulmonar que pode ser detectado nos exames de imagem, bem como nos testes de função pulmonar. A piora progressiva da função pulmonar é um marcador evolutivo nestes pacientes. A figura 2 apresenta a distribuição dos valores $VEF_1\%$ nas diferentes faixas etárias na amostra do Registro Brasileiro de Fibrose Cística de 2012.

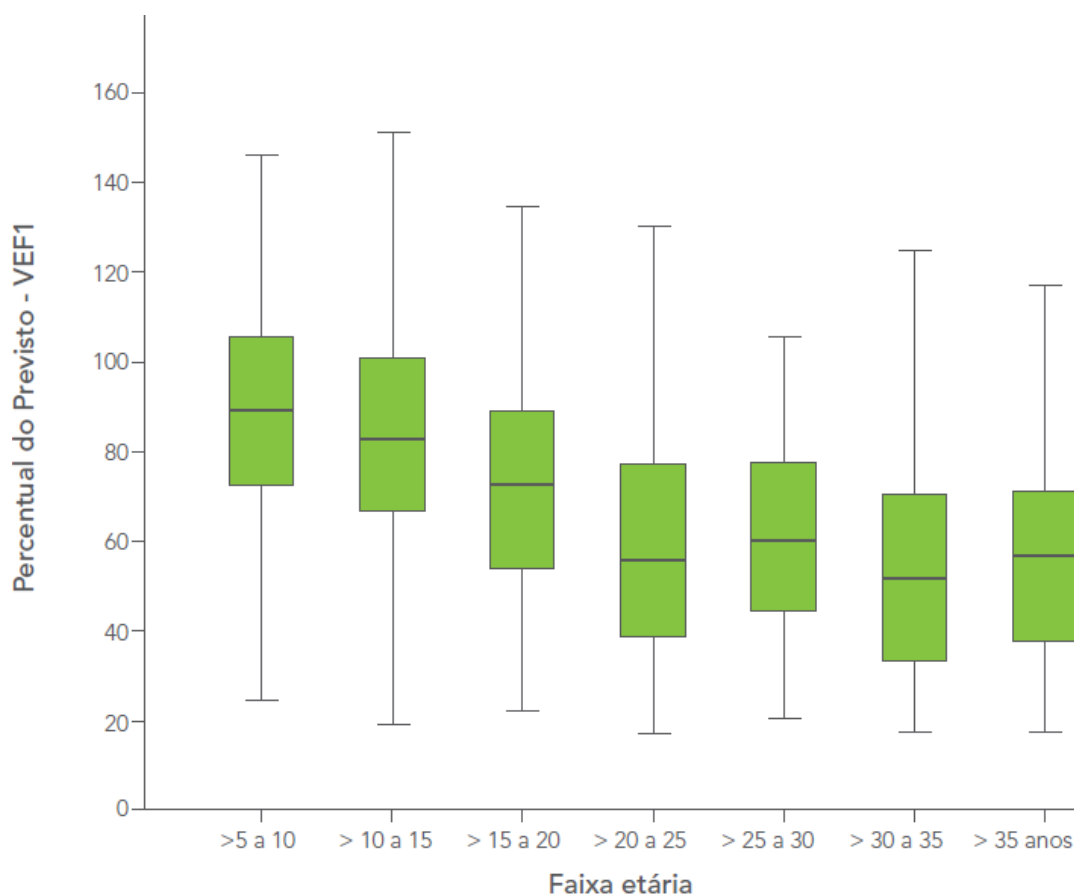


Figura 2 - Distribuição dos valores $VEF_1\%$ nas diferentes faixas etárias na amostra do Registro Brasileiro de Fibrose Cística em 2012: Fonte: Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2012.⁵

Danos estruturais progressivos eventualmente levam à insuficiência respiratória e morte prematura.¹⁸ A evolução da doença pulmonar varia de acordo

com o genótipo, idade, sexo, presença de diabete *melitus*, insuficiência pancreática e infecção por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide.¹⁹ A idade do diagnóstico e baixo índice de massa corpórea,²⁰ além da adesão ao tratamento medicamentoso, também estão associados a maior declínio da função pulmonar.²¹ Por isso, têm se preocupado cada vez mais em detectar e tratar de forma precoce a lesão pulmonar na FC.

Ferramentas para avaliação funcional e estrutural pulmonar

Exames funcionais

Até o início dos anos 90 a espirometria era o teste mais importante para monitorar o progresso da doença pulmonar na FC acompanhado da radiografia de tórax. Atualmente, para monitorar a presença e evolução da doença pulmonar na FC, várias modalidades são utilizadas incluindo sintomas clínicos, cultura de escarro ou secreção orotraqueal, espirometria, *multiple breath washout* e técnicas de imagem. Outras ferramentas têm sido estudadas para avaliar a evolução da doença pulmonar na FC, como a função da CFTR, dosagem de cloro e sódio, diferença de potencial transepitelial e marcadores inflamatórios.²²

Um dos grandes desafios na FC tem sido a identificação e validação de marcadores e ferramentas sensíveis de avaliação da resposta do paciente ao tratamento.²³ Para avaliação dos desfechos clínicos, em trabalhos científicos, as ferramentas mais utilizadas são a espirometria, a TCAR, taxa de exacerbação pulmonar, e os questionários sobre qualidade de vida. O volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) é a variável mais utilizada na espirometria. Com avanços no tratamento da FC e a redução da taxa de declínio da função pulmonar,

a utilidade do VEF1 e das taxas de exacerbação pode reduzir.²⁴ Portanto, a busca de outros marcadores é necessária.

Cada vez mais a qualidade de vida tem ganhado destaque nas pesquisas e sua importância na sobrevivência do paciente com FC tem sido reconhecida. Alguns questionários de qualidade de vida tem sido propostos e validados, sendo cada vez mais valorizados.²⁵

Na avaliação pulmonar funcional, algumas ferramentas e marcadores têm sido estudados, como a espirometria, pletismografia, o *multiple breath washout*,^{26, 27} óxido nítrico exalado,²⁸ oscilometria de impulso,²⁹ lavado broncoalveolar³⁰ e condensados exalados.³¹ A espirometria permanece sendo a principal ferramenta para avaliação da função pulmonar nos pacientes com FC. Ela pode ser realizada em crianças a partir de três anos de idade, com critérios de aceitabilidade modificados, pois necessita da cooperação do paciente para realizar manobras forçadas. Estudos recentes indicam que a espirometria não é muito sensível para detectar o início da doença pulmonar ou detectar de forma precisa as alterações patofisiológicas pulmonares em pacientes com FC.³² Por isso, a comunidade científica tem buscado ferramentas mais sensíveis de avaliação da função pulmonar e que não forneça risco ao paciente.

Multiple breath washout

O *lung clearance index* (LCI) parece ser um teste mais sensível do que a espirometria na identificação de doenças de vias aéreas periféricas detectadas pela tomografia computadorizada.^{27, 33} O LCI é uma medida derivada do teste de *multiple breath washout*. O teste pode estimar a capacidade residual funcional e o grau de homogeneidade da ventilação pulmonar. Para realização do *multiple breath washout* é necessário um equipamento específico, que associado a gases inertes, como o hexafluoreto de enxofre, traz um maior custo para esse exame.

Existem controvérsias envolvendo a TCAR e o LCI na FC. Hall GL *et al.*²⁶ demonstraram que a TCAR não pode ser substituída pelo LCI na avaliação pulmonar de lactentes por haver uma associação fraca entre os danos detectados pela TCAR e a distribuição da ventilação avaliada pelo LCI. Já Young C *et al.*³⁴ indicam o LCI como o primeiro na linha de investigação para avaliar a presença da doença pulmonar na FC e afirma que a TCAR só deve ser realizada na presença LCI é normal.

Exames de imagem torácica

Um dos componentes mais importantes da doença pulmonar na FC são as bronquiectasias.³⁵ A bronquiectasia é considerada o principal achado na avaliação do dano pulmonar na FC, seguida pela impactação de muco.³⁶ Como as bronquiectasias e as vias aéreas periféricas são importantes determinantes da progressão da doença, elas devem ser monitoradas de maneira cuidadosa. Dentre os exames de imagem, a radiografia de tórax e a TCAR são as ferramentas mais utilizadas. A radiografia convencional do tórax é o exame de imagem utilizado de rotina no segmento dos pacientes com FC. Apesar do baixo custo, a radiografia é pouco sensível para acompanhar a evolução de anormalidades estruturais nos pulmões.³⁷ Além disso, a técnica é variável e a interpretação correta das estruturas pulmonares é difícil.

Por isso, na última década, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem se consolidado como o padrão ouro para monitorar a gravidade da doença pulmonar e progressão das bronquiectasias.³² Por isso, alguns centros de referência incorporaram na rotina de exames da FC a estratégia de realizar TCAR de rotina a cada 2 ou 3 anos a partir do primeiro ano de vida. Tem sido questionado se o uso da TCAR de rotina, expondo o paciente a altas doses de radiação, prejudicaria a sobrevida na FC.³⁸ Atualmente, tem sido proposto a realização de TCAR com baixas doses de radiação. Diversos escores têm sido propostos para pontuar a TCAR de pacientes com FC com intuito de

graduar o comprometimento pulmonar estrutural. O escore de Bhalla modificado têm se mostrado reprodutível e confiável.³⁹

Capnografia volumétrica

A capnografia volumétrica (VCap) é uma ferramenta que monitora o gás carbônico em função do volume corrente expirado. É um método não invasivo, de fácil utilização, simples manutenção e de baixo custo. A VCap tem sido utilizada para diagnóstico e avaliação em pacientes com doenças pulmonares crônicas. Ela permite a avaliação do espaço morto pulmonar e da relação ventilação-perfusão. A angulação das fases da curva da VCAP fornece importante informações sobre a distribuição da ventilação. A inclinação da fase II, também conhecida como *slope* II (SII) e a angulação da fase III, ou *slope* III (SIII) são as principais variáveis indicadas pela VCAP.

Estudos recentes apontam a VCap como uma ferramenta útil e promissora para avaliar a homogeneidade da ventilação alveolar e com isso inferir a presença de obstrução brônquica.⁴⁰⁻⁴² Estudos prévios do nosso grupo avaliaram o uso da VCap em pacientes asmáticos e fibrocísticos concluindo que ela seria um instrumento útil para avaliação da não homogeneidade da ventilação alveolar.^{40, 42} Ribeiro *et al.*⁴² identificaram através da VCap heterogeneidade na distribuição da ventilação periférica em pacientes com FC que apresentavam valores normais de espirometria. Poucos estudos avaliaram o uso da VCap em pacientes pediátricos. No nosso conhecimento ainda não existem estudos relacionando a VCap com a função pulmonar ou com exames de imagem em crianças e adolescentes com FC.

Uma revisão mais detalhada sobre a VCap pode ser encontrada no capítulo 1 dessa tese.

Referências

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet* 2009;373:1891-904.
2. WHO. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report. Genoa, Italy: World Health Organization; 2002 19 June.
3. Raskin S. Estudo multicêntrico de bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2001.
4. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Human biology* 1999;71:189-96.
5. GBEFC. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Relatório Anual. São Paulo, Brasil; 2012.
6. Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews* 2002;3:115-9.
7. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005;147:S30-6.
8. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005;147:S57-63.

9. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006;149:362-6.
10. Sims EJ, Mugford M, Clark A, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1187-95.
11. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax* 2009;64:876-82.
12. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;168:918-51.
13. Meyerholz DK, Stoltz DA, Namati E, et al. Loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function produces abnormalities in tracheal development in neonatal pigs and young children. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;182:1251-61.
14. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009;155:623-8 e1.
15. Thia LP, Calder A, Stocks J, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax* 2014;69:320-7.
16. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology* 2002;34:91-100.

17. Sibley CD, Rabin H, Surette MG. Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease. *Future microbiology* 2006;1:53-61.
18. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology* 2002;34:228-31.
19. Welsh L, Robertson CF, Ranganathan SC. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology* 2014;49:873-7.
20. Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *The European respiratory journal* 2014;43:125-33.
21. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2011;10:258-64.
22. Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:299-301.
23. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:370-7.
24. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2010;9:1-16.

25. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:378-86.
26. Hall GL, Logie KM, Parsons F, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One* 2011;6:e23932.
27. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66:481-8.
28. Michl RK, Hentschel J, Fischer C, Beck JF, Mainz JG. Reduced nasal nitric oxide production in cystic fibrosis patients with elevated systemic inflammation markers. *PLoS One* 2013;8:e79141.
29. Ren CL, Rosenfeld M, Mayer OH, et al. Analysis of the associations between lung function and clinical features in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology* 2012;47:574-81.
30. Fayon M, Kent L, Bui S, Dupont L, Sermet I, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation C. Clinimetric properties of bronchoalveolar lavage inflammatory markers in cystic fibrosis. *The European respiratory journal* 2014;43:610-26.
31. Fila L, Grandcourtova A, Chladek J, Musil J. Oxidative stress in cystic fibrosis patients with *Burkholderia cenocepacia* airway colonization: relation of 8-isoprostane concentration in exhaled breath condensate to lung function decline. *Folia Microbiol (Praha)* 2014;59:217-22.
32. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *The European respiratory journal* 2004;23:93-7.

33. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:129-34.
34. Young C, Owens C. 'To CT or not to CT? That is the question': outcome surrogates for surveillance in childhood cystic fibrosis. *Thorax* 2012;67:471-2.
35. Loeve M, Hop WC, de Bruijne M, et al. Chest computed tomography scores are predictive of survival in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:1096-103.
36. Vult von Steyern K, Bjorkman-Burtscher IM, Geijer M. Radiography, tomosynthesis, CT and MRI in the evaluation of pulmonary cystic fibrosis: an untangling review of the multitude of scoring systems. *Insights Imaging* 2013;4:787-98.
37. Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:146-52.
38. de Gonzalez AB, Kim KP, Samet JM. Radiation-induced cancer risk from annual computed tomography for patients with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;176:970-3.
39. Folescu TW, Marques EA, Boechat MCB, Daltro P, Higa LY. Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol* 2012;38:41-9.
40. Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *Jornal de pediatria* 2011;87:163-8.

41. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 2010;188:263-8.
42. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *Jornal de pediatria* 2012;88:509-17.

OBJETIVOS

OBJETIVO DO CAPÍTULO 1 - Capnografia volumétrica: aplicações clínicas.

Compilar e sintetizar, de forma crítica, a literatura sobre a capnografia volumétrica, com foco nas suas aplicações clínicas. Foram descritos os métodos de medida do CO₂, a interpretação clínica da capnografia volumétrica, as variáveis obtidas, as aplicações práticas da capnografia volumétrica, suas limitações e as perspectivas futuras da capnografia volumétrica.

OBJETIVO DO CAPÍTULO 2 – *Volumetric Capnography correlates with Spirometry and High-resolution CT in cystic fibrosis*

O objetivo deste estudo foi comparar a capnografia volumétrica, espirometria e tomografia computadorizada de alta resolução em crianças e adolescentes com fibrose cística.

OBJETIVO DO CAPÍTULO 3 – Progressão dos desfechos pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística

Avaliar e comparar o dano pulmonar utilizando a espirometria, capnografia volumétrica e tomografia computadorizada de alta resolução em crianças e adolescentes com FC

CAPÍTULO 1

CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA: APLICAÇÕES CLÍNICAS

Autores: Pricila Mara Novais de Oliveira; Armando Augusto Almeida-Junior; Celize Cruz Bresciane Almeida e José Dirceu Ribeiro.

RESUMO

Objetivo: Compilar e sintetizar, de forma crítica, a literatura sobre a capnografia volumétrica (CV), com foco nas suas aplicações clínicas. Foram descritos os métodos de medida do CO₂, a interpretação clínica da CV, as variáveis obtidas, as aplicações práticas da CV, suas limitações e as perspectivas futuras da CV.

Métodos: Realizou-se revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Lilacs and SciELO utilizando os descritores: capnografia volumétrica e capnografia, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram excluídos os artigos de revisão, em animais e relatos de caso.

Resultados: A CV monitora o CO₂ expirado em função do volume exalado. Ela fornece de forma simples, confiável e não invasiva informações sobre a relação ventilação-perfusão. O capnógrafo mais comum utiliza o infravermelho. À partir da forma da curva da CV, seus ângulos e inclinações, é possível obter valiosas informações sobre a fisiopatologia pulmonar. As principais variáveis obtidas com a capnografia são o VCO₂, PetCO₂, VD e os *slopes* das fases II e III. **Conclusão:** O uso contínuo da CV durante a anestesia está bem estabelecido e sua utilização tem sido recomendada em outras situações clínicas. A CV auxilia no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar e pode verificar a homogeneidade da ventilação em pacientes com doença pulmonar

crônica. Como a CV detecta de forma precoce a depressão ventilatória, ela oferece maior segurança aos clínicos. Apesar do reconhecimento da utilidade da CV no diagnóstico, monitoramento e acompanhamento de doenças pulmonares crônicas, essa ferramenta ainda é pouco explorada na rotina clínica. **Descritores em português:** Capnografia; Dióxido de Carbono; Espaço Morto Respiratório.

INTRODUÇÃO

A capnografia volumétrica (CV) monitora a pressão parcial do dióxido de carbono (CO_2) exalado em função do volume corrente expirado. O procedimento também é conhecido como teste de respiração única do CO_2 ou espirografia do CO_2 .^{1,2} A CV fornece informações sobre o CO_2 desde a sua produção, transporte através da circulação sistêmica e pulmonar, difusão para o alvéolo, até a eliminação pelas vias aéreas. Como a ventilação alveolar e a troca gasosa são processos fisiológicos dinâmicos e complexos, a pressão parcial de CO_2 nos alvéolos é resultante da interação da ventilação-perfusão (V/Q) pulmonar. Com isso, alterações na relação V/Q e mudanças no metabolismo podem ser detectadas pela CV.³

Recomenda-se o uso da CV para monitorar pacientes em anestesia geral⁴, sedados⁵, ressuscitação cardiopulmonar⁶, intubação orotraqueal⁷, desmame e transporte de pacientes³. O uso dessa ferramenta tem se expandido para laboratórios do sono, de endoscopia e procedimentos de radiologia.⁸ Além disso, o uso de rotina da capnografia também é recomendado para monitorar pacientes em risco de depressão respiratória, em particular aqueles recebendo oxigenoterapia.⁸ Recentemente, a CV tem sido utilizada no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar^{9,10} e na avaliação da homogeneidade da ventilação em pacientes com

doenças pulmonares crônicas, como fibrose cística, asma e displasia broncopulmonar.¹¹⁻¹³ A tabela 1 sintetiza as principais aplicações práticas da CV.

Tabela 1 – Indicações clínicas da capnografia volumétrica

Indicações da Capnografia volumétrica	
Verificar posição da COT durante intubação ^{14,15}	Presença de CO ₂ , fluxo e pressão confirmam COT na traquéia
RCP adequada ¹⁶	PetCO ₂ indica se esforços estão adequados e prediz sobrevivência
Monitorar pacientes em VM ^{2,17}	Detectar reinalação de CO ₂ ou vazamento no circuito de VM
Desmame da VM ¹⁷⁻²⁰	Avalia diversos parâmetros de mecânica respiratória e eficiência ventilatória
Monitorar durante transporte ¹⁴	Avaliação contínua cardio-respiratória
Monitorar durante anestesia ⁴	Avaliação contínua dos fluxos, pressões e eliminação de CO ₂
Estimar débito cardíaco ²¹⁻²³	VCO ₂ pode predizer débito cardíaco
Recrutamento alveolar ²⁴⁻²⁹	Avalia titulação da PEEP através do VD, <i>slope</i> da fase III, VCO ₂ , C _{din} e R _{din}
Estimar a PaCO ₂ sem realizar gasometria ^{30,31}	Prediz a PaCO ₂ à partir da PetCO ₂
Medir VD _{alveolar} ³²⁻³⁴	Relação VD/VT e VCO ₂ indica eficiência da ventilação
Diagnosticar tromboembolismo pulmonar ³⁵	Aumento do VD e <i>slope</i> da fase II
Avaliar doenças pulmonares crônicas ^{11-13,36-43}	Aumento do <i>slope</i> da fase III pode indicar ventilação alveolar não homogênea

COT: cânula orotraqueal, RCP: ressuscitação cardiopulmonar, PetCO₂: pressão parcial de CO₂ ao final do volume corrente expirado, VM: ventilação mecânica, VCO₂: volume expirado de CO₂, PEEP: pressão positiva ao final da expiração, VD: volume espaço morto, C_{din}: complacência dinâmica, R_{din}: resistência dinâmica, VT: volume corrente, PaCO₂: pressão arterial de CO₂.

Apesar da ampla possibilidade de utilidade clínica, a capnografia permanece subutilizada.⁴⁴ Acredita-se que o desconhecimento dessa ferramenta clínica e de suas possibilidades de aplicações práticas são as principais causas da sua baixa utilização na prática clínica.⁴⁵ O objetivo desse estudo foi compilar e sintetizar de forma crítica a literatura sobre a CV com foco em suas aplicações práticas. Nesse estudo foram descritas os métodos de medida do CO₂, a interpretação clínica da CV e as principais variáveis obtidas. Também foram consideradas as aplicações práticas da CV, suas limitações e as perspectivas futuras de utilização da CV.

MÉTODOS

Realizou-se revisão sistemática utilizando as bases de dados PubMed, Lilacs and SciELO utilizando os descritores: capnografia volumétrica e capnografia, nas línguas portuguesa e inglesa. Dos 79 artigos encontrados, foram excluídos os artigos de revisão e relatos de caso. Após a leitura dos títulos e resumos, foram identificados 35 artigos originais onde a capnografia volumétrica foi testada em humanos. Alguns artigos de revisão encontrados foram utilizados para auxiliar na redação desse manuscrito.

RESULTADOS

Existem dois tipos de capnografia, a capnografia conhecida como temporal e a volumétrica. A capnografia temporal representa graficamente a concentração do CO₂ em função do tempo e é o tipo de capnografia mais comumente utilizada. A CV consiste na representação da concentração parcial de CO₂ em função do volume expirado (Figura 1).

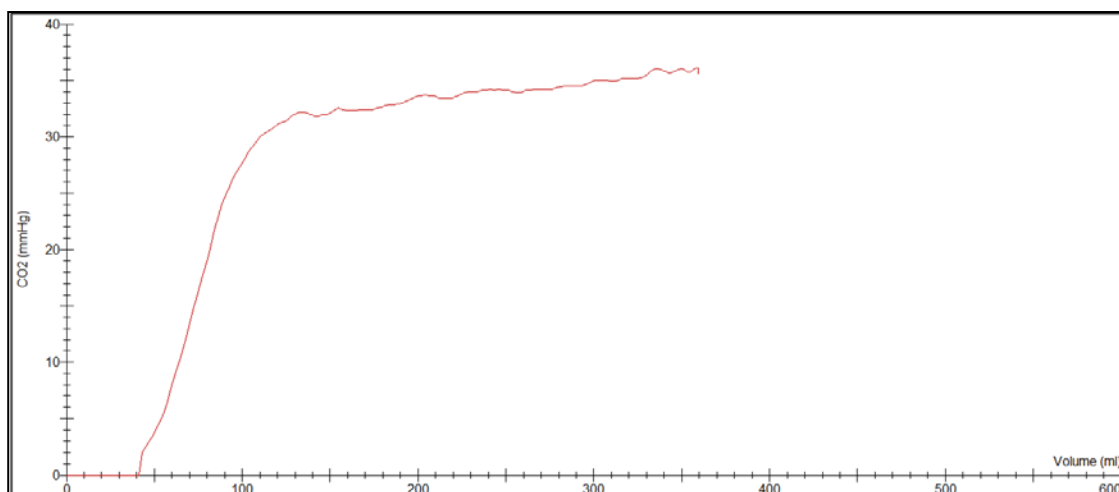


Figura 1 – Representação gráfica da capnografia volumétrica: pressão parcial de CO₂ (mmHg) em função do volume corrente expirado (ml). Fonte: dados da autora.

A CV é um método não invasivo de medida do CO₂ exalado e inspirado pelos pacientes, é fácil de ser realizada, pois requer apenas a respiração espontânea do paciente, não necessitando a realização de manobras forçadas de expiração. O capnógrafo é um aparelho fácil de ser utilizado, requer apenas um operador treinado, com custo de aquisição e manutenção relativamente barato, quando comparado a equipamentos como os de *multiple breath washout*. Como o CO₂ é um gás naturalmente exalado, para realização da CV não há necessidade de inalação de gases inertes. A manutenção do capnógrafo exige apenas a troca periódica dos sensores de CO₂, o que torna a CV uma ferramenta de baixo custo.

A curva gráfica obtida à partir da CV, conhecida como capnograma, fornece valiosas informações clínicas. Através da CV é possível analisar de forma contínua, a cada respiração, a relação V/Q, mensurando o volume espaço morto, o volume expirado de CO₂ (VCO₂) e calcular a diferença entre a pressão de CO₂ arterial e exalado (PaCO₂ – PetCO₂).

Histórico da capnografia

A palavra capno vem do grego e significa “fumaça”, porque se acreditava que o corpo humano era movido por um “motor” que ao entrar em combustão produzia uma fumaça (*capnos*). Por isso o termo capno foi utilizado para descrever o CO₂ quando identificado pela primeira vez. A descrição mais antiga da medida do CO₂ na respiração humana foi realizado por John Tyndall em 1865 na Universidade de Cambridge⁴⁶.

Porém foi só à partir do século XX que a capnografia foi sendo aprimorada. Um dos primeiros métodos de dosagem do CO₂ foi através da coleta dos gases exalados em uma bolsa chamada de Bolsa de Douglas, onde posteriormente a concentração de CO₂ presente era analisada (Figura 2). Em 1928, a capnografia foi descrita como ferramenta para determinar o volume do espaço morto das vias aéreas. Devido a necessidade de se padronizar a nomenclatura, Fowler (1948) descreve a curva gráfica de exalação do CO₂.⁴⁷ À partir de 1976 começaram a ser comercializados os primeiros equipamentos eletrônicos e a utilização da capnografia foi disseminada. Porém, o reconhecimento da capnografia como ferramenta clínica só se deu após a apresentação de um estudo por Fletcher (1980).⁴⁸ Neste estudo ele descreve a eliminação do CO₂, além dos fatores que afetariam o volume do espaço morto das vias aéreas, afirmando que seria possível mensurar o CO₂ em uma única respiração em função do volume de ar expirado⁴⁹ e as primeiras publicações surgiram na literatura. A partir daí, outras publicações surgiram na literatura e novos equipamentos foram disponibilizados no mercado.

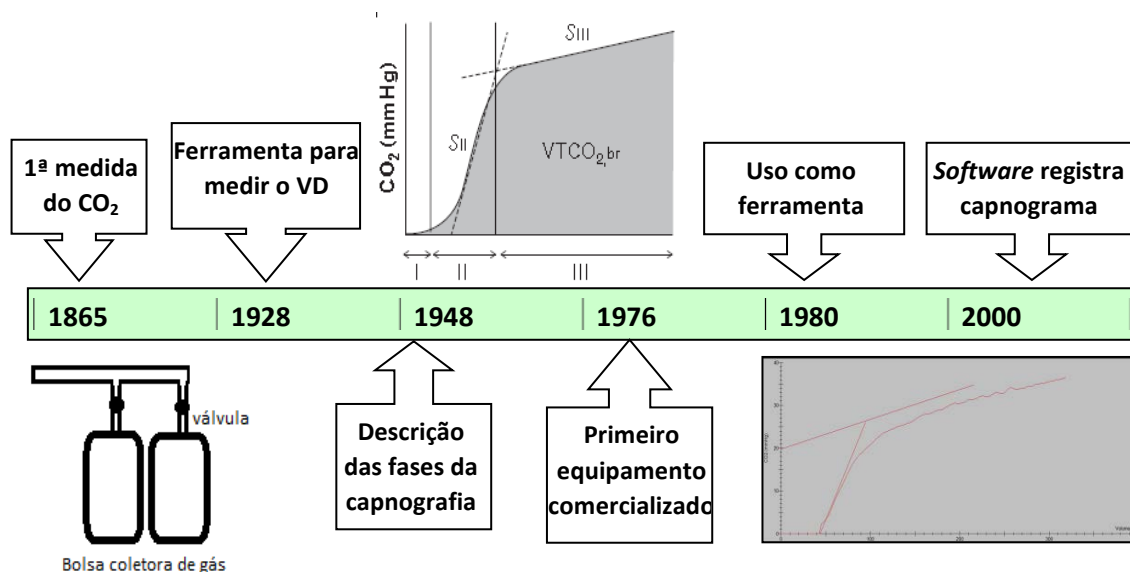


Figura 2– Representação dos marcos históricos da capnografia desde o primeiro relato de medida do CO₂ até os dias atuais.

Equipamentos para medir o CO₂

Para realizar a CV, é necessário um aparelho que tenha um pneumotacógrafo com um capnógrafo acoplado. Existem vários tipos de capnógrafos. Os aparelhos atuais utilizam a espectrometria de massa e o infravermelho como técnicas para medir a pressão parcial de CO₂. Na prática clínica, os capnógrafos que utilizam o infravermelho são os mais comercializados. Nessa técnica, a concentração do CO₂ em uma amostra de gás é medida através da quantidade de radiação infravermelha absorvida pelas moléculas de CO₂ da amostra. Já a espectrometria de massa é uma técnica de análise química que identifica a quantidade de moléculas de CO₂ presente em uma amostra de gás.

Os sensores dos capnógrafos podem ainda ser classificados de acordo com a sua posição em relação ao circuito denominados *mainstream* ou *sidestream* (Figura 3). No sensor de CO₂ do tipo *mainstream*, o sensor é posicionado de forma

proximal no circuito entre o paciente e o capnógrafo, realizando a medida de forma direta e rápida da concentração de CO_2 . O outro tipo de sensor denominado *sidestream*, é assim chamado porque fica “ao lado” do circuito ventilatório e coleta (aspira) apenas uma pequena amostra de gás para análise da concentração de CO_2 . A medida da pressão parcial de CO_2 é realizada fora do circuito ventilatório à partir da comparação da amostra coletada com a concentração de uma amostra padrão já conhecida de CO_2 . Por esse motivo, nos sensores do tipo *sidestream* existe um atraso na leitura dos valores de CO_2 (Figura 3).

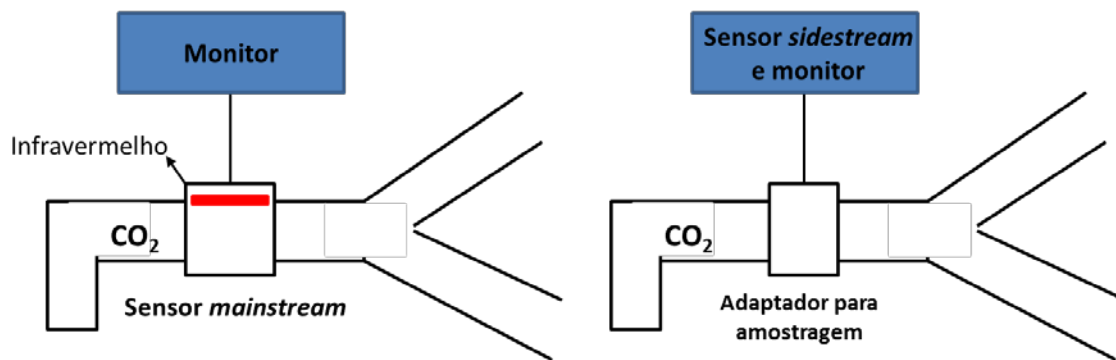


Figura 3 – Sensor de capnografia volumétrica do tipo *mainstream* e *sidestream*.

As características dos sensores do tipo *mainstream* e *sidestream* são apresentadas no quadro 1. Os resultados obtidos pela CV podem ser influenciados de acordo com o tipo de amostragem do CO_2 , o algoritmo do software utilizado e a interferência de gases inalados.⁴⁵

Quadro 1 – Características dos sensores do tipo *mainstream* e *sidestream*.

	Sensor <i>Mainstream</i>	Sensor <i>Sidestream</i>
Velocidade de leitura	Mais rápido	Lento
Amostra padrão de CO ₂	-	Requer amostra para análise
Posição do sensor em relação ao paciente	Proximal	Distal
Diâmetro	Maior diâmetro minimiza trabalho respiratório	Menor diâmetro
Influências externas na medida do CO ₂	Secreções e condensado	Secreções, condensado, ar ambiente etc
Vida útil	Mais longa	Mais curta
Situação mais utilizada	Ventilação mecânica	Respiração espontânea

Interpretação clínica da CV

À partir da forma da curva da CV, seus ângulos e inclinações, é possível obter valiosas informações sobre a fisiologia pulmonar. O formato do capnograma é semelhante em indivíduos saudáveis. Durante a fase inspiratória não se identifica concentração de CO₂ no ar expirado, em condições normais (Figura 4). A medida que a expiração se inicia, a concentração parcial de CO₂ aumenta progressivamente. Esse aumento ocorre primeiramente pela leitura do CO₂ contido nas vias aéreas proximais, que não participam das trocas gasosas, e posteriormente, pela movimentação dos gases, o CO₂ presente nas vias aéreas distais e alvéolos. Após esvaziamento alveolar, a concentração de CO₂ permanece estável formando um traçado praticamente horizontal. Entretanto, a constante de tempo não é a mesma para todos os alvéolos e ao final da expiração ocorre o esvaziamento tardio de alguns. Esse ar é rico em CO₂ devido a troca gasosa contínua que ocorre nos alvéolos, levando ao aumento da concentração de CO₂, com a subida na porção final do capnograma.

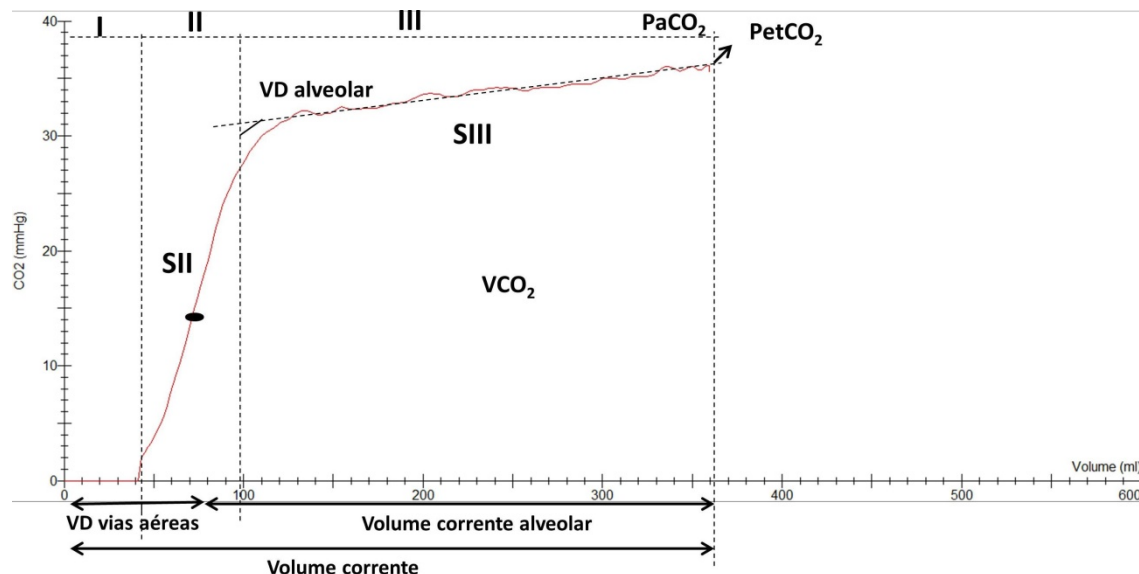


Figura 4 – Capnograma volumétrico e variáveis derivadas: Fase I representa o volume livre de CO_2 remanescente da inspiração prévia; Fase II representa o ar de transição entre as vias aéreas condutoras proximais até os alvéolos; e a fase III contém o volume corrente expirado proveniente dos alvéolos. O *slope* da fase II (SII) representa o CO_2 das vias aéreas de condução e de vias de transição. O *slope* da fase III (SIII) representa o CO_2 proveniente dos alvéolos. A área abaixo da curva de exalação do CO_2 corresponde ao volume de CO_2 exalado em uma única respiração (VCO_2). O PetCO_2 corresponde ao pico de concentração de CO_2 no final da expiração. O ponto médio da fase II marca o ponto de transição das vias aéreas para os alvéolos. Esse ponto também divide o volume espaço morto das vias aéreas, que é o volume de CO_2 que não participa da troca gasosa, do volume corrente alveolar, que é o volume de CO_2 proveniente dos alvéolos. Fonte: Dados pessoais da autora.

A interpretação do capnograma se inicia pela identificação das 3 fases da CV (Figura 4): a fase inspiratória, a curva ascendente e um platô expiratório. A ausência do capnograma no monitor pode acontecer devido a apnéia, desconexão do circuito ventilatório, intubação esofágica, ou parada cardíaca. A fase inspiratória deve ter uma pressão parcial de CO_2 de zero. Se a linha basal não for igual a zero é porque há reinalação de CO_2 no circuito ventilatório, no caso de pacientes em ventilação mecânica, ou na máscara, no caso de pacientes em respiração espontânea. A fase ascendente, ou início da

expiração, pode identificar um retardo na eliminação de CO_2 , o que pode acontecer em doenças obstrutivas crônicas, no caso de obstruções da via aérea de condução ou de obstrução mecânica do circuito ventilatório provocada por secreção. A fase de platô, correspondente a exalação do ar proveniente dos alvéolos, deve ser praticamente paralela ao eixo X. Quando há aumento da angulação do platô, a causa é secundária a obstrução das vias aéreas por doenças ou obstrução mecânica do equipamento. Nesses casos, além da angulação, também há uma liberação mais lenta do CO_2 e às vezes acompanhada de esforço expiratório. A presença de oscilações no final da fase expiratória são cardiogênicas, decorrentes do preenchimento dos capilares pulmonares, principalmente durante a sístole, que movimenta os gases nos alvéolos.

A altura do capnograma também fornece importantes informações sobre a ventilação e perfusão do paciente. A redução da altura do capnograma (hipocrabia) pode acontecer devido a embolia pulmonar, diminuição do débito cardíaco, choque hipovolêmico ou desconexão do circuito de ventilação. O aumento da altura da curva (hipercarbia) ocorre devido a um aumento da ventilação e conseqüente remoção de CO_2 , por aumento do metabolismo (hipertermia) ou infusão de bicarbonato. Após essa etapa, verifica-se as concentrações de CO_2 indicadas pelo capnógrafo.

Para realizar a CV com um capnógrafo que utiliza infravermelho, é preciso um sensor de CO_2 compatível com a idade do paciente (neonatal, pediátrico ou adulto). As variáveis obtidas com a CV podem ser registradas e analisadas em tempo real, à cada respiração, ou podem ser gravadas para posterior análise dos dados. O sensor do capnógrafo é acoplado entre o tubo endotraqueal e o circuito de ventilação mecânica e quando usado em pacientes em respiração espontânea utiliza-se um bocal. O sensor não aumenta de forma significativa o espaço morto do paciente. Uma calibração de rotina, antes da utilização do capnógrafo, pode ser necessária dependendo do equipamento utilizado.

Quando a CV é realizada em pacientes em respiração espontânea, os participantes permanecem sentados em repouso, com o tórax ereto utilizando clipe nasal para evitar escape de CO₂. É solicitado que os pacientes respirem à volume corrente, mantendo um padrão regular, evitando suspiros. Para fins de pesquisa, se realiza depuração dos dados da CV após a coleta dos mesmos. Eliminam-se os ciclos respiratórios nos quais o volume corrente é maior ou menor do que 25% do volume corrente médio e nas quais o pico expiratório de CO₂ (PetCO₂) é maior ou menor do que 5mmHg do PetCO₂ médio.^{11,38} A média dos ciclos respiratórios restantes é então analisada.

É importante que durante a CV haja confirmação gráfica de que a medida do CO₂ está sendo realizada de forma adequada, ou seja sem a reinalação parcial de CO₂. Os principais fatores que influenciam a CV são o volume corrente, a frequência respiratória, a capacidade de difusão do gás exalado e a distribuição da perfusão sanguínea.⁵⁰⁻⁵²

Variáveis obtidas na capnografia volumétrica

O traçado da CV é dividido em 3 fases (Figura 4).¹ A fase I é caracterizada por um platô e consiste na eliminação do CO₂ presente nas vias aéreas proximais com concentração de CO₂ próximas de zero. A fase II é identificada da por um rápido aumento na concentração de CO₂ e representa a eliminação do gás contido nas vias aéreas condutoras e vias de transição. Na fase III verifica-se um aumento lento e gradual da concentração do CO₂ em função do volume exalado, representando o ar proveniente dos alveolos (Figura 4).⁴⁹

As principais variáveis fornecidas pela CV são:

VCO₂: o volume de CO₂ eliminado a cada respiração (VTCO_{2br}) pode ser expresso por minuto (VCO₂) quando multiplicado pela frequência respiratória.

No capnograma o VT_{CO_2br} pode ser obtido a cada respiração pelo cálculo da área abaixo da curva do CO_2 , desde que não haja reinalação de CO_2 (Figura 4). O volume de CO_2 eliminado pelos pulmões é diretamente proporcional a sua produção sistêmica em condições de estabilidade metabólica, por isso o V_{CO_2} infere a produção de CO_2 corporal total. Sob ventilação constante, o VT_{CO_2} indica variações na perfusão pulmonar e juntamente com o $PetCO_2$ pode detectar alterações no débito cardíaco.²³ O V_{CO_2} também é útil para monitorar eventos agudos como o tromboembolismo pulmonar, condição que leva a redução da perfusão pulmonar com aumento do volume espaço morto alveolar.⁹ Essa variável pode indicar alterações no metabolismo dos pacientes, na nutrição, hipotermia e ajustes na ventilação.¹⁸

PetCO₂: corresponde ao pico de CO_2 exalado no final da expiração. É o ponto mais alto da curva da capnografia (Figura 4). A maior concentração parcial de CO_2 no ar expirado, $PetCO_2$, representa a concentração de CO_2 no ar proveniente dos alvéolos, que participaram efetivamente da troca gasosa. O valor normal varia entre 35 e 40 mmHg. Alguns aparelhos calculam a fração exalada de CO_2 , $FETCO_2$, dividindo a $PetCO_2$ pela pressão atmosférica.⁵³

PaCO₂ - PetCO₂: em uma situação ideal, a ventilação alveolar seria igual a perfusão ($V/Q = 1$), com isso a pressão arterial de CO_2 , $PaCO_2$, seria igual ao pico de pressão parcial de CO_2 ao final da expiração, $PetCO_2$. Porém, a perfusão alveolar não é homogênea, então alguns alvéolos não participam da troca gasosa, formando o chamado “espaço morto”. A diferença entre a $PaCO_2$ e a $PetCO_2$ é provocada pela presença desses espaços e reflete a área de superfície disponível para a troca gasosa. Em indivíduos saudáveis, essa diferença é de 2 – 5 mmHg, sendo possível estimar a $PaCO_2$ à partir da $PetCO_2$ sem a necessidade de gasometria arterial.³¹ Porém esse gradiente $PaCO_2 - PetCO_2$ pode ser afetado pela redução da perfusão pulmonar (*shunt*) ou aumento do espaço morto. Esse gradiente auxilia no diagnóstico de embolia pulmonar.⁵⁴

VD: o volume espaço morto (VD) se refere a parte do volume corrente que não participa das trocas gasosas, ou seja o volume de ar desperdiçado durante a ventilação. O VD é formado tanto pelo volume de ar que permanece nas vias aéreas condutoras (VDaw), quanto pelo ar de alvéolos que não são perfundidos. O volume do espaço morto das vias aéreas (VDaw) pode ser calculado diretamente pelos capnógrafos modernos, porém o cálculo do VD alveolar só pode ser realizado se obtivermos a PaCO₂ através da gasometria. A CV é a melhor ferramenta clínica para calcular o espaço morto de vias aéreas e através dos seus resultados pode-se avaliar a eficiência da troca gasosa.^{26,33}

Slopes: Os *slopes*, ou inclinações, da curva da CV trazem importantes informações acerca da fisiologia e patologias pulmonar. Os *slopes* das fases II e III da CV representam a distribuição da ventilação nos pulmões.⁵⁵

SIII: o *slope* da fase III é a medida da inclinação da fase 3 do capnograma (Figura 4). Ele representa a razão do delta da concentração de CO₂ entre o final da fase II e III sobre o delta de volume expirado na fase III. Estudos demonstram que o SIII é um bom marcador de homogeneidade da ventilação pulmonar e alteração da perfusão pulmonar. Foi encontrado aumento do SIII em pacientes asmáticos e com fibrose cística quando comparados a voluntários saudáveis.^{11,12} Um estudo demonstrou correlação do SIII com o VEF₁ obtido na espirometria, porém sujeitos com fibrose cística com valores de VEF₁ normais podem apresentar um aumento do SIII, indicando que o SIII pode ser sensível à não homogeneidade da ventilação nos estágios precoces da fibrose cística.⁵⁶ O uso da CV para avaliação de pacientes com espirometria normal, mas com risco de ter doença nas pequenas vias aéreas é importante porque permite intervenção precoce e previne a progressão da doença.⁵⁷

Aplicações da capnografia volumétrica durante a respiração espontânea

Segurança e eficácia na utilização das ferramentas para avaliar e monitorar a evolução e a deterioração, do dano e da função pulmonar, têm sido uma grande preocupação ética e científica no manejo de pacientes com em doenças pulmonares crônicas tanto em adultos quanto em crianças. A CV é considerada uma valiosa ferramenta na avaliação de pacientes com doenças pulmonares.⁵⁸

As aplicações práticas da CV têm crescido a medida que aumenta a compreensão da fisiologia das trocas gasosas. O uso da CV tem sido descrito e recomendado em diversos setores e situações clínicas, como unidades de terapia intensiva, centro cirúrgicos, emergências, durante procedimentos que necessitem sedação ou analgesia e recentemente, em pacientes em respiração espontânea.

Os métodos convencionais e não invasivos de se monitorar a ventilação de um paciente é através da expansibilidade torácica, medida da frequência respiratória e oximetria de pulso (SpO_2). Entretanto, somente esses sinais podem não ser suficientes para se verificar a adequação da ventilação pois a depressão respiratória pode ocorrer mesmo na presença de frequência respiratória normal. A monitorização do pico de concentração do CO_2 ao final da expiração ($PetCO_2$) com a CV permite monitorizar a ventilação do paciente e inferir a pressão arterial de CO_2 ($PaCO_2$), podendo reduzir a necessidade de coletas de gasometria.

A capnografia tem capacidade de detectar episódios de apnéia e hipoventilação, levando a intervenção precoce antes mesmo do exame clínico ou avaliação da oximetria de pulso.⁵⁹ A oximetria de pulso apesar de avaliar a oxigenação periférica, em pacientes utilizando oxigenoterapia suplementar não permite a detecção de hipóxia de forma precoce nos pacientes.⁶⁰ Por esse motivo, o uso da CV em pacientes em uso de oxigenoterapia e mecanicamente

ventilados, tem sido cada vez mais recomendado. As principais características da CV e a oximetria de pulso estão demonstradas no quadro 2.

Quadro 2 – Características da capnografia volumétrica e a oximetria de pulso.

	Capnografia volumétrica	Oximetria de pulso
Monitoriza	Ventilação pulmonar (entrada de O ₂ e saída de CO ₂)	Oxigenação periférica (concentração periférica de O ₂)
Fatores que interferem na leitura	Secreções e condensações	Circulação periférica, anemia, temperatura corporal, luminosidade ambiente
Tempo para detectar apnéia ou hipoventilação	Detecção imediata	30-60 seg

O uso da CV também tem crescido fora das unidades de terapia intensiva e dos centros cirúrgicos devido ao aumento do número de procedimentos realizados sob sedação leve ou analgesia em laboratórios de cateterismo, eletrofisiologia, radiologia e manejo da dor.⁸ A depressão respiratória é descrita como a principal complicação em procedimentos realizados sob sedação ou analgesia, levando a hipóxia, hipoxemia, e hipoventilação alveolar.⁵³ Não existe evidência do uso de CV durante o uso da ventilação não invasiva.

A utilização da capnografia em pacientes em respiração espontânea pode ser realizada de maneira fácil e segura. A CV também tem potencial aplicação na monitorização de pacientes sem sintomas respiratórios, no diagnóstico precoce de obstrução de vias aéreas.¹² O efeito dos broncodilatadores pode ser detectado em pacientes com asma por mudanças no *slope* II e III.¹¹ Como a CV consiste em um estudo não-invasivo da respiração espontânea ela

tem sido utilizada na avaliação da função pulmonar. A comparação entre as características da CV e a espirometria pode ser vista no quadro 3.

Quadro 3 – Comparação entre características da capnografia volumétrica e espirometria.

	Capnografia volumétrica	Espirometria
Tipo de respiração	Volume corrente	Volume corrente, mínimo e máximo
Manobras forçadas	-	Inspiração e expiração máxima
Compreensão	Mínima	Fundamental
Cooperação	Mínima	Fundamental
Idade necessária	-	> 3 anos
Inalação de gases inertes	-	-
<i>Lung clearance index</i>	Correlação com o <i>slope</i> da fase III	Correlação com o VEF ₁

Lung clearance index: índice de homogeneidade de vias aéreas periféricas derivado do teste de *multiple breath washout*, VEF₁: volume espiratório forçado no 1º segundo.

A monitorização da respiração espontânea a cada ciclo respiratório é importante, pois reflete a cada respiração a situação “real” do paciente. Como a CV requer mínima cooperação por parte do paciente, ele pode ser realizado em qualquer faixa etária, sendo muito útil na avaliação de pré-escolares. Além disso, com a CV é possível monitorar de forma constante o CO₂ durante condições respiratórias agudas.

A CV pode ser usada para analisar a distribuição da ventilação em pré-escolares incapazes de cooperar em testes que requeiram manobras forçadas ou como alternativa ao teste de *multiple breath washout*.³⁶ As vantagens da CV

quando comparada com o *multiple breath washout* é que, devido a não exposição aos gases marcadores reduz o tempo de exame, o risco de hipereatividade brônquica, o custo do exame e a emissão de gases tóxicos na atmosfera, como o hexafluoreto de enxofre.³⁶

Atualmente, o uso da CV para monitorar a função pulmonar e ventilatória em pacientes com doença pulmonares crônicas, como fibrose cística^{12,36}, asma¹¹ e doença pulmonar obstrutiva crônica³⁸ tem sido estudada. Quando comparados a indivíduos saudáveis, os pacientes com fibrose cística, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam um aumento significativo do SIII.

Situações patofisiológicas que alteram o metabolismo do CO₂ também podem ser detectadas através da CV. A eliminação aumentada de CO₂ verificada em quadros febris e obstrução das vias aéreas, bem como a eliminação reduzida no caso de hemorragia, podem ser detectadas pelo capnógrafo.

Aplicações da capnografia volumétrica durante a ventilação mecânica

Em pacientes em ventilação mecânica, os profissionais podem apenas observando as variáveis da CV, como a PetCO₂ e a relação VD/VT, alterar as estratégias ventilatórias dos pacientes.³ O ajuste dos parâmetros ventilatórios guiado pela CV auxilia no desmame da ventilação mecânica.¹⁹ Aumentos nos valores de VD em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, tem sido associado com aumento da sua mortalidade nesta enfermidade.⁶¹

Durante a ressuscitação cardio pulmonar é sugerida a monitorização das curvas de CV para uma avaliação qualitativa das manobras de ressuscitação.¹⁶ Com a parada cardio respiratória ocorre uma redução da altura do capnograma ou até mesmo o achatamento da curva e quando manobras

efetivas de reanimação são empregadas, ocorre um aumento da altura da curva e o CO₂ volta a ser detectado através do monitor do capnógrafo. A CV pode otimizar as compressões torácicas e detectar o retorno da circulação sistêmica.³ A capnografia é recomendada para verificar juntamente com o exame físico, a correta colocação do tubo endotraqueal. A monitorização do CO₂ também é útil no transporte de pacientes entubados⁶² e permite avaliação intraoperatória do *shunt* pulmonar⁶³.

O tromboembolismo pulmonar é uma situação freqüente. Estudos sugerem que a CV pode diagnosticá-lo, bem como realizar o acompanhamento clínico desses pacientes.^{62,64} No tromboembolismo ocorre aumento do espaço morto alveolar, assim como aumento do gradiente PaCO₂-PetCO₂. A CV associada ao dímero-D e ao quadro clínico pode diagnosticar tromboembolismo pulmonar, reduzindo a necessidade de exames de imagem, como a cintilografia pulmonar, angiotomografia computadorizada e arteriografia pulmonar.^{9,10} Como esses exames nem sempre estão disponíveis em todos os serviços, a validação de outros métodos diagnósticos, como a CV, pode ser útil.

Apesar do uso rotineiro da CV durante anestésias, seu uso nas unidades de terapia intensiva ainda não é frequente. Segundo Suarez-Sipmann já está na hora de se utilizar de forma rotineira essa poderosa ferramenta para monitorar e apoiar decisões na terapia intensiva.⁶⁵ A CV tem sido utilizada para verificar a eficiência de novas estratégias de ventilação mecânica e recrutamento alveolar, com titulação da pressão positiva expiratória final.²⁴ A eficiência da ventilação pode ser medida através da redução espaço morto, indicando melhora na relação V/Q, e através da diminuição da razão do espaço morto com o volume corrente (VD/VT), indicando que a maior parte do volume corrente está participando efetivamente da ventilação alveolar. O VTCO_{2br} quando reduzido pode indicar a presença de colapso pulmonar e quando aumenta pode indicar recrutamento alveolar.^{27,29}

Em pacientes em ventilação mecânica, os profissionais podem apenas observando as variáveis da CV, como o VD e a PetCO₂, alterar as estratégias ventilatórias dos pacientes, ajustar os parâmetros e auxiliar no desmame da ventilação mecânica.¹⁹ Aumentos nos valores de VD em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, tem sido associado com aumento da sua mortalidade nesta enfermidade.⁶¹

Limitações

Embora a CV seja um técnica promissora, algumas limitações têm prejudicado a disseminação do uso desse aparelho. Uma das limitações é a pouca disponibilidade de aparelhos comercializados. Alguns capnógrafos, como os do tipo *sidestream*, não tem a habilidade de realizar a medida contínua da concentração de CO₂ a cada respiração, por isso não tem sido utilizado para monitorar pacientes entubados.

Em paciente em ventilação mecânica, a adoção da CV como uma ferramenta à beira do leito tem sido limitada devido a dificuldade de interpretação dos dados e conceitos errados sobre a análise espaço morto.⁶⁵

O uso da CV em pacientes não entubados é dificultado pela necessidade de coleta do volume total expirado pelos pacientes com auxílio de máscaras ou bocais com clipe nasal. A análise em tempo real das variáveis da CV nesses pacientes também é dificultada pela variação do volume corrente do paciente durante a respiração espontânea.

Outra limitação da técnica, é o fato do nível de concordância entre o PetCO₂ medido pela CV e a PaCO₂, proveniente da gasometria, poder variar dependendo da situação clínica apresentada pelo paciente. Por isso, os profissionais de saúde devem compreender que a monitorização com a CV não substitui a medida arterial de CO₂ através da gasometria, mas apenas a complementa.⁶⁵

Em pacientes fazendo uso de Heliox a monitorização com a CV pode ser prejudicada pois o hélio afeta a medida da concentração de CO₂ em capnógrafos que medem a concentração do CO₂ através do infravermelho.⁸

Perspectivas

Restrepo *et al.*⁸ prevê que a capnografia vai se tornar não só padrão para monitorar adequação da ventilação, mas também um requisito obrigatório para melhorar a segurança do paciente. Segundo Kodali⁵³ os profissionais de saúde necessitam de treinamento para interpretar a CV pois, a partir de agora, ela será uma ferramenta utilizada de forma mais frequente, principalmente fora dos centros cirúrgicos.

Além disso, há a necessidade de desenvolvimento de novos capnógrafos e *softwares* que possam corrigir o tempo de análise do CO₂ e aprimorar a calibração do aparelho.³⁶

Apesar do reconhecimento da CV como ferramenta diagnóstica, essa ferramenta ainda é pouco explorada pelos clínicos. Mais estudos investigando a utilização da CV e suas potencialidades, permitiria uma melhor compreensão da fisiopatologia cardio pulmonar e ampliaria sua aplicabilidade na prática clínica.

Considerações finais

A CV fornece de forma não invasiva importantes informações sobre a relação ventilação-perfusão e é capaz de detectar de forma precoce eventos ventilatórios adversos. À partir da forma da curva da CV, seus ângulos e inclinações, é possível obter valiosas informações sobre a fisiologia pulmonar. O seu uso contínuo durante a anestesia é uma prática comum e bem estabelecida,

porém sua utilização têm sido cada vez mais recomendada durante situações de sedação ou analgesia, na terapia intensiva e emergências. É uma ferramenta capaz de auxiliar no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar e identificar a homogeneidade da ventilação. A CV fornece maior segurança aos clínicos e reduz os riscos associados a depressão ventilatória. Apesar da ampla possibilidade de aplicações práticas da CV, essa ferramenta ainda é pouco explorada na rotina clínica.

REFERÊNCIAS

1. Arnold JH, Thompson JE, Arnold LW. Single breath CO₂ analysis: description and validation of a method. *Critical care medicine* 1996;24:96-102.
2. Breen PH, Jacobsen BP. Carbon dioxide spirogram (but not capnogram) detects leaking inspiratory valve in a circle circuit. *Anesthesia and analgesia* 1997;85:1372-6.
3. Walsh BK, Crotwell DN, Restrepo RD. Capnography/Capnometry during mechanical ventilation: 2011. *Respiratory care* 2011;56:503-9.
4. Standards for basic anesthetic monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters (Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 20, 2010 with an effective date of July 1, 2011): American Society of Anesthesiologists.
5. American Academy of P, American Academy of Pediatric D, Cote CJ, Wilson S, Work Group on S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118:2587-602.

6. Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, et al. [The new international guidelines for cardiopulmonary resuscitation: an analysis and comments on the most important changes]. *Der Anaesthesist* 2001;50:342-57.
7. Recommendations for services and personnel for delivery of care in a critical care setting. Task Force on Guidelines. Society of Critical Care Medicine. *Critical care medicine* 1988;16:809-11.
8. Restrepo RD, Nuccio P, Spratt G, Waugh J. Current applications of capnography in non-intubated patients. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:629-39.
9. Moreira MM, Terzi RG, Cortellazzi L, et al. Volumetric capnography: in the diagnostic work-up of chronic thromboembolic disease. *Vascular health and risk management* 2010;6:317-9.
10. Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia Tde A, Paschoal IA. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2008;34:328-32.
11. Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *Jornal de pediatria* 2011;87:163-8.
12. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *Jornal de pediatria* 2012;88:509-17.
13. Fouzas S, Hacki C, Latzin P, et al. Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics* 2014;164:283-8 e1-3.
14. *Capnography: Clinical Aspects*. 2005 ed. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press.

15. Cheifetz IM, Myers TR. Respiratory therapies in the critical care setting. Should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respiratory care* 2007;52:423-38.
16. Terndrup TE, Rhee J. Available ventilation monitoring methods during pre-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71:10-8.
17. Blanch L, Romero PV, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva anesthesiologica* 2006;72:577-85.
18. Taskar V, John J, Larsson A, Wetterberg T, Jonson B. Dynamics of carbon dioxide elimination following ventilator resetting. *Chest* 1995;108:196-202.
19. Hubble CL, Gentile MA, Tripp DS, Craig DM, Meliones JN, Cheifetz IM. Dead-space to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Critical care medicine* 2000;28:2034-40.
20. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2002;346:1281-6.
21. Capek JM, Roy RJ. Noninvasive measurement of cardiac output using partial CO₂ rebreathing. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 1988;35:653-61.
22. Jaffe MB. Partial CO₂ rebreathing cardiac output--operating principles of the NICO system. *Journal of clinical monitoring and computing* 1999;15:387-401.
23. Young BP, Low LL. Noninvasive monitoring cardiac output using partial CO₂ rebreathing. *Critical care clinics* 2010;26:383-92.

24. Bihari S, Bersten AD. Chronic heart failure modifies the response to positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of critical care* 2012;27:639-46.
25. Bohm SH, Maisch S, von Sandersleben A, et al. The effects of lung recruitment on the Phase III slope of volumetric capnography in morbidly obese patients. *Anesthesia and analgesia* 2009;109:151-9.
26. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Borges JB, Hedenstierna G. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2011;55:597-606.
27. Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Scandurra A, Hedenstierna G. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO₂ elimination in healthy and sick lungs. *Anesthesia and analgesia* 2010;111:968-77.
28. Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, et al. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesia and analgesia* 2014;118:657-65.
29. Tusman G, Groisman I, Fiolo FE, et al. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesthesia and analgesia* 2014;118:137-44.
30. Banner MJ. Partial Pressure of End-Tidal Co₂ in the Icu: Reevaluating Old Beliefs: B8. *Anesthesiology* 2000;2000.
31. McSwain SD, Hamel DS, Smith PB, et al. End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space. *Respiratory care* 2010;55:288-93.

32. Kallet RH. Measuring dead-space in acute lung injury. *Minerva anesthesiologica* 2012;78:1297-305.
33. Sinha P, Soni N. Comparison of volumetric capnography and mixed expired gas methods to calculate physiological dead space in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive care medicine* 2012;38:1712-7.
34. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm S, Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2012;108:517-24.
35. Kline JA, Kubin AK, Patel MM, Easton EJ, Seupal RA. Alveolar dead space as a predictor of severity of pulmonary embolism. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2000;7:611-7.
36. Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves--a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013;12:277-83.
37. Liu JM, Hu HC, Shi MH, Yang WL, Zheng W, Wang YM. [The significance of volumetric capnography in assessment of asthmatic acute exacerbation staging]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2008;31:186-90.
38. Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2007;2:381-91.
39. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 2010;188:263-8.

40. Stromberg NO, Gustafsson PM. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatric pulmonology* 2000;29:94-102.
41. Kars AH, Bogaard JM, Stijnen T, de Vries J, Verbraak AF, Hilvering C. Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve. *The European respiratory journal* 1997;10:1829-36.
42. Yaron M, Padyk P, Hutsinpillar M, Cairns CB. Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm. *Annals of emergency medicine* 1996;28:403-7.
43. You B, Peslin R, Duvivier C, Vu VD, Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *The European respiratory journal* 1994;7:318-23.
44. Ahrens T, Wijeweera H, Ray S. Capnography. A key underutilized technology. *Critical care nursing clinics of North America* 1999;11:49-62.
45. Respironics. Volumetric Capnography - The Next Advance in CO2 Monitoring management. January 2012 ed.
46. Jaffe MB. Infrared measurement of carbon dioxide in the human breath: "breathe-through" devices from Tyndall to the present day. *Anesthesia and analgesia* 2008;107:890-904.
47. Fowler WS. LUNG FUNCTION STUDIES. II. THE RESPIRATORY DEAD SPACE. *American Journal of Physiology -- Legacy Content* 1948;154:405-16.
48. Fletcher R. The single breath test for carbon dioxide: University of Lund, Sweden; 1980.

49. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *British journal of anaesthesia* 1981;53:77-88.
50. Schreiner MS, Leksell LG, Gobran SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. Microemboli reduce phase III slopes of CO₂ and invert phase III slopes of infused SF₆. *Respiration physiology* 1993;91:137-54.
51. Scherer PW, Gobran S, Aukburg SJ, Baumgardner JE, Bartkowski R, Neufeld GR. Numerical and experimental study of steady-state CO₂ and inert gas washout. *J Appl Physiol* (1985) 1988;64:1022-9.
52. Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Interpreting expired CO₂ waveforms. *Anesthesia and analgesia* 1990;71:711-2.
53. Kodali BS. Capnography outside the operating rooms. *Anesthesiology* 2013;118:192-201.
54. Manara A, D'Hoore W, Thys F. Capnography as a diagnostic tool for pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine* 2013;62:584-91.
55. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO₂ expirograms. *Annals of biomedical engineering* 1994;22:293-306.
56. Singer F, Stern G, Thamrin C, et al. A new double-tracer gas single-breath washout to assess early cystic fibrosis lung disease. *The European respiratory journal* 2013;41:339-45.
57. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2009;78:339-55.

58. Almeida-Junior AA, da Silva MT, Almeida CC, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2007;8:372-7.
59. Anderson JL, Junkins E, Pribble C, Guenther E. Capnography and depth of sedation during propofol sedation in children. *Annals of emergency medicine* 2007;49:9-13.
60. Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 2--intrauterine and early postnatal lung growth. *Thorax* 1982;37:580-3.
61. Kallet RH, Zhuo H, Liu KD, et al. The association between physiologic dead-space fraction and mortality in subjects with ARDS enrolled in a prospective multi-center clinical trial. *Respiratory care* 2014;59:1611-8.
62. Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vascular health and risk management* 2009;5:9-12.
63. Fletcher R. The arterial-end-tidal CO₂ difference during cardiothoracic surgery. *Journal of cardiothoracic anesthesia* 1990;4:105-17.
64. Verschuren F, Heinonen E, Clause D, et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive care medicine* 2004;30:2129-32.
65. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: the time has come. *Current Opinion in Critical Care* 2014;20:333-9

CAPÍTULO 2

VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY CORRELATES WITH SPIROMETRY AND HIGH-RESOLUTION CT IN CYSTIC FIBROSIS

Authors: Oliveira PMN, Almeida-Junior AA, Ribeiro MAGO, Almeida CCB, Pereira ICMR, Morcillo AM, Ribeiro JD.

Abstract

Background: The aim of this study was to compare the volumetric capnography (VCap) with high-resolution computed tomography (HRCT) score and spirometry in children and adolescents with cystic fibrosis (CF).

Methods: CF patients out of acute pulmonary exacerbation performed VCap and spirometry in a single test occasion. HRCT was obtained in routine evaluation and modified Bhalla score punctuated scans. VCap and spirometry results were correlated with HRCT scores. The groups of patients with normal and abnormal spirometry were compared.

Results: 41 CF patients were evaluated with mean age of 13.85 years (± 3.01). HRCT score mean was 20.64 (6.5-33.5) while 14 patients (34.1%) had normal spirometry values. KPIv correlated significantly with the HRCT score ($r=0.520$, $p=0.001$) and with $FEV_1\%$ ($r= -0.70$, $p < 0.001$) and $FEF_{25-75\%}$ ($r= -0.65$, $p<0.001$). Also, $FEF_{25-75\%}$ showed stronger correlation with the HRCT score ($r= -0.65$, $p<0.001$). Phase III slope from VCap was steeper and capnographic index (KPIv)

were higher in patients with abnormal than normal spirometry ($p=0.01$ and $p=0.04$ respectively).

Conclusions: VCap is a useful tool in evaluating pulmonary status in children and adolescents with CF. KPIv correlates with HRCT score and spirometry a valuable index in the evaluation of lung disease. Still, HRCT score correlates better with spirometry than with the VCap. Further studies are needed to assess the ability of SIII and KPIv to discriminate between patients with normal and abnormal spirometry. VCap may be useful in functional monitoring of children and adolescents with CF.

Keywords: Capnography; pulmonary function; Tidal breathing test; Ventilation inhomogeneity; computed tomography.

Introduction

Most of the morbidity and mortality in cystic fibrosis (CF) are due to progressive pulmonary disease caused by airway infection-inflammation binomial leading to lung parenchymal destruction.¹ The early detection and treatment of CF lung disease has been a major challenge. Therefore, there is a growing demand for sensitive tools which can identify lung disease and can follow-up the deterioration of pulmonary function in CF patients. Although spirometry has been the main tool for monitoring pulmonary function, studies have indicated that it is not as sensitive tool in evaluating early peripheral lung disease.² Structural pulmonary damage may be present in CF patients without any pulmonary symptoms and in the presence of normal spirometry.²

Volumetric capnography (VCap) is a noninvasive measurement of carbon dioxide (CO_2) concentration versus tidal volume on a breath-by-breath

basis. It is a promising tool and feasible in CF patients.³ VCap is a simple tidal breathing test that allows the identification of a V/Q mismatch and it is considered the best tool to measure dead space.⁴ VCap have been used to identify ventilation inhomogeneity in chronic pulmonary disease, like asthma, COPD, and CF.⁵⁻⁷ VCap is different in healthy and CF patients and it can identify ventilation inhomogeneity in peripheral airways in CF patients even in presence of normal spirometry.⁸ According to Fuchs et al.³ VCap data correlates with lung clearance index in CF patients and could be introduced as a screening tool into CF clinical routine.

Over the last decade, chest high resolution computed tomography (HRCT) has become the gold standard for monitoring structural lung damage and its severity² and low dose bi-annual HRCT are recommended.⁹ However between HRCT imaging, functional measures are important to obtain for monitoring lung disease. Current studies indicate VCap as one of the best non-invasive methods to assess adequacy of ventilation in the non-intubated patient.¹⁰ Our hypothesis was that VCap is a useful tool to identify lung disease in CF patients and there is a correlation between VCap and HRCT score. Therefore, the aim of the study was to correlate volumetric capnography, spirometry and HRCT score in children and adolescents with CF.

Materials and Methods

A Cross-Sectional Study was carried out between 2011 and 2012 at a University hospital in Brazil. The university ethical committee approved the study and parental written informed consent was obtained from all participants (#25172).

We recruited patients with confirmed CF diagnose in the reference center for cystic fibrosis at University of Campinas. The CF diagnose is confirmed in our center by symptoms and signs of CF and two positive sweat tests (sweat chloride values above 60 mmol/L) and/or by identification of two CFTR mutations. In order to avoid bias, we only enrolled patients out of acute pulmonary exacerbation in the last 15 days evaluated by the CF clinical score.¹¹ The patients

were asked about their current medication and recent history of respiratory infections. Additional information such as age, weight, standing height, and data on the last sputum culture was documented for each subject. Sputum culture is routinely performed by patients every 3 months. Body mass index z-score was calculated using the software from World Health Organization WHO AnthroPlus v1.0.4 (WHO, Geneva, Switzerland),

The data collection was conducted in the Laboratory of Pulmonary Physiology at University of Campinas in a single test occasion. VCap was always performed before spirometry and both were conducted by the same investigator. The equipment used for VCap was CO2SMO® plus (Novametrix Inc., Wallingford, CT, USA), which measures CO₂ concentration by a mainstream infrared cell and airflow by an integrated pneumotachograph. The Analysis Plus program (Novametrix Inc., Wallingford, CT, USA) recorded variables for off-line data analysis. The pediatric flow meter sensor CAPNOSTAT® CO₂ (Novametrix Inc., Wallingford, CT, USA) was used between mouthpiece and equipment without significant increase in dead space. A routine CO₂ calibration and zero flow were performed before each measurement. During VCap patients were in an upright sitting position with their back to the capnograph monitor in order to avoid visual feedback. They were asked to breathe with a regular pattern through a mouthpiece and they used a nose clip. CO₂ and flow signals were continuously recorded for 5 minutes. Patients were allowed to disengage the mouthpiece just for a few seconds if necessary to swallow saliva and those measures were excluded later.

VCap tidal breaths curves were processed off-line. The first minute recorded from all regular tidal breaths was discarded taking into account that this is an adjustment period. Then, some tidal breaths curves were depurated according to Romero *et al.*¹² and Almeida *et al.*⁵ The curves not accepted for measurements were those with a peak end tidal CO₂ (P_{ET}CO₂) 5 mmHg lower or higher than the average P_{ET}CO₂ and curves with a tidal volume above or below 25% of average tidal volume. Final results give the average of the remaining curves measurements for each patient. Slopes of phase II (SII) and phase III (SIII) from VCap were

adjusted by tidal expired volume (VTe), respectively SnII and SnIII, in order to compare patients with different ages and high.¹³ The capnographic index (KPIv) was calculated: $(S_{III}/S_{II}) * 100$.³

Spirometry was performed by CPFS/D™ (MedGraphics® Cardiorespiratory Diagnostic System, Saint Paul, Minnesota, USA) according to American Thoracic Society and European Respiratory Society standardization.¹⁴ Data was processed by Breeze Suite 6.4.1.52 SP5 software version 510 (MedGraphics® Cardiorespiratory Diagnostic System, Saint Paul, Minnesota, USA). A calibration was performed before each measure using a 3-liter syringe. At least three maneuvers with low variability were performed by each patient. The maximum values of forced expiratory flow in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC (FEF_{25-75%}) was recorded by the software. The percentage of predicted for each subject was calculated using the equation of Polgar & Promadhat.¹⁵ Spirometry values were considered normal if FVC, FEV₁, and FVC/FEV₁ were above 80% and if FEF_{25-75%} was superior of 70%. Furthermore, patients were classified by lung disease severity.¹⁶

High resolution computed tomography (HRCT) is electively performed by patients every 2 years. HRCT is performed on helical high resolution CT scan 64 channels with 1-mm slice thickness every 10 mm. Images in maximum inspiration and expiration in the axial, coronal and sagittal planes were obtained. We scored patients' HRCT performed within 18 months before or after pulmonary function' tests with most of the scans being performed within 6 months (25 of 41 scans). Images were scored using a modified Bhalla scoring system.¹⁷ Modifications included additional HRCT abnormalities described in CF lung disease since the original publication by Bhalla *et al.*¹⁸ The total BS ranges from 0 to 37. Images were randomly and anonymously evaluated by 2 independent observers with more than 25 years of experience evaluating chest HRCT. Final HRCT score is the average of the 2 observers' scores for each patient. HRCT total scores were converted to percentages of the potential maximum score.

Abnormalities were considered to be present on HRCT scans only if the two observers agreed that the corresponding score was different from zero.

The statistical package SPSS 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Qualitative data was presented as absolute and/or relative frequency (%), while quantitative was presented as mean, standard deviation, median and range. The Kolmogorof-Smirnof test was applied to verify data normality. Pearson's correlation was performed between variables normally distributed or Spearman's correlation was performed between variables non-normally distributed. The significance level considered was 5% or $p < 0.05$.

Results

59 children and adolescents with CF performed spirometry and VCap and 41 fulfilled the inclusion criteria. Mean age was 13.85 years (range: 9 – 20) with 21 females (51.2%). Patients' demographics data, genotype, and microbiology data are presented in table 1. Mean BMI of the patients was 17.86 kg/m² and 25 patients had BMIs < 18.5 kg/m². The most frequent CFTR mutation was F508del heterozygous (56%). *Staphylococcus aureus* was the pathogen most frequent (80.49% of patients) followed by *Pseudomonas aeruginosa* (51.23% of patients).

Table 1 - Patients demographics data, genotype, and microbiology.

Variables	Mean ± SD	Median	Minimum - Maximum
Demographics			
Age, yr.	13.85 ± 3.01	13.00	9.00 - 20.00
Height, m	153.10 ± 15.41	154.00	120.5 - 185.5
Weight, Kg	43.13 ± 14.44	41.90	20.6 - 77.9
BMI, Kg/m ²	17.86 ± 3.42	17.40	13.70 - 27.30
Z-score BMI	-0.95 ± 1.26	-1.27	-3.55 - 1.98
Genotype, n° (% of patients)			
F508del homozygous	12 (29.3%)		
F508del heterozygous	23 (56%)		
Other	1 (2.4%)		
Unknown	5 (12.2%)		
Sputum culture, n° (% of patients)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (80.49%)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (51.23%)		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (4.88%)		
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (2.44%)		

Data are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. BMI: body mass index.

Results of HRCT score, spirometry, and VCap are shown in table 2. Spirometry measurements were considered normal in 14 (34.1%). Sample mean FEV₁ was 67.98 ± 22.99% of predicted, indicating a group with overall moderate lung disease.

Table 2 - Patients HRCT score, spirometry, and volumetric capnography results.

Variables	Mean ± SD	Median	Min - Max
Bhalla score, n° points	20.64 ± 6.91	21.00	6.5 – 33.5
Bhalla score, % points	55.30 ± 18.69		
HRCT abnormalities, n° patients (%)			
Bronchiectasis	40 (97.6%)		
Peribronchial thickening	41 (100%)		
Mucous plugging	40 (97.6%)		
Sacculations/abscesses	13 (31.7%)		
Generations of bronchial divisions	41 (100%)		
N° of bullae	12 (29.3%)		
Emphysema	15 (36.6%)		
Collapse/consolidation	28 (68.3%)		
Mosaic perfusion	13 (31.7%)		
Air trapping	22 (53.7%)		
Acinar nodules	41 (100%)		
Thickening of intralobular septa	37 (90.2%)		
Ground glass	31 (75.6%)		
Spirometry, % predicted			
FVC	78.56 ± 21.81	79.00	28 – 119
FEV ₁	67.98 ± 22.99	71.00	21 – 117
FVC/FEV ₁	81.46 ± 11.55	83.00	51 – 102
FEF ₂₅₋₇₅	55.95 ± 34.44	50.00	8 – 163
Volumetric Capnography			
RR, per min	19.52 ± 5.72	19.25	10.32 – 36.55
HR, bpm	89.67 ± 13.37	89.19	62.08 – 121.87
SpO ₂ , %	95.86 ± 2.52	96.50	85.70 – 99.59
VTe, mL	451.10 ± 177.58	411.36	212.19 – 905.92
VTe/Kg, mL/Kg	10.84 ± 3.19	10.32	5.95 – 19.87
VDaw, mL	99.23 ± 32.09	92.78	58.25 – 205.45
VCO ₂ , mL/m	204.97 ± 54.00	182.63	128.30 – 326.63
PetCO ₂ , mmHg	36.61 ± 3.98	36.70	26.84 – 43.75
SII, mmHg/L	399.88 ± 131.01	383.97	151.23 – 699.30
SnII, mmHg/L/mL	1.08 ± 0.64	1.04	0.22 – 2.71
SIII, mmHg/L	28.31 ± 16.32	25.24	5.88 – 84.61
SnIII, mmHg/L/mL	0.083 ± 0.076	0.060	0.01 – 0.40
KPIv	7.66 ± 4.76	5.80	1.53 – 22.15

Data are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. FVC: forced vital capacity, FEV₁: forced expired volume in 1st second, FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity, RR: respiratory rate, HR: heart rate, SpO₂: saturation of peripheral oxygen, VTe: expired tidal volume, VDaw: airways dead volume, VCO₂: carbon dioxide elimination per minute, PetCO₂: peak

end-tidal CO₂, SII: slope of phase II of capnogram; SnII: slope of phase II normalized by VTe, SIII: slope of phase III of capnogram, SnIII: slope of phase III normalized by VTe, KPIv: capnographic index (SIII/SII*100).

During Vcap 16 (40%) patients had RR above 20 breaths per minute. Most patients SpO₂ were normal ranged (mean SpO₂ 95.86 ± 2.52) but one patient had SpO₂ below 90%. PetCO₂ were outside normal range (35 – 40 mmHg) in 21 (51.22%) patients. Patients with abnormal spirometric values had significant steeper SIII compared to patients with normal spirometric values (mean SIII 33.50 and 16.63 respectively, p = 0.036) (Table 3). The KPIv was significantly different between patients with normal and abnormal values of spirometry (3.87 and 8.63 respectively, p = 0.010). The patients with abnormal spirometric values had steeper SnIII and lower VCO₂ compared to patients with normal spirometric values, although this difference was not statistically significant. All the other capnographic parameters were not significantly different between patients with normal and abnormal spirometric values.

Table 3 – Capnographic parameters compared between patients with normal and abnormal spirometric values.

Variables	Normal spirometry		Abnormal spirometry		p-value
	Median	IC95%	Median	IC95%	
N° of patients, n (%)	14 (34.1%)		27 (65.9%)		
VCO ₂ , mL/m	210.88	194.67 - 252.76	175.43	174.10 - 217.78	0.064
SIII, mmHg/L	16.63	14.52 - 25.80	33.50	25.27 - 39.20	0.036*
SnIII, mmHg/L/mL	0.04	0.03 - 0.07	0.09	0.07 - 0.13	0.056
KPIv	3.87	3.44 - 6.84	8.63	6.88 - 10.88	0.010*

Results presented as median and confidence interval of 95%. *indicate significant p-value. VCO₂: carbon dioxide elimination per minute, SIII: slope of phase III of capnogram; SnII: slope of phase II normalized by VTe, KPIv: capnographic index (SIII/SII*100).

All patients had some kind of HRCT abnormality punctuated by the modified Bhalla score (Table 2). Mean Bhalla score of patients HRCT was 20.64 ± 6.91 which corresponds to 55.3% of total score points. The least patient' Bhalla score was 6.5 indicating that even the mildest patient had structural lung abnormalities. All patients had peribronchial thickening, some abnormality in at least one generation of bronchial division, and acinar nodules. The least frequent abnormalities scored were bullae (29.3%), Sacculations/abscesses (31.7%), and pattern of mosaic perfusion (31.7%). There was no significant HRCT score difference between patients with normal and abnormal spirometric values ($p > 0.05$).

Results demonstrated that patients with lung structural abnormalities scored by HRCT with the same Bhalla score could have completely different spirometry and VCap results (Fig. 1). Figure 1.A top showed the HRCT of a patient with normal lung function according to spirometry measurements and $KPIv = 5.11$ (Capnogram 1.A). In contrast, figure 1.B top showed the HRCT of a patient with mild lung function disease according to spirometry measurements and $KPIv = 8.37$ (Capnogram 1.B).

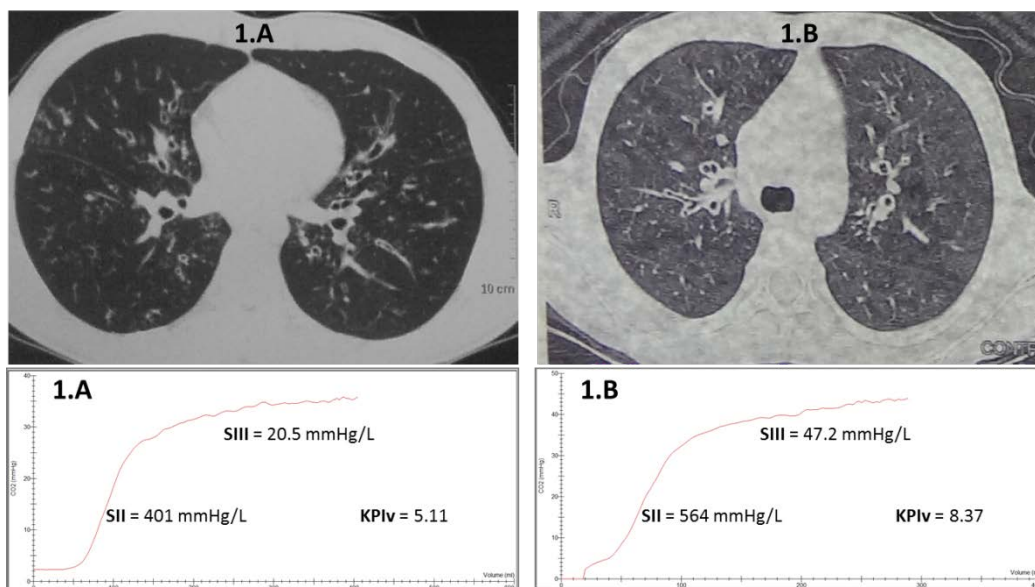


Fig. 1 – Both patients with HRCT score of 27 points. A) Patient with normal lung function (FVC = 97%, FEV₁ = 88%, FEV₁/FVC = 95%, FEF₂₅₋₇₅ = 93%) and KPIv = 5.11 ; B) Patient with mild lung function impairment (FVC = 90%, FEV₁ = 79%, FEV₁/FVC = 85%, FEF₂₅₋₇₅ = 67%) and KPIv = 8.37.

There was significant Spearman correlation between HRCT score and the following VCap parameters: SIII ($r = 0.489$, $p = 0.001$), SnIII ($r = 0.413$, $p = 0.008$) e KPIv ($r = 0.520$, $p = 0.001$; Fig. 2). Besides, there was a significant Spearman correlation between some VCap and spirometric parameters (Table 4). KPIv was the VCap parameter with strongest correlation with HRCT score and spirometry parameters.

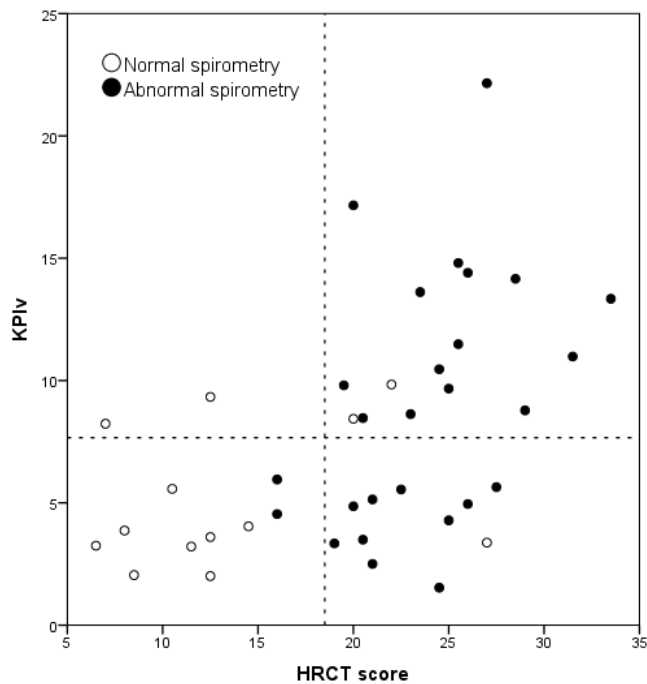


Fig. 2 - Individual capnographic index ($KPIv = (SIII/SII) \cdot 100$) versus High-resolution CT (HRCT) score in 14 (34.1%) patients with normal spirometry versus 27 (65.9%) patients with abnormal spirometry. As HRCT score increases, indicating worsening structural lung disease, KPIv also increases ($r = 0.520$, $p = 0.001$). Horizontal line: mean of KPIv = 7.66 and vertical line: mean of HRCT score total points = 18.5.

Table 4 – Correlation between volumetric capnography and spirometry parameters.

	FVC%	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC%	FEF ₂₅₋₇₅ %
VCO ₂ , mL/m	0.323 (0.042)	0.364 (0.021)	NS	NS
SII, mmHg/L	0.299 (0.061)	NS	NS	NS
SIII, mmHg/L	-0.490 (0.001)	-0.599 (<0.001)	-0.388 (0.013)	-0.554 (<0.001)
SnIII, mmHg/L/mL	-0.389 (0.013)	-0.492 (<0.001)	NS	- 0.421 (0.007)
KPIv	-0.637 (< 0.001)	-0.697 (< 0.001)	-0.504 (0.001)	-0.656 (<0.001)

Results presented as Spearman correlation coefficient (p-value). NS: non-significant.

FVC: forced vital capacity, FEV₁: forced expired volume in 1st second, FEF₂₅₋₇₅%, forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC, VCO₂: carbon dioxide elimination per minute, SII: phase II slope of capnogram, SIII: phase III slope of

capnogram, SnIII: SIII normalized by expired tidal volume, KPIv: capnographic index (SIII/SII*100).

There was a negative correlation between HRCT score and spirometry parameters. Pearson's correlation coefficient were $FVC\% = -0.54$ ($p < 0.001$), $FEV_1\% = -0.63$ ($p < 0.001$) e $FEV_1/FVC\% = -0.47$ ($p = 0.002$). However, the strong correlation were between HRCT score and $FEF_{25-75}\%$ ($r = -0.65$, $p < 0.001$) (Fig. 3).

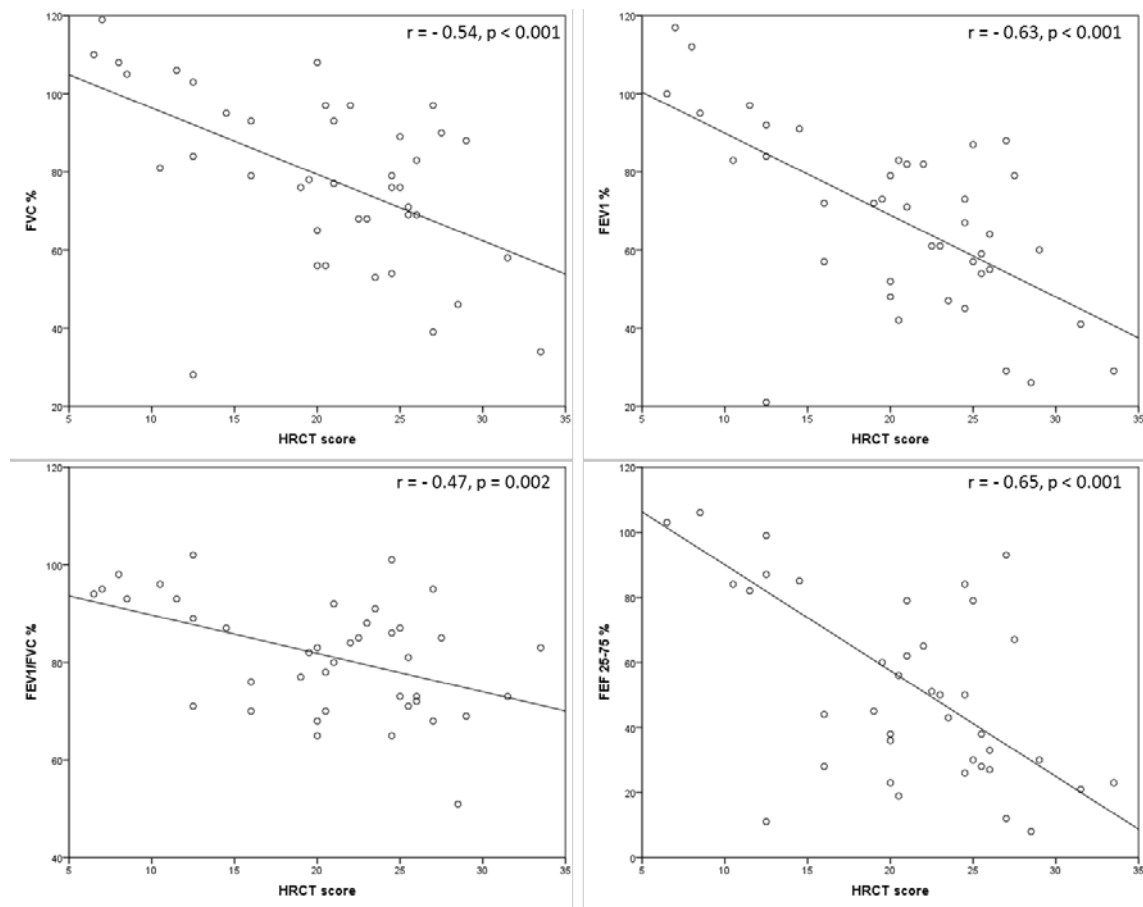


Fig. 2 – Pearson's correlation between individual spirometry parameters ($FEV_1\%$, $FEV_1/FVC\%$, and $FEF_{25-75}\%$) and high-resolution CT score in 41 CF patients.

Discussion

At the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate correlation between VCap, spirometry, and HRCT score in children and adolescents with CF. Several recent studies indicate VCap as a promising tool.^{3,10,19,20} VCap is a tool to assess ventilation homogeneity and it is capable of distinguish healthy children from those with pulmonary chronic disease.^{3,5,8} VCap have been used to evaluate chronic pulmonary diseases and the present study adds to the existing evidence.

SIII from capnogram is considered to be the main outcome of washout tests and it reflects more peripheral ventilation inhomogeneity. SIII is caused by sequential emptying of lung units with different CO₂ concentrations with worse ventilated units contributing more to the final part of the capnogram curve.^{20,21} KPIv is a VCap index that relates SII and SIII and it represents the ventilation-perfusion mismatch. KPIv is used to assess ventilation inhomogeneity and ventilation-perfusion mismatch.^{20,22} According to previous study, there is a correlation between KPIv with lung clearance index in CF patients.³ The lung clearance index measured by multiple breath washout is a sensitive measure of ventilation inhomogeneity and it reflects abnormalities of the smaller airways which are considered the site of early lung injury in CF whereas FEV1 mostly reflects proximal airways in early disease.^{23,24} However, the test long duration is a potential impediment in daily clinical practice and in patients with severe lung disease.²⁵ The VCap is simpler, faster and cheaper than multiple breath washout tests because it does not need inert gases and thereby allow wider use of the method. In the present study, KPIv was the VCap outcome with best correlation with HRCT score. Since HRCT is the gold standard to diagnose and monitor lung damage²⁶, the KPIv may be a useful tool to evaluate early CF lung disease.²⁰

Patients with chronic pulmonary disease have steeper SIII and greater KPIv than healthy subjects^{3,5,6,8,27} Previous report also showed the same result in

CF patients, however it was described an overlap of individual KPIv results between CF and controls.³ They indicated that this *overlap* could be caused by variation in breathing pattern between studied subjects. In the present study, patients with abnormal spirometry had steeper SIII and higher KPIv than patients with normal spirometry, but there was an overlap between these studied groups. In our study 16 patients had respiratory rate above 20 rpm, thus lower tidal volume. A shorter expiratory phase can cause overestimation of SIII and consequently KPIv. Therefore, further studies controlling breathing pattern are needed to confirm the potential capacity of VCap to diagnose patients with normal and abnormal pulmonary function.

In the present study, there was a significant correlation between KPIv with the FEV₁% suggesting that KPIv can yield valuable information about airway obstruction and pulmonary function. Singer *et al.*²⁸ tested a new double-tracer gas single-breath washout and reported a significant proportion of CF children that had normal FEV1 but with abnormal indices of ventilation inhomogeneity. The author suggests that measures of distal ventilation distribution inhomogeneity, like SIII, are sensitive in early CF lung disease, whereas measures of proximal airways obstruction (FEV1) are reliable in advanced CF lung disease. Measures of ventilation distribution offer complementary information to standard lung function tests, such as spirometry, as well as improved feasibility across wider age ranges and sensitivity in the detection of early lung damage.²⁹ Although widespread use, the spirometry may not be sensible to detect abnormal lung function in CF patients.^{2,30} VCap could be used to evaluate patients with lung diseases but with normal spirometry, because it may allow the early intervention and prevention of pulmonary disease progression. The variable with strongest correlation with HRCT score was with the FEF₂₅₋₇₅% ($r = - 0,65$) confirming the assumption that CF lung disease begins in peripheral airways and FEF₂₅₋₇₅% is the first spirometry outcome with abnormal values.³¹

Structural lung abnormalities in CF patients begin before they were born during fetal period.³² Most toddlers with one year old already present some kind of HRCT abnormality.^{33,34} Bronchiectasis is considered the main finding in HRCTs of patients with CF, followed by mucus plugging.³⁵ HRCT abnormalities reported in our study are consistent with the literature.³⁶ In order to quantify lung damage, several scores have been proposed to evaluate HRCT scans in CF patients and modified Bhalla score have shown to be reliable and reproducible.³⁶

HRCT can be done in CF children since one year old and it is recommended every 2 years.⁹ Although, between HRCT images it is important to obtain functional measures for monitoring lung disease. Spirometry can be just performed by children above five years old, because it depends on patient's comprehension and cooperation. Our results demonstrate that HRCT is capable of detecting structural lung damage, before functional lung impairment detected by spirometry. This finding is in agreement with reports postulating that in early CF lung disease the association between pulmonary function and HRCT are weak.^{2,37}

Despite our results indicated a good correlation between spirometry and HRCT score, the spirometry had normal values in some patients even in the presence of pulmonary structural abnormalities detected by HRCT. It is important to emphasize that even all patients in our study presented HRCT abnormalities; the spirometry was within normal predicted values in 34% of patients. Spirometry is still the most common pulmonary function test and its results may be abnormal in CF patients out of acute pulmonary exacerbation even in the presence of structural lung damage.³⁸ There are some hypotheses that may justify this finding. First of all, pulmonary function in CF patients is generally normal at early stages of lung disease when beside bronchiectasis it is identified air trapping.³⁸ At the present study, most of patients had moderated lung impairment ($FEV_1\% = 68\%$). Secondly, Bhalla modified system score some reversible HRCT abnormalities like mucous plugging while spirometry it is a functional measure.

The divergence between HRCT and spirometry findings in the present study calls attention to the fact that spirometry is the main marker of severity and progression of CF lung disease, being also considered to define drug's efficacy.³⁹ Although HRCT is valuable on patients stratification in researches, still it is not routinely used to define therapeutic efficacy because there are some concerns on HRCT frequency. Patients expose to high radiation doses could interfere CF survivor.⁴⁰ The difference between spirometry and HRCT results at the present study reinforces the need to use other tools for assessment and management of CF patients.

The fact that spirometry and HRCT were not performed at the same day could have interfered on our results. A VCap limitation is the fact that in a tidal breathing test the breathing pattern may vary leading to variations in SII, SIII, and KPIV values. Despite VCap being a monitoring tool used primarily in ICU setting, it has proven to be a valuable tool in assessment of not intubated patients.^{10,41} Since the patient does not need to perform forced breathing maneuvers during VCap, it can be used to evaluate preschoolers unlike spirometry. Furthermore, spirometry results may vary according to patient's effort, technical expertise, and reference equations.¹⁶ Further studies comparing pulmonary function diagnostic tools can benefit CF centers because you can identify and act earlier in lung injury. Due to KPIV overlap found in patients with normal and abnormal spirometry, further studies are needed to confirm the KPIV diagnostic value of airway obstruction in children and adolescents with CF.

Conclusions

KPIV from VCap correlates with HRCT score and spirometry and it proves to be a valuable index in the evaluation of lung disease. Still, HRCT score correlates better with spirometry than with the VCap. SIII and KPIV are higher in

patients with abnormal spirometry than the ones with normal spirometry, but the ability to discriminate these patients should be further studied. VCap is a useful tool to evaluate pulmonary status of children and adolescents with CF. This is a noninvasive test and it does not demand cooperation from patient, so it has the potential to assess young children. Therefore, the VCap may be suitable in functional monitoring of children and adolescents with CF.

Acknowledgments

We would like to thank all patients and their families for taking part in this study.

References

1. Davis PB. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review* 2001;22:257-64.
2. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2004;23:93-7.
3. Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves--a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013;12:277-83.
4. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: the time has come. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:333-9.

5. Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *Jornal de pediatria* 2011;87:163-8.
6. Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:983-9.
7. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 2010;188:263-8.
8. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *Jornal de pediatria* 2012;88:509-17.
9. Tiddens HAWM, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: The role of chest computed tomography. *Paediatr Respir Rev*;15:92-7.
10. Restrepo RD, Nuccio P, Spratt G, Waugh J. Current applications of capnography in non-intubated patients. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2014;8:629-39.
11. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clinical therapeutics* 1999;21:1343-56.
12. Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2007;2:381-91.

13. Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, et al. Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology* 1995;82:64-73.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 2005;26:319-38.
15. Polgar G PV. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal* 2005;26:948-68.
17. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution ct demonstrate more rapid decline than fev1 in adults with cystic fibrosis*. *CHEST Journal* 2006;130:1424-32.
18. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179:783-8.
19. Fouzas S, Hacki C, Latzin P, et al. Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics* 2014;164:283-8 e1-3.
20. Stromberg NO, Gustafsson PM. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatric pulmonology* 2000;29:94-102.
21. Gronlund J, Swenson ER, Ohlsson J, Hlastala MP. Contribution of continuing gas exchange to phase III exhaled PCO₂ and PO₂ profiles. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1987;62:2467-76.
22. Krauss B, Deykin A, Lam A, et al. Capnogram shape in obstructive lung disease. *Anesthesia and analgesia* 2005;100:884-8, table of contents.

23. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66:481-8.
24. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:129-34.
25. Latzin P, Thompson B. Double tracer gas single-breath washout: promising for clinics or just a toy for research? *European Respiratory Journal* 2014;44:1113-5.
26. Tiddens HA, Rosenow T. What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis? *Pediatric radiology* 2014.
27. Qi GS, Gu WC, Yang WL, Xi F, Wu H, Liu JM. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung* 2014;192:661-8.
28. Singer F, Stern G, Thamrin C, et al. A new double-tracer gas single-breath washout to assess early cystic fibrosis lung disease. *The European respiratory journal* 2013;41:339-45.
29. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2009;78:339-55.
30. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:228-31.
31. Macklem PT. The Physiology of Small Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S181-S3.

32. Meyerholz DK, Stoltz DA, Namati E, et al. Loss of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Produces Abnormalities in Tracheal Development in Neonatal Pigs and Young Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1251-61.
33. Thia LP, Calder A, Stocks J, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax* 2013.
34. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* 2009;155:623-8.e1.
35. Vult von Steyern K, Björkman-Burtscher I, Geijer M. Radiography, tomosynthesis, CT and MRI in the evaluation of pulmonary cystic fibrosis: an untangling review of the multitude of scoring systems. *Insights Imaging* 2013:1-12.
36. Folescu TW, Marques EA, Boechat MCB, Daltro P, Higa LY. Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol* 2012;38:41-9.
37. Hall GL, Logie KM, Parsons F, et al. Air Trapping on Chest CT Is Associated with Worse Ventilation Distribution in Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed following Newborn Screening. *PloS one* 2011;6:e23932.
38. Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146-52.
39. Filho L, Ferreira FA, Reis FJC, Britto MCA, Levy CE, Clark. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol* 2013;39.

40. de González AB, Kim KP, Samet JM. Radiation-induced Cancer Risk from Annual Computed Tomography for Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:970-3.

41. Kodali BS. Capnography outside the operating rooms. *Anesthesiology* 2013;118:192-201.

CAPÍTULO 3

PROGRESSÃO DOS DESFECHOS PULMONARES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil.

Autores: Pricila Mara Novais de Oliveira; Armando Augusto Almeida-Junior; Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro; Celize Cruz Bresciani Almeida; Inês Carmelita Minniti Rodrigues Pereira; André Moreno Morcillo; José Dirceu Ribeiro.

RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar o dano pulmonar utilizando espirometria, capnografia volumétrica (VCap) e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em crianças e adolescentes com fibrose cística (FC).

Método: Realizou-se um estudo prospectivo em um centro de referência em atendimento de FC. Os pacientes foram avaliados em dois tempos (tempo 1 e tempo 2) no período de 4 anos. Foram incluídos pacientes fora de exacerbação pulmonar aguda que realizaram a espirometria, VCap e TCAR nos tempos 1 e 2. As TCAR foram pontuadas por dois observadores através do escore de Bhalla modificado. As medidas obtidas no tempo 1 foram comparadas com o tempo 2 e a taxa de variação anual das mesmas foi calculada ($\Delta = \text{Medida 2} - \text{Medida 1} / \text{Intervalo de tempo entre a medida 1 e 2}$).

Resultados: Dos 64 pacientes inicialmente avaliados, 23 participaram do estudo. Tanto a espirometria, quanto a TCAR e a VCap demonstraram piora da doença pulmonar no período estudado. A variação anual do escore de TCAR (+7,38%) foi maior do que a variação do índice capnográfico (+0,32%), do FEF25-75% (-5,71%) e do VEF₁% (4,39%). Pacientes com comprometimento leve da função pulmonar apresentaram maior declínio do VEF1 e menor aumento da pontuação do escore de TCAR quando comparado aos pacientes moderados e graves pela espirometria (p=0,02).

Conclusão: A TCAR foi a ferramenta que melhor detectou a progressão da doença, porém ela avalia somente a estrutura pulmonar. O índice capnográfico é uma ferramenta útil na avaliação da evolução da doença pulmonar em pacientes com FC. A espirometria apresentou maior variação nos estágios iniciais da doença pulmonar, enquanto a TCAR variou mais em pacientes nos estágios mais avançados. Nossos resultados reforçam o caráter complementar das ferramentas testadas e a necessidade de diferentes tipos de monitoramento na doença pulmonar da FC.

INTRODUÇÃO

A taxa de declínio da função pulmonar em pacientes com FC serve como referência para avaliar as terapêuticas utilizadas e na concepção de estudos clínicos.¹ Atualmente, existem várias ferramentas de avaliação da função pulmonar para os pacientes com FC. A espirometria é o método mais comum de avaliação da função pulmonar e um importante marcador de resposta à intervenções terapêuticas, de prognóstico, e muito utilizada em avaliações transversais ou a curto prazo.² Porém, de acordo com pesquisas recentes, a

espirometria não é sensível na detecção do dano pulmonar precoce, fato que é mais precocemente detectado pela tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).^{3,4} A TCAR fornece importante informação sobre o dano pulmonar estrutural causado pela FC e é uma ferramenta mais sensível que a espirometria na avaliação das progressões da doença nesses pacientes.^{3,5}

Recomenda-se a realização da TCAR na FC à cada 2 anos devido a carga de radiação excessiva.⁵ No período entre as TCAR é recomendado a realização de medidas funcionais sensíveis que possam acompanhar a evolução da doença pulmonar. A Capnografia volumétrica (VCap) tem se mostrado uma valiosa e promissora ferramenta na avaliação distribuição da ventilação em pacientes com doenças pulmonares crônicas.^{6,7} Estudos recentes demonstram que ela é capaz de distinguir pacientes saudáveis de fibrocísticos e o índice capnográfico (KPIv) derivado de suas medidas, tem se mostrado útil.^{8,9} Porém, no melhor do nosso conhecimento até hoje nenhum estudo utilizou a VCap na avaliação da progressão da doença pulmonar em pacientes com FC.

As ferramentas para avaliar a função pulmonary existentes são pouco sensíveis para detectar o início precoce da doença pulmonar e a heterogeneidade regional da ventilação pulmonar.⁴ A maior parte das medidas funcionais necessita da cooperação do paciente e com isso avaliam apenas crianças acima de 6 anos de idade. Portanto, os lactentes, as crianças jovens e pacientes com doença pulmonar leve poderiam se beneficiar com o desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a progressão da doença pulmonar com a espirometria, capnografia volumétrica e tomografia computadorizada de alta resolução em crianças e adolescentes com FC.

MÉTODO

População

Foi realizado um estudo com uma coorte de 64 pacientes do Centro de Referência em FC do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. O comitê de ética da Universidade Estadual de Campinas aprovou o estudo (#25172) e o termo de consentimento escrito foi obtido para todos os pacientes. A coleta dos dados foi conduzida no no Laboratório de Fisiologia Pulmonar e no Centro de Radiologia.

A FC foi confirmada por dois testes do suor positivos (Gibson e Cook) com concentração de cloro acima de 60 mmol/L e/ou pela identificação de duas mutações do gene CFTR. Os pacientes avaliados em Abril de 2008 para o estudo de Ribeiro et al.⁸ foram convidados para reavaliação em Fevereiro de 2012. Houve um intervalo médio de 3,74 (2,7 - 4,2) anos entre o tempo 1 (2008) e o tempo 2 (2012) e nesse período foram coletadas: 2 espirometrias, 2 testes de VCap e 2 TCAR. Os pacientes realizaram as provas de função pulmonar e VCap fora do período de exacerbação pulmonar aguda, sendo esta avaliada pelo escore clínico da FC.¹⁰ Foram excluídos os pacientes que faleceram durante o período do estudo e que tinham a TCAR somente no tempo 1 ou 2.

No dia da coleta, os sujeitos envolvidos no estudo foram questionados sobre sua história recente de infecções respiratórias. Foram obtidas informações adicionais como idade, peso e altura. Dados do genótipo dos pacientes e comorbidades, como diabetes e insuficiência pancreática, foram colhidos do prontuário médico. O z-score do IMC foi calculado utilizando o programa da organização mundial de saúde WHO AnthroPlus v1.0.4 (WHO, Genebra, Suíça).

Teste de função pulmonar

A espirometria e a VCap foram ambos realizados no mesmo. VCap foi sempre realizada antes da espirometria e os testes foram conduzidos pelo mesmo pesquisador.

O equipamento utilizado para realizar a VCap foi o CO₂SMO®plus! (Novamatrix Inc., Wallingford, CT, EUA), o qual mede a concentração de CO₂ no ar exalado através de um sensor infravermelho do tipo *mainstream* e o fluxo aéreo medido pelo pneumotacógrafo integrado. As variáveis foram registradas pelo programa Analysis plus! (Novamatrix Inc., Wallingford, CT, EUA) para posterior análise. O sensor pediátrico CAPNOSTAT®CO₂ (Novamatrix Inc., Wallingford, CT, EUA) foi usado entre o aparelho e o bocal do paciente sem aumento significativo do espaço morto. Uma calibração de rotina era empregada antes das coletas de dados. Os participantes permaneciam sentados de costas para o monitor a fim de evitar *feedback* visual. Durante o exame foi solicitado que os pacientes respirassem de forma regular, através de um bocal utilizando um clipe nasal. As medidas foram gravadas por 5 minutos de forma contínua e os pacientes eram autorizados a remover o bucal caso necessitassem deglutir saliva, sendo as medidas referentes a esse período excluídas posteriormente.

O primeiro minuto gravado das medidas da VCap foi eliminado, levando-se em conta de que este é um período de adaptação ao aparelho. A seguir, os ciclos respiratórios foram depurados de acordo com Almeida *et al.*⁷ Eliminaram-se os ciclos respiratórios nos quais o pico expiratório de CO₂ (PetCO₂) foi maior ou menor do que 5mmHg do PetCO₂ médio ou com o volume corrente maior ou menor do que 25% do volume corrente médio. A média dos ciclos respiratórios restantes foi realizada para produzir um ciclo respiratório único para análise dos dados. Os slopes da fase II (SII) e da fase III (SIII) da VCap foram normalizados pelo volume corrente expirado (VTe) (SnII e SnIII), para permitir a

comparação de pacientes respirando a diferentes VTe.¹¹ O índice capnográfico (KPIv) também foi calculado: (SIII/SII) * 100.⁹

A espirometria foi realizada pelo CPFS/D™ (MedGraphics® Cardiorespiratory Diagnostic System, Saint Paul, Minnesota, EUA) seguindo as recomendações da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*.¹² Os resultados foram gravados pelo programa Breeze Suite 6.4.1.52 SP5 versão 510 (MedGraphics® Cardiorespiratory Diagnostic System, Saint Paul, Minnesota, EUA). Uma calibração foi realizada antes de todas as medidas usando uma seringa de 3 litros. Pelo menos três medidas com baixa variabilidade foram realizadas pelos pacientes. Os maiores valores obtidos em cada variável foram selecionados pelo programa. A porcentagem do previsto para cada sujeito foi calculada com base na equação de Polgar & Promadhat.¹³ Os pacientes também foram classificados de acordo com a gravidade do comprometimento da função pulmonar em leve (VEF₁ > 80%), moderado (VEF₁ entre 50 e 80%) e grave (VEF₁ < 50%) de acordo com valores previstos de VEF₁.¹⁴

Escore da tomografia computadorizada de alta resolução

As imagens torácicas foram obtidas utilizando TCAR helicoidal com 64 canais com cortes de 1 mm de espessura a cada 10 mm. Foram obtidas imagens em inspiração e expiração máximas nos planos axial, coronal e sagital. Foi avaliada a última TCAR dos pacientes, realizadas dentro de no máximo 1 ano e meio antes ou após os testes de função pulmonar, com a maior parte das imagens obtidas dentro de 6 meses (25 de 41 imagens). As imagens foram analisadas de forma independente e em ordem aleatória. As TCAR foram pontuadas de acordo com o Escore de Bhalla modificado.^{15,16} O escore de cada paciente corresponde a soma da pontuação obtida pelo mesmo em cada categoria de anormalidade pontuada. Houve um encontro para padronização da pontuação pelos

observadores. A pontuação total do escore varia de 0 a 37. As imagens foram avaliadas de forma anônima e aleatória por 2 observadores independentes com mais de 25 anos de experiência com TCAR de tórax. Os avaliadores eram cegos quanto a identificação do paciente, gravidade da doença e resultados dos outros exames. Foi realizada a média das pontuações individuais dos 2 observadores para cada paciente. O escore da TCAR total foi convertido em porcentagens do escore de Bhalla máximo.

Cultura de secreção

A cultura de secreção é realizada em nosso centro de rotina a cada 3 meses para pacientes. As amostras foram coletadas por expectoração espontânea ou por escovado (*swab*) de orofaringe no tempo 1 e 2 e foram processadas pelo laboratório de microbiologia da UNICAMP utilizando metodologia padronizada. Foi considerado para a pesquisa a cultura de secreção realizada pelos pacientes na data mais próxima à prova de função pulmonar e VCap.

Medidas longitudinais

Entre o tempo 1 e 2 a taxa anual de variação da espirometria, Vcap e TOCAR foi calculada da seguinte forma: $\Delta = (\text{Exame 2} - \text{Exame 1}) / \text{Intervalo de tempo entre os exames para cada paciente.}^3$

Análise estatística

Na análise dos dados empregou-se o software SPSS 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Os dados qualitativos são apresentados na forma de

frequência absoluta e relativa (%), enquanto os quantitativos, na forma de mediana e intervalo de confiança de 95%.

Para comparação dos valores absolutos dos resultados obtidos no tempo 1 e no tempo 2 referentes a espirometria, capnografia e TCAR empregamos o teste de Wilcoxon. Para comparação entre o grupo de pacientes com comprometimento leve da função pulmonar e o grupo moderado e grave foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para todas as análises adotou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

População, dados demográficos e cultura de escarro

Dos 64 pacientes (29 do gênero masculino e 35 feminino) avaliados em 2008, 2 pacientes foram à óbito durante o período do estudo, 4 não concordaram em participar da reavaliação em 2012 e 35 foram excluídos por não ter realizado a TCAR no tempo 1 ou 2. Por isso, nossa amostra final foi composta de 23 pacientes.

No tempo 1 do estudo a idade mediana dos pacientes era de 9,55 anos, enquanto no tempo 2 foi de 13,55 anos (Tabela 1). A diferença de tempo entre a avaliação realizada no tempo 1 e 2 do estudo foi em mediana de 3,72 anos (Mínimo - máximo: 2,70 - 4,22). No período do estudo, a amostra de pacientes que já apresentavam Z-escore do IMC negativo, apresentaram piora do mesmo. A mutação do gene CFTR era conhecida para 19 pacientes, desses 30,4% eram F508d homocigotos e 47,9% eram F508d heterocigotos. Foi analisada a cultura de secreções de todos os pacientes no tempo 1 e 2, sendo o organismo mais comum tanto no tempo 1 quanto no tempo 2, o *Staphylococcus aureus* [17 (73,9%)

pacientes no tempo 1 e 19 (82,6%) dos pacientes no tempo 2]. A *Pseudomonas aeruginosa* estava presente no tempo 1 em 8 (34,8%) e no tempo 2 em 10 (43,5%) pacientes. No período de estudo, nenhum paciente estava colonizado por *Burkholderia cepacea*.

Tabela 1 – Distribuição dos dados demográficos, genótipo, e cultura de secreção.

	TEMPO 1		TEMPO 2		P
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	
Demográficos					
N	23		23		
Idade, anos	9,55	8,72 - 10,70	13,35	12,33 - 14,41	< 0,001*
Z-score IMC	-0,53	-0,97 - -0,09	-1,29	-1,59 - -0,55	0,012*
Genótipo, n° (%)					
F508d homozigoto	7	30,4 %			
F508d heterozigoto	11	47,9 %			
Outro	1	4,3 %			
Desconhecido	4	17,4 %			
Cultura de secreção, n° (%)					
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	73,9%	19	82,6%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	34,8%	10	43,5%	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	0	0	0	
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0	0	
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	0	0	1	4,3 %	

Resultados apresentados em mediana e intervalo de confiança de 95%.

P valor relativo ao teste de Wilcoxon. *p < 0,05.

Dados do tempo 1 referentes à 2008 e do tempo 2 referentes à 2012.

Espirometria

Todas as medidas espirométricas deterioraram significativamente no período estudado (Tabela 2). A mediana do VEF₁ no tempo 1 foi de 88% do previsto, indicando um grupo de pacientes com comprometimento leve da função pulmonar. A taxa de declínio anual do VEF₁ foi de 4,93%, sendo no tempo 2 a mediana do VEF₁ de 71% do previsto, apontando um grupo com comprometimento moderado da função pulmonar (Figura 1 e Tabela 3). Dentre as variáveis da espirometria, o FEF25-75% foi a variável que apresentou maior taxa de redução anual com queda de 5,71% (Figura 1). No tempo 1 a mediana do FEF25-75% foi de 80% passando para 67% no tempo 2.

Na amostra estudada, 3 pacientes apresentaram pouca ou nenhuma variação da espirometria durante o período do estudo; com a taxa de declínio anual do VEF₁% e do FEF25-75% inferior a 1,5%. Apenas 2 pacientes apresentaram melhora do VEF₁% e do FEF25-75% superior a 2% anual durante o período do estudo.

No tempo 1, 15 pacientes tinham doença pulmonar leve com mediana do VEF₁ de 97% do previsto, apresentando queda anual do VEF₁ de 5,62% (Tabela 3). 6 pacientes no tempo 1 tinham comprometimento moderado da espirometria com mediana do VEF₁ de 60,5% do previsto. O grupo considerado grave no tempo 1 era de 2 pacientes, com média do VEF₁ de 39% do previsto. Houve uma diferença significativa da variação do VEF₁% entre o grupo de pacientes com comprometimento leve e moderado + grave ($p < 0,05$). O grupo com comprometimento leve apresentou maior taxa de piora anual (- 5,62%/ano) quando comparado ao grupo moderado ou grave (- 1,04%/ano).

Tabela 2 – Comparação dos dados de espirometria, capnografia volumétrica e escore de TCAR no tempo.

	TEMPO 1		TEMPO 2		P
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	
N	23		23		
Escore TCAR	15,5	13,19 - 17,72	23,5	19,25 - 24,75	< 0,001*
Espirometria,					
% previsto					
CVF	91	80,19 - 96,41	76	66,48 - 85,70	0,033*
VEF ₁	88	73,23 - 93,99	71	55,58 - 75,81	0,001*
VEF ₁ /CVF	98	87,46 - 99,68	83	76,58 - 87,07	< 0,001*
FEF _{25-75%}	80	61,76 - 91,11	67	54,54 - 79,98	< 0,001*
Capnografia					
Volumétrica					
VTe	307,32	269,15 - 412,08	376,18	359,91 - 535,45	< 0,001*
VDaw	77,42	69,09 - 93,86	92,79	83,82 - 112,57	< 0,001*
VCO ₂	154,07	145,12 - 189,30	179,38	181,08 - 231,87	0,001*
PetCO ₂	37,83	35,29 - 39,30	36,96	35,14 - 38,82	0,903
SII	542,18	450,49 - 662,08	380,07	332,66 - 443,27	0,001*
SnII	1,71	1,50 - 2,96	1,16	0,81 - 1,43	< 0,001*
SIII	26,62	24,25 - 38,86	32,36	23,02 - 39,04	0,738
SnIII	0,08	0,08 - 0,18	0,084	0,059 - 0,137	0,089
KPIv (%)	4,76	4,62 - 7,77	8,23	6,17 - 10,53	0,036*

Resultados apresentados em mediana e intervalo de confiança de 95%.

P valor realtivo ao teste de Wilcoxon. *p < 0,05

Dados do tempo 1 referentes à 2008 e do tempo 2 referentes à 2012.

VTe: volume corrente expirado, VDaw: volume espaço morto de vias aéreas, VCO₂: volume de CO₂ produzido por minuto, PetCO₂: pico de CO₂ no final da expiração, SII: slope da fase II da capnografia volumétrica; SnII: slope normalizado da fase II da capnografia volumétrica; SIII: slope da fase III da capnografia volumétrica, SnIII: slope da fase III da capnografia volumétrica.

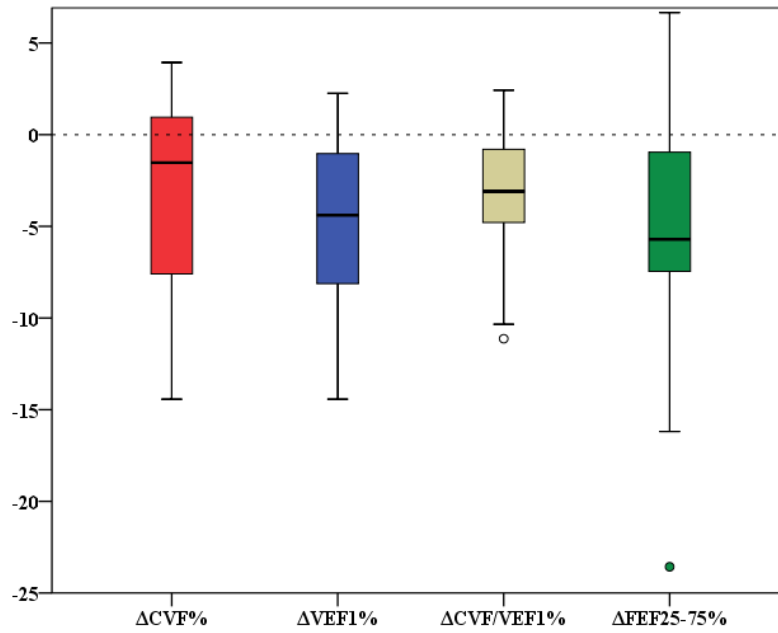


Figura 1 – Queda anual dos valores previstos (Δ) para as variáveis da espirometria durante o período do estudo.

Tabela 3 – Comparação das taxas de variação anuais dos dados demográficos, espirometria, capnografia volumétrica e tomografia computadorizada de alta resolução de acordo com a gravidade da espirometria.

	Leve	Moderado + Grave	TOTAL	P
N	15	8	23	
ΔDemográficos				
Z-escore IMC	- 0,24	- 0,13	- 0,23	0,268
ΔEscore TCAR	1,69	3,59	2,73	0,023*
ΔEspirografia, % predito				
CVF	- 1,90	- 0,50	-1,53	0,428
VEF ₁	- 5,62	- 1,04	- 4,39	0,023*
CVF/VEF ₁	- 3,55	- 0,67	- 3,24	0,087
FEF _{25-75%}	- 6,82	- 2,45	- 5,71	0,065
ΔCapnografia volumétrica				
VTe	17,01	20,61	18,62	0,728
VDaw	4,47	3,67	4,47	0,591
VCO ₂	7,41	6,07	7,41	0,190
PetCO ₂	0,01	- 0,10	- 0,03	0,428
SII	- 137,89	- 155,87	- 148,52	0,975
SnII	- 0,18	- 0,19	- 0,18	0,776
SIII	0,11	- 0,17	0,11	0,925
SnIII	- 0,002	- 0,003	- 0,002	0,825
KPIv	0,49	0,32	0,32	0,728

Resultados apresentados em mediana. P valor referente ao teste de Mann-whitney comparando grupo leve com moderado + grave. *p < 0,05

N: número de pacientes; VTe: volume corrente expirado; VDaw: volume espaço morto de vias aéreas, VCO₂: volume de CO₂ produzido por minuto, PetCO₂: pico de CO₂ no final da expiração, SII: slope da fase II da capnografia volumétrica; SnII: slope normalizado da fase II da capnografia volumétrica; SIII: slope da fase III da capnografia volumétrica, SnIII: slope da fase III da capnografia volumétrica, KPIv: índice capnográfico.

Capnografia volumétrica

Não houve diferença da mediana da frequência respiratória, frequência cardíaca e saturação de oxigênio dos pacientes entre o tempo 1 e 2 (p > 0,09). Também não houve diferença do pico expirado de CO₂ (PetCO₂), do SIII e SnIII do tempo 1 para o tempo 2 (p > 0,09) (Tabela 2). Houve aumento significativo do volume corrente expirado (VTe), volume espaço morto (VDaw) e do volume de

CO₂ exalado por minuto (VCO₂) ($p \leq 0,001$) (Figura 2). Também verificou-se redução significativa do SII e SnII, com conseqüente aumento significativo do KPIv ($p \leq 0,001$). O KPIv no tempo 1 foi igual a 4,76 e no tempo 2 igual a 8,23, apresentando taxa de aumento anual de 0,32% ao ano, sendo. Dentre as variáveis da capnografia, o KPIv foi a que apresentou maior taxa de aumento anual (Figura 3).

No tempo 1, os 15 pacientes com doença pulmonar leve de acordo com a espirometria, apresentaram aumento anual mediano do KPIv de 0,49% (Tabela 4). Os 6 pacientes que no tempo 1 tinham comprometimento moderado e os 2 graves obtiveram uma taxa de aumento anual de 0,32% no KPIv.

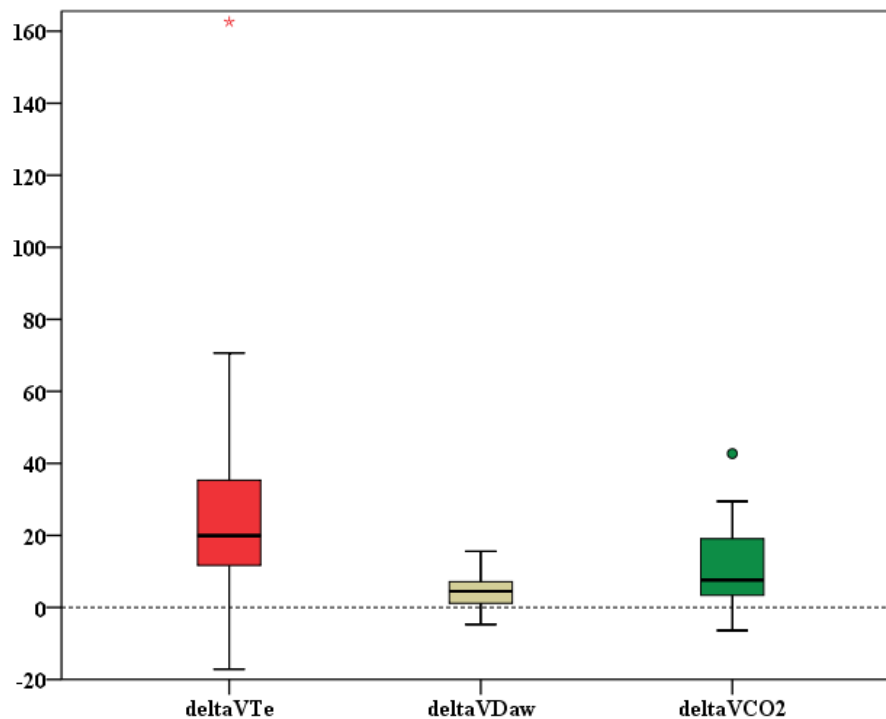


Figura 2 – Aumento anual (Δ) do volume corrente expirado (VTe), volume espaço morto (VDaw) e volume de CO₂ produzido por minuto (VCO₂) durante o período do estudo.

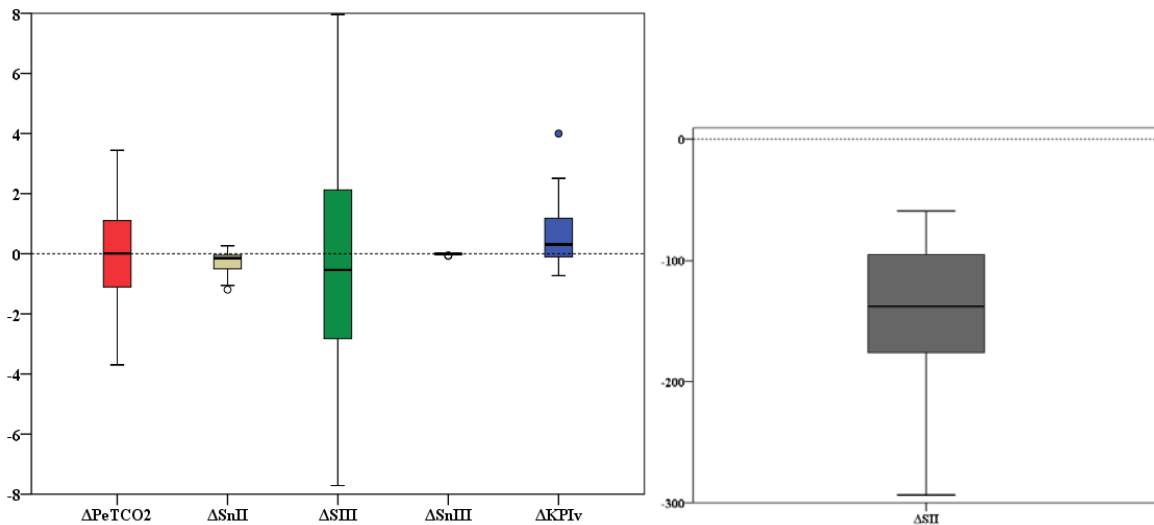


Figura 3 – Variação anual (Δ) do pico de CO₂ exalado (PetCO₂), slope da fase III (SIII), slope da fase II normalizado (SnII), índice capnográfico (KPIv) e slope da fase II (SII) no período do estudo.

Tomografia computadorizada de alta resolução

O diferença de tempo média entre a espirometria e VCap para a realização da TCAR foi de 4 meses antes ou depois. As anormalidades mais comuns pontuadas na TCAR tanto no tempo 1, quanto no tempo 2 foram as bronquiectasias, espessamento peribrônquico, impactação de muco e nódulos acinares (Tabela 4). Já as alterações menos encontradas no tempo 1 e 2 foram as bolhas e enfisemas pulmonares. Praticamente todas as categorias pontuadas pelo escore de Bhalla modificado aumentaram a pontuação, indicando maior deterioração da estrutura pulmonar. Houve redução da frequência do aprisionamento aéreo apenas em um paciente.

Anualmente, houve aumento anual da pontuação do escore de Bhalla modificado de 2,73 pontos absolutos, o que equivale 7,38% da pontuação total do escore (Tabela 3 e Figura 4). O grupo de pacientes com comprometimento leve da

função pulmonar apresentou uma taxa de aumento do escore de TCAR significativamente menor do que o grupo com comprometimento moderado ou grave ($p = 0,023$, tabela 3). Comparada a espirometria e a VCap, a taxa de aumento anual da pontuação do escore total da TCAR foi proporcionalmente maior; pois a taxa anual de declínio do FEF25-75% foi de 5,71%, enquanto a de aumento do KPIv foi de 0,32%.

Tabela 4 – Anormalidades encontradas na TCAR no tempo 1 e tempo 2.

	TEMPO 1		TEMPO 2	
	n	%	n	%
Bronquiectasias	21	91,3	23	100
Espessamento peribrônquico	21	91,3	23	100
Impactações de muco	20	87,0	23	100
Abcessos ou saculações	3	13,0	8	34,8
Bolhas	1	4,3	7	30,4
Enfisema	6	26,1	14	60,9
Colapso/consolidação	12	52,2	18	78,3
Perfusão em mosaico	6	26,1	9	39,1
Aprisionamento de ar	16	69,6	15	65,2
Nódulo acinar	22	95,7	23	100
Espessamento de septo intralobular	19	82,6	22	95,7
Vidro fosco	18	78,3	18	78,3

Valores apresentados em número absoluto de pacientes e %.

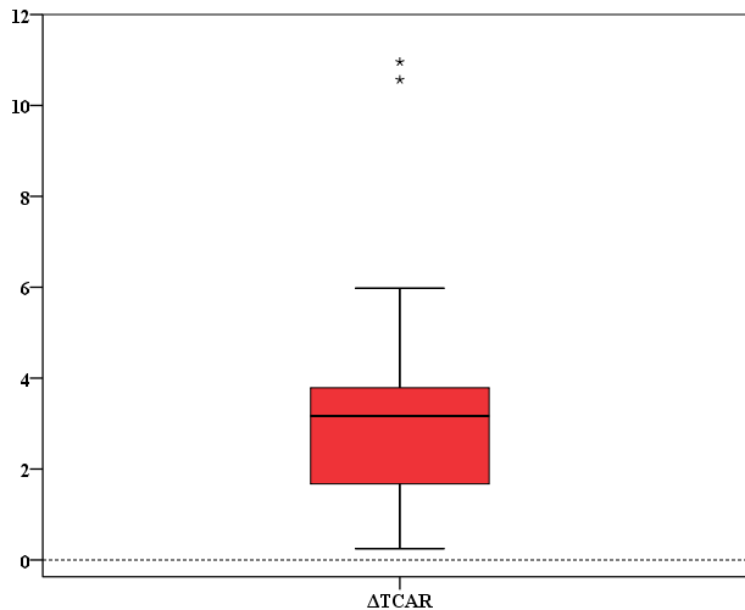


Figura 4 – Aumento anual (Δ) do escore de Bhalla modificado aplicado a TCAR no período do estudo.

DISCUSSÃO

No melhor do nosso conhecimento, esse estudo foi o primeiro a avaliar a variação dos resultados de VCap em pacientes com FC. O KPIv, bem como as demais variáveis da VCap, demonstraram ser úteis no acompanhamento longitudinal de pacientes com FC. Nossos resultados demonstraram que as três ferramentas constataram a deteriorização da doença pulmonar, porém a taxa de variação anual da TCAR foi superior a da espirometria e VCap. Enquanto o escore de TCAR aumentou 7,38%/ano, o FEF 25-75% reduziu 5,71%/ano e o KPIv aumentou 0,32%/ano.

A VCap é uma ferramenta que avalia a homogeneidade da ventilação e estudos recentes a apontam como uma técnica promissora na avaliação de

pacientes em ventilação espontânea e na distinção de crianças saudáveis daquelas com FC.^{8,9,17,18} A inclinação da fase III da VCap, ou SIII (SnIII), é um importante parâmetro de avaliação das curvas de washout de gases pois representa o esvaziamento sequencial das unidades pulmonares com diferentes concentrações de CO₂. Como as unidades alveolares menos ventiladas contribuem mais com a parte final da curva do capnograma, o SIII é capaz de informar sobre a distribuição dos gases na periferia pulmonar.^{17,19} Já o KPIv relaciona a inclinação da fase II e III da VCap permitindo melhor avaliação da relação ventilação-perfusão.

O aumento do VTe, VDaw e VCO₂ do tempo 1 para o tempo para o tempo 2 pode ter ocorrido devido ao crescimento e desenvolvimento do sistema respiratório das crianças. De acordo com Ream et al. o aumento da secção transversal alveolar que ocorre com o crescimento pulmonar está associado a aumento do VDaw e redução da inclinação do SIII.¹¹

Pacientes com doenças pulmonares crônicas apresentam maior inclinação da curva do capnograma (SIII ou SnIII maior) e maior KPIv quando comparados a indivíduos saudáveis^{7-9,20,21} Em estudo prévio do nosso grupo, foi encontrada correlação do KPIv com o FEV₁% obtido na espirometria (dados submetidos - capítulo 2). Singer *et al.*²² sugerem que o SIII é sensível na determinação da distribuição não homogênea da ventilação desde os estágios precoces da FC, enquanto medidas de obstrução proximal como o VEF₁ são mais confiáveis na doença pulmonar avançada. Fuchs *et al.* demonstraram que o SIII e KPIv são diferentes em pacientes com FC quando comparados à controles saudáveis, corroborando os achados de Ribeiro et al.^{8,9} Também foi demonstrada correlação do KPIv com o *lung clearance index* (LCI) proveniente do teste de *multiple breath washout* em pacientes com FC.⁹ O LCI é apontado como uma medida mais sensível do que a espirometria na identificação de doenças de vias aéreas periféricas, porém a longa duração do teste é um impedimento para o uso do LCI na prática clínica diária e em pacientes graves.²³⁻²⁵ O KPIv derivado da

VCap é uma alternativa não invasiva, de fácil utilização e mais barata do que o LCI por não utilizar gases inertes. No estudo prévio do nosso grupo, o KPIv foi a variável da VCap que apresentou maior correlação com o escore de TCAR (dados submetidos – capítulo 2). Como a TCAR é considerada padrão ouro na identificação de lesão pulmonar⁵, o KPIv pode ser uma variável útil na avaliação da doença pulmonar em pacientes com FC.¹⁷

A taxa de declínio do VEF1% dos nossos pacientes no período estudado foi maior do que a relatada em outros estudos.²⁶ Enquanto a taxa de queda anual no presente estudo foi de 4,39%, o estudo Que et al. Relata a taxa de 2,5% numa coorte de pacientes. O autor também relata que há uma diferença na taxa de declínio da função pulmonar entre coortes de pacientes que foram submetidos a protocolos de tratamento diferente. De Jong et al.³ relataram declínio de 7% no VEF1/ano e constataram maior sensibilidade da TCAR na avaliação da progressão da doença pulmonar em crianças com FC. A espirometria apesar de amplamente utilizada, pode não ser capaz de detectar alterações pulmonares em pacientes com FC principalmente nas fases iniciais da doença.^{3,27} No estudo prévio do nosso grupo, a variável da espirometria que apresentou melhor correlação com a TCAR foi o FEF₂₅₋₇₅% (dados submetidos – capítulo 2) corroborando a afirmação de que a doença pulmonar na FC se inicia nas vias aéreas periféricas e que o FEF₂₅₋₇₅% é a primeira variável a demonstrar alterações na espirometria.²⁸

O fato de alguns pacientes terem apresentado pouca variação da espirometria durante o período do estudo ou até melhora dos valores de VEF1 e FEF₂₅₋₇₅% pode ter ocorrido devido a época de realização dos exames de função pulmonar. De acordo com Santos et al., a espirometria quando realizada imediatamente após o período de descolonização pode apresentar valores superiores ao basal do paciente e quando realizada no período pré-descolonização, pode apresentar valores inferiores ao basal.²⁹ Apesar de avaliarmos pacientes sem sinais e sintomas de exacerbação pulmonar aguda, não

é possível saber em que período do ciclo de descolonização o paciente se encontrava.

A correlação positiva entre estado nutricional e função pulmonar está bem documentada e a piora do estado nutricional é um fator de risco para aceleração do declínio da função pulmonar.³⁰ Com relação ao estado nutricional dos pacientes no tempo 1, 21 (91,3%) dos pacientes apresentaram IMC abaixo de 18.5 kg/m² e a mediana do Z-escore IMC diminuiu de -0,53 no tempo 1 para -1.29 no tempo 2, indicando piora do estado nutricional. Não se sabe se o baixo IMC precede o declínio do VEF1 ou o contrário, mas sabe-se que baixo IMC (IMC < 19 Kg/m²) e VEF1 (VEF1 < 80%) estão correlacionados com uma maior mortalidade em pacientes com FC.³¹ Um estudo retrospectivo avaliou a função pulmonar e o estado nutricional de pacientes com FC apontando como fatores associados ao menor declínio da função pulmonar um maior IMC basal, menor taxa de declínio do IMC, ausência de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e início de uso da dornase alfa antes dos 9 anos de idade.³²

Pesquisas sugerem que as exacerbações pulmonares agudas tem um papel no declínio da função pulmonar, que não retornam ao basal após a exacerbação.³³ Um quarto dos pacientes com CF não recuperam a função pulmonar após a exacerbação pulmonar, mesmo após receber antibioticoterapia. Portanto, quanto mais precoce são as intervenções nas fases crônicas e nas exacerbações pulmonares, maiores são as chances de prevenção do declínio acelerado da função pulmonar.

A bronquiectasia representa um dano irreversível e progressivo na estrutura pulmonar e afeta a qualidade de vida de pacientes com FC.^{3,34} Cerca de um quarto dos pacientes com FC já apresentam bronquiectasias logo após a triagem neonatal, fato que aumenta progressivamente com acúmulo de neutrófilos nas vias aéreas e colonização por *Pseudomonas Aeruginosa*.³⁵ No presente estudo foi encontrada a prevalência de bronquiectasias em mais de 90% dos

pacientes cujas mediana de idade era de 9,5 anos. De Jong et al.³ verificaram que as bronquiectasias em crianças com FC aumentaram com taxa de 1,7% ao ano, enquanto no mesmo intervalo de tempo o VEF1% reduziu 1,1% ao ano. O autor demonstrou deteriorização mais rápida e de forma mais frequente do escore de avaliação da TCAR, do que os parâmetros de função pulmonar em crianças e adultos com FC. Estudos tem demonstrado que a TCAR é uma ferramenta de monitorização da progressão das anormalidades estruturais mais sensível do que os testes de função pulmonar.^{3,24} Os testes de função pulmonar são medidas indiretas do dano pulmonar estrutural e são insensíveis para detectar alterações pequenas e localizadas na estrutura pulmonar. A TCAR mede um aspecto diferente da doença pulmonar, tendo um carácter complementar no monitoramento da FC. Em estudo prévio do nosso grupo, encontramos correlação do valor do FEF25-75% com a pontuação do escore de Bhalla modificado ($r = - 0,65$), entretanto houve uma discrepância entre as anormalidades detectadas pela TCAR com os valores de espirometria dentro da normalidade em 34% dos pacientes (dados submetidos – capítulo 2). Atualmente, o projeto ALARA (*as low as reasonably*) tem permitido a realização de tomografias com baixas doses de radiação a cada 2 anos.⁵

Nosso estudo apresenta limitações como a não proporcionalidade numérica entre a gravidade de pacientes dividido a ausência de TCAR em alguns pacientes. Muitos pacientes realizaram TCAR nas cidades de origem e nós tínhamos acesso apenas aos laudos. Portanto estes pacientes não foram incluídos no estudo. Mesmo tendo o cuidado de confirmar que os pacientes não estavam em exacerbação pulmonar aguda, o fato de não ter sido possível a realização da TCAR, no mesmo dia da espirometria e da VCap, pode representar um viés.

Poucos estudos compararam as mudanças estruturais e funcionais em crianças menores de 6 anos de idade, pois a avaliação funcional de crianças nessa faixa etária requer equipamentos e técnicas específicas.^{5,36} A VCap é uma ferramenta promissora nesse sentido, pois é capaz de realizar a avaliação não

invasiva da função pulmonar e como não necessita da cooperação do paciente para sua realização, pode ser utilizada por crianças abaixo dos 6 anos de idade.

A compreensão dos mecanismos de lesão pulmonar e do declínio da função pulmonar nos pacientes com FC fornece valiosa informação aos clínicos e pesquisadores, permitindo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que possam reduzir a perda da função pulmonar nesses pacientes. Devido a diferentes habilidades das ferramentas de avaliação, os pacientes com FC podem necessitar de diferentes formas de avaliação do sistema respiratório. De acordo com Tiddens *et al.*³⁷ na '*FC moderna*' é preciso um tratamento multimodal para monitorar a doença pulmonar e personalizar o tratamento para a necessidade dos pacientes. O autor reforça a importância da obtenção de medidas funcionais entre a realização das TCARs. Além disso, é necessário o desenvolvimento de protocolos para monitorização função e da deterioração do dano pulmonar de pacientes com FC baseados no perfil de risco o que poderá maximizar o manejo e a qualidade de vida destes pacientes.

Se a VCap é uma ferramenta útil, no acompanhamento da função pulmonar de pré-escolares com FC e outras doenças pulmonares crônicas, incapazes de cooperar para a realização da espirometria, permanece para investigação futura.

Nossos resultados e a análise da literatura permitem afirmar que a monitorização da função e da deterioração e do dano pulmonar em crianças com FC deve ser realizada de forma sistemática e sequencial. A busca por novos marcadores de avaliação da evolução da função e dano pulmonar, na FC, continua sendo um motivo de novos estudos.

CONCLUSÃO

A espirometria, a VCap e TCAR foram capazes de detectar piora da doença pulmonar em crianças e adolescentes com FC. Porém, a TCAR foi mais sensível na detecção da deteriorização da estrutura pulmonar quando comparada a piora da função pulmonar avaliada pela espirometria e a homogeneidade da ventilação avaliada pela VCap no período estudado. A VCap demonstrou ser uma ferramenta útil na avaliação da progressão da doença, principalmente através da monitorização do KPIV. A espirometria apresentou maior variação nos pacientes classificados inicialmente como leves, enquanto a TCAR variou mais em pacientes com comprometimento moderado e grave da função pulmonar. Nossos resultados reforçam o caráter complementar das ferramentas testadas na avaliação funcional e estrutural da doença pulmonar.

Agradecimentos

Agradeço a colaboração de todos os pacientes e da equipe multidisciplinar do Centro de Referência em Fibrose Cística da UNICAMP na elaboração e execução desse estudo. Além disso, agradeço à Dra. Inês Minitti pela avaliação das tomografias computadorizadas utilizadas nesse estudo e ao Dr. André Morcillo pelo auxílio na análise estatística dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:334-7.

2. Barry PJ, Horsley AR. Discordance between clinical, physiological, and radiological measures in cystic fibrosis. *Respirology case reports* 2014;2:129-31.
3. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2004;23:93-7.
4. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Annals of the American Thoracic Society* 2013;10:S1-S11.
5. Tiddens HA, Rosenow T. What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis? *Pediatric radiology* 2014.
6. Fouzas S, Hacki C, Latzin P, et al. Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics* 2014;164:283-8 e1-3.
7. Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *Jornal de pediatria* 2011;87:163-8.
8. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *Jornal de pediatria* 2012;88:509-17.
9. Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves--a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013;12:277-83.

10. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clinical therapeutics* 1999;21:1343-56.
11. Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, et al. Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology* 1995;82:64-73.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 2005;26:319-38.
13. Polgar G PV. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
14. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal* 2005;26:948-68.
15. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179:783-8.
16. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution ct demonstrate more rapid decline than fev1 in adults with cystic fibrosis*. *CHEST Journal* 2006;130:1424-32.
17. Stromberg NO, Gustafsson PM. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatric pulmonology* 2000;29:94-102.
18. Restrepo RD, Nuccio P, Spratt G, Waugh J. Current applications of capnography in non-intubated patients. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2014;8:629-39.

19. Gronlund J, Swenson ER, Ohlsson J, Hlastala MP. Contribution of continuing gas exchange to phase III exhaled PCO₂ and PO₂ profiles. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1987;62:2467-76.
20. Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:983-9.
21. Qi GS, Gu WC, Yang WL, Xi F, Wu H, Liu JM. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung* 2014;192:661-8.
22. Singer F, Stern G, Thamrin C, et al. A new double-tracer gas single-breath washout to assess early cystic fibrosis lung disease. *The European respiratory journal* 2013;41:339-45.
23. Latzin P, Thompson B. Double tracer gas single-breath washout: promising for clinics or just a toy for research? *European Respiratory Journal* 2014;44:1113-5.
24. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66:481-8.
25. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:129-34.
26. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV₁ in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:155-7.
27. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:228-31.

28. Macklem PT. The Physiology of Small Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S181-S3.
29. da Silva Santos CI, Gonçalves de Oliveira Ribeiro MA, Moreno Morcillo A, Fernando Ribeiro A, Dirceu Ribeiro J. Antibiotic Therapy and Effects of Respiratory Physiotherapy Techniques in Cystic Fibrosis Patients Treated for Acute Lung Exacerbations: an Experimental Study. *Archivos de Bronconeumología (English Version)*:310-6.
30. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics* 2007;151:134-9, 9 e1.
31. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *The European respiratory journal* 2008;31:29-35.
32. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *The Journal of pediatrics* 2008;153:752-7.
33. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, et al. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology* 2010;45:127-34.
34. Tepper LA, Utens EM, Caudri D, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. *The European respiratory journal* 2013;42:371-9.
35. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* 2009;155:623-8.e1.

36. Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146-52.
37. Tiddens HAWM, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: The role of chest computed tomography. *Paediatr Respir Rev*;15:92-7.

DISCUSSÃO GERAL

Considerações finais e perspectivas

Como a comunidade científica está em busca de marcadores e ferramentas mais sensíveis para avaliar o dano pulmonar na FC, estudos comparando as ferramentas já existentes podem auxiliar na compreensão da evolução do dano e a piora progressiva da função pulmonar. Com isso seria possível detectar e intervir de forma cada vez mais precoce na FC, trazendo benefícios para os centros de referência.

Outras medidas como *lung clearance index*, derivado do testes de *multiple breath washout*, o óxido nítrico exalado e a espectrometria de massa, bem como os testes de aptidão física em pacientes com FC necessitam de mais estudos.

Sem dúvidas a espirometria e a TCAR continuarão a ser as duas principais ferramentas para o manejo da função e do dano pulmonar na FC por algum tempo. Como a estrutura e a função pulmonar são aspectos diferentes da fisiopatologia do trato respiratório e ainda não existe nenhum equipamento de medida sensível para ambos os aspectos, esses exames ainda tem um caráter complementar.

Apesar da VCap ser promissora, é necessário a realização de mais estudos para compreensão das variáveis que interferem na relação ventilação-perfusão e conseqüentemente, nos seus resultados. A carência de uma curva de normalidade dos dados da VCap ou de valores previstos, torna a interpretação clínica dos resultados mais complexa, o que dificulta sua aplicabilidade na prática diária.

CONCLUSÃO

A VCap é uma ferramenta útil na monitorização da FC em crianças e adolescentes. O KPIv correlaciona-se com o escore de TCAR e com os resultados da espirometria. O escore da TCAR apresenta melhor correlação com os resultados da espirometria, do que com as variáveis da VCap. Os testes de espirometria, VCap e TCAR foram capazes de detectar piora da doença pulmonar. Porém, a TCAR foi capaz de detectar maior deterioração da estrutura pulmonar quando comparada a piora da função pulmonar avaliada pela espirometria e VCap. A VCap demonstrou ser útil na avaliação da progressão da doença, através do KPIv. Os pacientes com comprometimento leve da função pulmonar obtiveram uma maior taxa de perda anual das variáveis espirométricas, quando comparados a pacientes moderados/graves. Já os pacientes com comprometimento moderado/grave da função pulmonar apresentaram maior taxa de ganho anual no escore de TCAR quando comparados aos pacientes leves. Nossos resultados reforçam o carácter complementar das ferramentas testadas na avaliação funcional e estrutural da doença pulmonar. Futuros estudos são necessários para avaliar melhor a habilidade do *slope* III e KPIv para discriminar pacientes com espirometria normal e alterada.

REFERÊNCIAS

Ahrens T, Wijeweera H, Ray S. Capnography. A key underutilized technology. *Critical care nursing clinics of North America* 1999;11:49-62.

Almeida-Junior AA, da Silva MT, Almeida CC, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatr Critical Care Med* 2007;8:372-7.

Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87(2):163-8.

American Academy of P, American Academy of Pediatric D, Cote CJ, Wilson S, Work Group on S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118:2587-602.

Anderson JL, Junkins E, Pribble C, Guenther E. Capnography and depth of sedation during propofol sedation in children. *Annals Emerg Med* 2007;49:9-13.

Arnold JH, Thompson JE, Arnold LW. Single breath CO₂ analysis: description and validation of a method. *Crit Care Med* 1996;24:96-102.

Banner MJ. Partial Pressure of End-Tidal Co₂ in the ICU: Reevaluating Old Beliefs: B8. *Anesthesiology* 2000;2000.

Barry PJ, Horsley AR. Discordance between clinical, physiological, and radiological measures in cystic fibrosis. *Respirology case reports* 2014;2:129-31.

Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179(3):783-788.

Bihari S, Bersten AD. Chronic heart failure modifies the response to positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Critical Care* 2012;27:639-46.

Blanch L, Romero PV, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva anesthesiologica* 2006;72:577-85.

Bohm SH, Maisch S, von Sandersleben A, et al. The effects of lung recruitment on the Phase III slope of volumetric capnography in morbidly obese patients. *Anesthesia and analgesia* 2009;109:151-9.

Breen PH, Jacobsen BP. Carbon dioxide spirogram (but not capnogram) detects leaking inspiratory valve in a circle circuit. *Anesthesia and analgesia* 1997;85:1372-6.

Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Human biology* 1999;71:189-96.

Capek JM, Roy RJ. Noninvasive measurement of cardiac output using partial CO₂ rebreathing. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 1988;35:653-61.

Capnography: Clinical Aspects. 2005 ed. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press.

Cheifetz IM, Myers TR. Respiratory therapies in the critical care setting. Should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respiratory care* 2007;52:423-38; discussion 38-42.

Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 2--intrauterine and early postnatal lung growth. *Thorax* 1982;37:580-3.

Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:334-7.

Davis PB. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review* 2001;22(8):257-264.

da Silva Santos CI, Gonçalves de Oliveira Ribeiro MA, Moreno Morcillo A, Fernando Ribeiro A, Dirceu Ribeiro J. Antibiotic Therapy and Effects of Respiratory Physiotherapy Techniques in Cystic Fibrosis Patients Treated for Acute Lung Exacerbations: an Experimental Study. *Archivos de Bronconeumología (English Version)*:310-6.

de González AB, Kim KP, Samet JM. Radiation-induced Cancer Risk from Annual Computed Tomography for Patients with Cystic Fibrosis. *American J Respir and Crit Care Med* 2007;176(10):970-973.

de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93-7.

Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2011;10:258-64.

Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.

Farrell PM, Lai HJ, Li Z, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005;147:S30-6.

Fayon M, Kent L, Bui S, Dupont L, Sermet I, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation C. Clinimetric properties of bronchoalveolar lavage inflammatory markers in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2014;43:610-26.

Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, et al. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesia and analgesia* 2014;118:657-65.

Fila L, Grandcourtova A, Chladek J, Musil J. Oxidative stress in cystic fibrosis patients with *Burkholderia cenocepacia* airway colonization: relation of 8-isoprostane concentration in exhaled breath condensate to lung function decline. *Folia Microbiol (Praha)* 2014;59:217-22.

Filho L, Ferreira FA, Reis FJC, Britto MCA, Levy CE, Clark. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4).

Fletcher R. The single breath test for carbon dioxide: University of Lund, Sweden; 1980.

Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *British J Anaesthe* 1981;53:77-88.

Fletcher R. The arterial-end-tidal CO₂ difference during cardiothoracic surgery. *J Cardiothoracic anesthesia* 1990;4:105-17.

Folescu TW, Marques EA, Boechat MCB, Daltro P, Higa LY. Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol* 2012;38:41-9.

Fouzas S, Hacki C, Latzin P, Proietti E, Schulzke S, Frey U, Delgado-Eckert E. Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014;164(2):283-8.e1-3.

Fowler WS. LUNG FUNCTION STUDIES. II. THE RESPIRATORY DEAD SPACE. *Am J Physiol -- Legacy Content* 1948;154:405-16.

Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves--a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *J Cystic Fibrosis* 2013;12:277-83.

GBEFC. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Relatório Anual. São Paulo, Brasil; 2012.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.

Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:378-86.

Gronlund J, Swenson ER, Ohlsson J, Hlastala MP. Contribution of continuing gas exchange to phase III exhaled PCO₂ and PO₂ profiles. *J Appl Physiol* (1985) 1987;62(6):2467-76.

Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006;149:362-6.

Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63(2):129-134.

Hall GL, Logie KM, Parsons F, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One* 2011;6:e23932.

Hubble CL, Gentile MA, Tripp DS, Craig DM, Meliones JN, Cheifetz IM. Dead-space to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit Care Med* 2000;28:2034-40.

Jaffe MB. Partial CO₂ rebreathing cardiac output--operating principles of the NICO system. *J Clinical Monitoring Computing* 1999;15:387-401.

Jaffe MB. Infrared measurement of carbon dioxide in the human breath: "breathe-through" devices from Tyndall to the present day. *Anesthesia and analgesia* 2008;107:890-904.

Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution ct demonstrate more rapid decline than fev₁ in adults with cystic fibrosis*. *Chest* 2006;130(5):1424-1432.

Kallet RH. Measuring dead-space in acute lung injury. *Minerva anesthesiologica* 2012;78:1297-305.

Kallet RH, Zhuo H, Liu KD, et al. The association between physiologic dead-space fraction and mortality in subjects with ARDS enrolled in a prospective multi-center clinical trial. *Respiratory care* 2014;59:1611-8.

Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther* 1999;21(8):1343-56.

Kars AH, Bogaard JM, Stijnen T, de Vries J, Verbraak AF, Hilvering C. Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve. *Eur Respir J* 1997;10:1829-36.

Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J* 2014;43:125-33.

Kline JA, Kubin AK, Patel MM, Easton EJ, Seupal RA. Alveolar dead space as a predictor of severity of pulmonary embolism. *Academic Emerg Med* 2000;7:611-7.

Kodali BS. Capnography outside the operating rooms. *Anesthesiology* 2013;118:192-201.

Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, 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;151:134-9, 9 e1.

Krauss B, Deykin A, Lam A, Ryoo JJ, Hampton DR, Schmitt PW, Falk JL. Capnogram shape in obstructive lung disease. *Anesth Analg* 2005;100(3):884-8, table of contents.

Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005;147:S57-63.

Latzin P, Thompson B. Double tracer gas single-breath washout: promising for clinics or just a toy for research? *Eur Respir J* 2014;44(5):1113-1115.

Liu JM, Hu HC, Shi MH, Yang WL, Zheng W, Wang YM. [The significance of volumetric capnography in assessment of asthmatic acute exacerbation staging]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese J of tuberculosis and Respir diseases* 2008;31:186-90.

Loeve M, van Hal PT, Robinson P, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax* 2009;64:876-82.

Loeve M, Hop WC, de Bruijne M, et al. Chest computed tomography scores are predictive of survival in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1096-103.

Manara A, D'Hoore W, Thys F. Capnography as a diagnostic tool for pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals Emerg Med* 2013;62:584-91.

Macklem PT. The Physiology of Small Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5):S181-S183.

Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:370-7.

McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153:752-7.

McSwain SD, Hamel DS, Smith PB, et al. End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space. *Respiratory care* 2010;55:288-93.

Meyerholz DK, Stoltz DA, Namati E, et al. Loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function produces abnormalities in tracheal development in neonatal pigs and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(10):1251-1261.

Michl RK, Hentschel J, Fischer C, Beck JF, Mainz JG. Reduced nasal nitric oxide production in cystic fibrosis patients with elevated systemic inflammation markers. *PLoS One* 2013;8:e79141.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.

Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia Tde A, Paschoal IA. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumo* 2008;34:328-32.

Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vascular health and risk management* 2009;5:9-12.

Moreira MM, Terzi RG, Cortellazzi L, et al. Volumetric capnography: in the diagnostic work-up of chronic thromboembolic disease. *Vascular health and risk management* 2010;6:317-9.

Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Interpreting expired CO₂ waveforms. *Anesthesia and analgesia* 1990;71:711-2.

Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *New England J Med* 2002;346:1281-6.

O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373:1891-904.

Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66(6):481-488.

Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews* 2002;3:115-9.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.

Polgar G PV. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.

Qi GS, Gu WC, Yang WL, Xi F, Wu H, Liu JM. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung* 2014;192(5):661-8.

Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV(1) in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:155-7.

Raskin S. Estudo multicêntrico de bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2001.

Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, et al. Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology* 1995;82(1):64-73.

Recommendations for services and personnel for delivery of care in a critical care setting. Task Force on Guidelines. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1988;16:809-11.

Ren CL, Rosenfeld M, Mayer OH, et al. Analysis of the associations between lung function and clinical features in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:574-81.

Restrepo RD, Nuccio P, Spratt G, Waugh J. Current applications of capnography in non-intubated patients. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:629-39.

Respironics. Volumetric Capnography - The Next Advance in CO₂ Monitoring management. January 2012 ed.

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:509-17.

Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009;78(3):339-55.

Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(3):381-91.

Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007;4:299-301.

Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Annals of the American Thoracic Society* 2013;10:S1-S11.

Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, et al. Return of FEV₁ after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:127-34.

Scherer PW, Gobran S, Aukburg SJ, Baumgardner JE, Bartkowski R, Neufeld GR. Numerical and experimental study of steady-state CO₂ and inert gas washout. *J Appl Physiol* (1985) 1988;64:1022-9.

Schreiner MS, Leksell LG, Gobran SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. Microemboli reduce phase III slopes of CO₂ and invert phase III slopes of infused SF₆. *Respiration physiology* 1993;91:137-54.

Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO₂ expirograms. *Annals Biomed Engineering* 1994;22:293-306.

Sibley CD, Rabin H, Surette MG. Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease. *Future Microbiol* 2006;1:53-61.

Sims EJ, Mugford M, Clark A, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1187-95.

Singer F, Stern G, Thamrin C, et al. A new double-tracer gas single-breath washout to assess early cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2013;41(2):339-45.

Sinha P, Soni N. Comparison of volumetric capnography and mixed expired gas methods to calculate physiological dead space in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2012;38:1712-7.

Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(2):146-152.

Standards for basic anesthetic monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters (Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 20, 2010 with an effective date of July 1, 2011): American Society of Anesthesiologists.

Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. *Eur Respir J* 2008;31:29-35.

Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009;155(5):623-628.e1.

Stromberg NO, Gustafsson PM. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(2):94-102.

Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: the time has come. *Current Opinion in Critical Care* 2014;20:333-9.

Taskar V, John J, Larsson A, Wetterberg T, Jonson B. Dynamics of carbon dioxide elimination following ventilator resetting. *Chest* 1995;108:196-202

Terndrup TE, Rhee J. Available ventilation monitoring methods during pre-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71:10-8.

Tepper LA, Utens EM, Caudri D, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2013;42:371-9.

Thia LP, Calder A, Stocks J, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax* 2014;69:320-7.

Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(3):228-231.

Tiddens HAWM, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: The role of chest computed tomography. *Paediatric Respir Reviews*;15(1):92-97.

Tiddens HA, Rosenow T. What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis? *Pediatr Radiol* 2014.

Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Scandurra A, Hedenstierna G. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO₂ elimination in healthy and sick lungs. *Anesthesia and analgesia* 2010;111:968-77.

Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Borges JB, Hedenstierna G. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2011;55:597-606.

Tusman G, Groisman I, Fiolo FE, et al. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesthesia and analgesia* 2014;118:137-44.

Veronez L, Moreira MM, Soares ST, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 2010;188(3):263-8.

Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:983-9.

Verschuren F, Heinonen E, Clause D, et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2004;30:2129-32.

Vult von Steyern K, Bjorkman-Burtscher IM, Geijer M. Radiography, tomosynthesis, CT and MRI in the evaluation of pulmonary cystic fibrosis: an untangling review of the multitude of scoring systems. *Insights Imaging* 2013;4:787-98.

Walsh BK, Crotwell DN, Restrepo RD. Capnography/Capnometry during mechanical ventilation: 2011. *Respiratory care* 2011;56:503-9.

Welsh L, Robertson CF, Ranganathan SC. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:873-7.

Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, et al. [The new international guidelines for cardiopulmonary resuscitation: an analysis and comments on the most important changes]. *Der Anaesthesist* 2001;50:342-57.

WHO. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report. Genoa, Italy: World Health Organization; 2002 19 June.

Yaron M, Padyk P, Hutsinpilller M, Cairns CB. Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm. *Annals Emerg Med* 1996;28:403-7.

You B, Peslin R, Duvivier C, Vu VD, Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur Respir J* 1994;7:318-23.

Young BP, Low LL. Noninvasive monitoring cardiac output using partial CO₂ rebreathing. *Critical care clinics* 2010;26:383-92.

Young C, Owens C. 'To CT or not to CT? That is the question': outcome surrogates for surveillance in childhood cystic fibrosis. *Thorax* 2012;67:471-2.

Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm S, Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *British J Anaesthe* 2012;108:517-24.

Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J of cystic fibrosis* 2010;9:1-16.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do projeto: Capnografia volumétrica e espirometria versus dano pulmonar estrutural na evolução da Fibrose cística.

Pesquisadora responsável: Pricila Mara Novais de Oliveira

Gostaríamos que seu (sua) filho (a) participasse de um estudo para avaliarmos o funcionamento dos pulmões (parâmetros de função pulmonar) nas crianças com Fibrose cística através de dois exames. Um deles é a espirometria, em que o indivíduo necessita respirar profundamente e soprar o ar com força em um aparelho e outro é a capnografia volumétrica, em que o indivíduo respira normalmente em um bocal sem necessidade de assopro. Além disso, pretendemos comparar esses exames com a tomografia pulmonar do seu filho. Com esse trabalho saberemos como melhor avaliar a evolução da doença pulmonar na Fibrose Cística. Como se trata de uma análise da função pulmonar de rotina para diagnóstico, não há riscos previsíveis.

Todos os sujeitos incluídos e dados obtidos serão tornados absolutamente anônimos. Não vai haver nenhuma forma de reembolso e você receberá uma cópia deste termo de consentimento. A recusa em participar desse estudo ou retirar seu filho(a), mesmo após assinatura deste termo, poderá ser feita em qualquer momento sem que isto acarrete qualquer prejuízo ao seu tratamento. Qualquer outra dúvida que queiram esclarecer, nosso telefone para contato é (19) 8146-0499 (Pricila) e (19) 3521-8983 (Dr. José Dirceu Ribeiro).

Qualquer denúncia e/ou reclamações referentes aos aspectos éticos da pesquisa, entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP 13083-887 Campinas – SP Fone (019) 3521-8936 ou 3521-7187 e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Agradecemos sua atenção,

Ft. Pricila Mara Novais de Oliveira

Dr. José Dirceu Ribeiro

APÊNDICE 2 – Escore de Bhalla modificado para pontuação

CATEGORIA	0	1	2	3
GRAVIDADE DA BRONQUIECTASIA	Ausente	Leve - Luz levemente maior que vaso	Moderada – 2 - 3x maior que vaso	Grave – luz > 3x vaso
ESPESSAMENTO PERIBRÔNQUICO	Ausente	Parede = vaso	Parede ≤ 2x vaso	Parede > 2x
EXTENSÃO DA BRONQUIECTASIA (segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
EXTENSÃO DAS ROLHAS DE MUCO (segmentos bronco pulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
ABCESSOS OU SACULAÇÕES (segmentos bronco pulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
GERAÇÃO DA DIVISÃO BRÔNQUICA ENVOLVIDA (bronquiectasia/rolha)	Ausente	Até 4ª geração	Até 5ª geração	Até 6ª geração
NÚMERO DE BOLHAS	Ausente	Unilaterais (não > 4)	Bilaterais (não > 4)	> 4
ENFISEMA (segmentos bronco pulmonares)	Ausente	1 a 5	> 5	
COLAPSO / CONSOLIDAÇÃO	Ausente	Subsegmentar	Segmentar/Lobar	
PERFUSÃO EM MOSAICO	Ausente	1 a 5	> 5	
APRISIONAMENTO DE AR	Ausente	1 a 5	> 5	
NÓDULO ACINAR	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	
ESPESSAMENTO DE SEPTO INTRALOBULAR	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (>1 lobo)
VIDRO FOSCO	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (>1 lobo)

ANEXOS

ANEXO 1 - Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisas

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

PROJETO DE PESQUISA

Título: CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA E ESPIROMETRIA VERSUS DANO PULMONAR ESTRUTURAL NA EVOLUÇÃO DA FIBROSE CÍSTICA.

Área Temática:

Pesquisador: Pricila Mara Novais de Oliveira

Versão: 1

Instituição:

CAAE: 02349512.8.0000.5404

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 25172

Data da Relatoria: 22/05/2012

Apresentação do Projeto:

O objetivo do estudo é avaliar e correlacionar os parâmetros da espirometria e capnografia volumétrica em pacientes com fibrose cística. O desenho do estudo é observacional analítico, prospectivo, do tipo corte transversal, não randomizado, com crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (Unicamp). Serão recrutadas 64 crianças maiores de 10 anos que participaram de um estudo prévio "Uso da capnografia volumétrica para identificar disfunção pulmonar em pacientes com Fibrose Cística" realizado em 2008. Após o contato e o aceite dos pacientes em assinar o TCLE e a participar da pesquisa, os mesmos serão submetidos a dois procedimentos a espirometria e capnografia volumétrica. Posteriormente, os dados dos procedimentos serão comparados aos resultados da tomografia computadorizada realizada na pesquisa de 2008.

Com base nos resultados espera-se encontrar boa sensibilidade da capnografia na detecção do dano estrutural pulmonar na FC e correlação entre os parâmetros da espirometria e capnografia.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar e correlacionar os parâmetros da espirometria e capnografia volumétrica em pacientes com fibrose cística.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos previsíveis a medida que a análise da função pulmonar não é invasiva. Acredita-se como benefícios a busca de medidas alternativas mais sensíveis, reproduzíveis, que detectem alterações a curto e longo prazo, não invasivas ou pouco invasivas, bem toleradas e aplicadas a crianças de pouca idade, bem como a pacientes idosos e em diferentes graus de acometimento da doença tem sido estudadas e propostas. A capnografia volumétrica permite o cálculo de muitos índices que podem refletir distúrbios da função pulmonar e o que pode ser útil, visto que é um método não invasivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresentou boa fundamentação teórica. Destaca a comparação de dois procedimentos de avaliação da função pulmonar, salientando a capnografia volumétrica como um procedimento factível, não invasivo e de fácil controle no diagnóstico da função pulmonar de pacientes com fibrose cística.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

o TCLE estava claro, redigido em linguagem acessível.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

ANEXO 2 – Resumo publicado no 36th European Cystic Fibrosis Conference. Lisboa, Portugal

Posters

9. Pulmonology

S97

190 Ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis aged 10–18 years

U. Pradal¹, A. Borruso¹, L. Menin¹, E. Fedrigo¹, B.M. Assael¹. ¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Cystic Fibrosis Center, Verona, Italy

Spirometry is used to detect and monitor airway disease in CF but its normality cannot rule out the presence of early lung function abnormalities due to the obstruction of peripheral airways. The Lung Clearance Index (LCI), a measure of ventilation inhomogeneity, is used to detect early functional damage in infants and children with CF. Over the years life expectancy and lung disease control improved significantly in CF such that at present an increasing number of patients reach adulthood with a normal spirometry. Aim of the present study was to understand if ventilation inhomogeneity is a common finding in these patients.

60 CF patients with FEV₁ >40%pred (30 males) aged 10–18 years were studied. Spirometry and whole body plethysmography were performed according to standard procedures. LCI was measured by Helium rebreathing in a water sealed spirometer with continuous CO₂ removal and O₂ supply in all patients and a group of healthy controls.

LCI values were significantly correlated with the measured lung function parameters, i.e. FEV₁%pred (p < 0.0001), FEF_{25–75}%pred (p < 0.0001) and FRC/TLC (p = 0.0008).

High LCI values were found in 41/60 patients (68%). Airway obstruction was less common (FEV₁ was abnormal in 14 patients, 23%). It is remarkable that 27/46 patients (59%) with normal FEV₁, 23/38 (60%) with normal FEF_{25–75} and 14/24 (58%) with normal FRC/TLC had elevated LCI values.

These results suggest that ventilation inhomogeneity is common in CF patients 10–18 years old. In most cases common methods to study lung function fail to identify CF patients with airway damage thus leading to a possible delay in treating the disease.

192 Volumetric capnography is correlated with spirometry in cystic fibrosis patients

P.M.N. Oliveira¹, M.A.G.O. Ribeiro¹, A.A. Almeida-Junior¹, J.D. Ribeiro¹. ¹State University of Campinas – Medical School, Pediatrics, Campinas, Brazil

Objectives: To compare and to correlate volumetric capnography (Vcap) and spirometry to evaluate cystic fibrosis (CF) pulmonary function.

Methods: A cross sectional study including a cohort of 58 CF patients (31 female) at a University Reference Center of CF in 2012. All of them were evaluated with Vcap (CO2MOpus, Novamatrix) and spirometry (CPFS/D, MedGraphics). The patients were out of pulmonary exacerbation. The median age was 14 years (9–24) and BMI 17.3.

Of the 58 patients 16 (27.6%) had normal and 42 (72.4%) abnormal spirometry. When comparing the groups with normal and abnormal spirometry (Mann-Whitney test) there was a significant difference in the Vcap phase 3 slope (P3Slp) (p = 0.001) and pulse (p = 0.048). In addition, there was a strong negative correlation between FEV₁ and P3Slp (p < 0.01, r = -0.714).

Conclusion: Vcap is a quick and simple tidal breathing test and it is feasible to evaluate lung pulmonary disease in CF patients. P3Slp was correlated with FEV₁. The method has the potential to be introduced as a screening tool into clinical routine. Vcap requires further evaluation before this technique can be recommended for monitoring CF lung disease.

191 Resistance and reactance measured by impulse oscillometry: Structural functional correlation in adult cystic fibrosis

K. Hunt^{1,2,3}, A. Nair⁴, S. Sheard⁴, D. Hansell^{3,4}, M. Hodson^{2,3}, O. Usmani^{2,3}, D. Bilton^{2,3}. ¹Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, Respiratory Medicine, Brighton, United Kingdom; ²Royal Brompton Hospital, Respiratory Medicine, London, United Kingdom; ³Imperial College, London, United Kingdom; ⁴Royal Brompton Hospital, Radiology, London, United Kingdom

Objectives: Cystic fibrosis is characterised by airway obstruction. Reactance at 5Hz (X₅) measured by impulse oscillometry (IOS) determines the capacitive properties of the peripheral lung. Resistance measurements are frequency independent in health but in peripheral airway obstruction, resistance at 5Hz (R₅) is raised. IOS is quick, easy to perform and correlates with spirometry. It has a linear relationship with residual volume/total lung capacity ratio (RV/TLC). The aim of this study was to assess the relationship of IOS parameters with gas trapping measured on high resolution CT thorax (HRCT).

Methods: IOS, spirometry and plethysmography were performed in 24 adult patients with CF (17–56 years, FEV₁ 26–119% of predicted). Two radiologists independently scored percentage gas trapping to the nearest 5% on HRCT scans. These scores were correlated with the physiological measurements.

Results: There was a strong inverse linear relationship evident between X₅ and RV/TLC (r = -0.82, p < 0.01) and CT gas trapping (r = -0.65, p < 0.01). X₅ correlated with FEV₁ (r = 0.90, p < 0.01), but the relationship was not linear. R₅ correlated with FEV₁ (r = -0.73, p < 0.01) and CT gas trapping (r = 0.57, p < 0.01) but not RV/TLC (r = 0.47).

Conclusion: These results suggest X₅ could be used as a convenient method to measure gas trapping in CF adults and may give as much information as plethysmography. The linear relationship with gas trapping indices and X₅, which is not present at lower FEV₁ values, indicates X₅ should be considered a potentially useful marker in severe CF lung disease.

193 Influence of nebulized Obracin® versus Tobin® on ciliary beat frequency

M. Boon¹, M. Jorissen², M. Proemans¹, F. Vermeulen¹, K. De Boeck¹.

¹University Hospital Leuven Belgium, Pediatrics, Leuven, Belgium; ²University Hospital Leuven Belgium, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Leuven, Belgium

Introduction: Tobramycin for inhalation is an established treatment for patients with CF and *Pseudomonas aeruginosa* infection. However, it is expensive and in many countries reimbursement is limited. Therefore, tobramycin solution for iv administration, is often used as an alternative.

Study objective: To examine the influence of Obracin® (O) versus Tobin® (T) on ciliary beat frequency (CBF) in an *in vitro* respiratory epithelial cell model.

Methods: We have previously constructed and validated a model for evaluation of nebulized drugs on CBF. Nasal epithelial cells were derived from non-CF surgery specimens and cultured as a monolayer. Evolution of CBF was expressed as % of the baseline value. Changes in CBF induced by nebulization with O (160mg/4ml), T (300mg/4ml) and isotonic saline (S) as control condition were measured and compared with mixed model analysis. Three samples of 3 different patients were exposed to nebulization of either T, O or S, on 3 consecutive days.

Results: Nebulization with O resulted in a significant decrease of CBF compared to nebulization with T (p 0.0001), even in a lower concentration of tobramycin. This was also true on each separate day (p 0.046 for day 1, p 0.026 for day 2 and p 0.008 for day 3). One hour after nebulization with O, CBF decreased to 59% of baseline (p < 0.0001), compared to 92% after nebulization with T (p 0.116) and 97% after nebulization with S (p 0.536). This inhibitory effect of O on CBF is possibly caused by additives in the parenteral solution.

Conclusion: Nebulisation of Obracin® impairs ciliary activity *in vitro*. Therefore, it may be advisable to prefer Tobin® in patients with CF or non-CF bronchiectasis.

ANEXO 3 – Resumo publicado no 37th European Cystic Fibrosis Conference. Gotemburgo, Suécia

Posters

2. Screening & Diagnosis

S53

32 Correlation between structural and functional lung injury in children and adolescents with cystic fibrosis

P.M.N. Oliveira¹, A.A. Almeida-Junior¹, C.C.B. Almeida¹, M.A.G.O. Ribeiro¹, A.M. Morcillo², I.C.M.R. Pereira¹, J.D. Ribeiro¹. ¹UNICAMP/Faculty of Medical Sciences, Campinas, Brazil

Objectives: To correlate and to compare the ability of volumetric capnography (Vcap), spirometry and high resolution computed tomography (HRCT) when detecting lung injury in children and adolescent with cystic fibrosis (CF).

Methods: Patients out of acute pulmonary exacerbation were recruited. VCap and spirometry were carried out at the same day. The most recent HRCT available of each patient was scored by two observers using the Bhalla system modified by Judge (2006).

Results: 41 patients studied with mean age 13.85 years (range 9–20). 85% had at least one F508del mutation and 24 (58.5%) were chronically colonized by *Staphylococcus Aureus*. The mean Bhalla score 20.64 (6.5–33.5) from whom 14 (34.1%) performed normal spirometry. There was a negative correlation between phase 3 slope from VCap with VEF₁% and FEF_{25–75}% (p < 0.03) and between spirometry results and the Bhalla score (p < 0.05). However, there was no correlation between VCap and the Bhalla score.

Conclusion: VCap do not demonstrated correlation with HRCT, although it was correlated with spirometry. Despite the correlation between HRCT score and spirometry, there was a considerable discrepancy between the lung structure, evaluated by HRCT, and the results of lung function. The most impressive was that all patients had an HRCT score of at least 6.5 from whom 34.1% had normal spirometry results. These results suggest that even in the presence of structural lung injury the spirometry test could not detect any functional disease. Although spirometry is the most frequently used test in CF patients, HRCT could be more accurate and other tools like VCap should be more studied in order to be recommended for clinical use.

