



ARTIGO ORIGINAL

TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR EM NEONATOS, LACTENTES, CRIANÇAS e ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA**LUNG FUNCTION TESTS IN NEONATES, INFANTS, CHILDREN and ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: SYSTEMATIC REVIEW**

Ana Carolina Gonçalves da Silva ¹
Maira Seabra de Assumpção ²
Paloma Lopes Francisco Parazzi ³
Camila Isabel Santos Schivinski ⁴

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética que acomete principalmente os pulmões, afetando assim sua função. Os testes de função pulmonar (TFP) são capazes de detectar a doença desde os primeiros dias de vida, além de verificarem alterações no sistema respiratório, sendo importantes marcadores clínicos na identificação, diagnóstico e acompanhamento. **Objetivo:** Verificar sistematicamente na literatura os TFP utilizados em neonatos, lactentes e crianças com FC. **Métodos:** Busca sistemática nas bases de dados Embase, Pubmed, Web of Science e Scopus, utilizando descritores específicos (“*Cystic Fibrosis*”, “*Pulmonary Functional Tests*”, “*Newborn*”, “*Child*”, “*Infant*”) e seus correlatos. A revisão foi realizada de acordo com o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), utilizado para o processo de seleção de estudos. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio da Ferramenta de Avaliação da Qualidade para Coortes Observacionais e Transversais (NHLBI) para estudos observacionais. **Resultados:** Foram identificados 3.812 estudos, sendo ao final, selecionados 14. Os estudos foram predominantemente observacionais, sendo somente um, ensaio clínico. A amostra foi constituída de indivíduos de quatro semanas a dez anos de idade. A espirometria foi o TFP mais relatado nos estudos, também foram reportados a Pletismografia, *Multiple breath washout*, *Raised volume rapid thoracic compression technique*. A maioria dos estudos apresentou boa qualidade metodológica. **Conclusão:** A identificação precoce da FC exige que avaliações e acompanhamentos sejam realizados logo após o diagnóstico. Os TFP configuram importantes ferramentas para o manejo adequado das alterações respiratórias nessa população.

Descritores: Bebês, Crianças, adolescentes, Fibrose Cística, Testes de Função Pulmonar.

¹ Fisioterapeuta formada pelo Centro Universitário Sudoeste Paulista-UniFSP Itapetininga. Pós-graduada em fisioterapia intensiva neonatologia e pediatria- Physio Cursos. Email: ann.carolina-2013@outlook.com

² Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente- Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Especialista em fisioterapia respiratória- Assobrafir. Docente do Curso e Medicina- Universidade São Caetano do Sul- USCS, campus Itapetininga/SP. Email: mairaassumpcao@yahoo.com.br

³ Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente- Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Especialista em fisioterapia pediátrica- Hospital de Clínicas- Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). E-mail: palomaparazzi@yahoo.com.br

⁴ Fisioterapeuta, Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Saúde da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) - São Paulo/Brasil e Professora Titular da Graduação e Pós-Graduação em Fisioterapia da UDESC, Florianópolis –SC/Brasil. Email: cacaiss@yahoo.com.br



ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease that primarily affects the lungs, thus affecting their function. Pulmonary function tests (PFT) are able to detect the disease from the first days of life, in addition to verifying changes in the respiratory system, being important clinical markers in the identification, diagnosis and follow-up. **Objective:** To systematically verify in the literature the PFT used in neonates, infants and children with CF. **Methods:** Systematic search in Embase, Pubmed, Web of Science and Scopus databases, using specific descriptors ("Cystic Fibrosis", "Pulmonary Functional Tests", "Newborn", "Child", "Infant") and their correlates. The review was performed according to the checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), used for the study selection process. Methodological quality was assessed using Quality Assessment Tool for Observational and Cross-sectional Cohorts (NHLBI) for observational trials. **Results:** 3,812 were identified, with 14 selected at the end. The studies were predominantly observational, with only one clinical trial. The sample consisted of individuals from four weeks to ten years of age. Spirometry was the most reported PFT in the studies, Plethysmography, Lung clearance index, Multiple breath washout, Raised volume rapid thoracic compression technique were also reported. Most studies presented good methodological quality. **Conclusion:** The early identification of CF requires that evaluations and follow-ups are performed soon after the diagnosis. The PFT are important tools for the appropriate management of respiratory changes in this population.

Keywords: Children, Infants, adolescents, Cystic Fibrosis, Pulmonary Function Tests.

INTRODUÇÃO

Na fibrose cística (FC) temos alterações nesse mecanismo de regulação do transporte iônico que leva à diminuição da secreção de cloreto, aumento da absorção de sódio através dos canais epiteliais e conseqüentemente remoção de água da superfície das vias aéreas, que se tornam, portanto, anormalmente viscosas ⁽¹⁾. Nas mucosas ocorrem desidratação e aumento da viscosidade, causando obstrução dos ductos, acompanhada de inflamação, e posteriormente processo de fibrose ⁽²⁾. Tal dano está relacionado a importantes mudanças no sistema de depuração mucociliar das vias aéreas, afetando diretamente os pulmões ⁽³⁾.

Caracterizada por ser uma doença multissistêmica afeta também órgãos dependentes da proteína CFTR, como intestino, glândulas sudoríparas, pâncreas e vasos ⁽⁴⁾.

Como complicações importantes, têm-se os processos de infecção endobrônquica e infecções sistêmicas, com conseqüente desenvolvimento de bronquiectasias progressivas, doença pulmonar obstrutiva e ao longo dos anos, também restritiva ⁽⁵⁾.

Para avaliar tais alterações no sistema respiratório, têm-se os chamados testes de função pulmonar (TFP), sendo importantes marcadores clínicos na identificação, diagnóstico e acompanhamento da doença ⁽⁶⁾.

Sabe-se que os TFP têm como finalidade quantificar de forma objetiva parâmetros relacionados ao funcionamento do sistema respiratório. Perante as alterações da FC relatadas previamente, e do diagnóstico cada vez mais precoce, questiona-se assim, quais são os testes utilizados na avaliação de



indivíduos com FC. Diante do exposto, o objetivo da presente revisão foi verificar sistematicamente na literatura, quais os TFP utilizados em neonatos, lactentes e crianças com FC.

MÉTODOS

Fonte de dados e estratégia de busca

Realizou-se a pesquisa sistemática da literatura nas seguintes bases de dados: Embase, Pubmed, *Web of Science* e Scopus, utilizando descritores específicos e seus sinônimos *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Embase Subject Headings* (Emtree): “*Cystic Fibrosis*”, “*Pulmonary Functional Tests*”, “*Newborn*”, “*Child*”, “*Infant*”. A estratégia de busca encontra-se no Apêndice A.

Na estratégia de busca foram delimitadas publicações dos anos de 2010 a 2024. Foram considerados artigos em inglês, português e espanhol. O processo de busca foi realizado de abril a junho de 2024.

Seleção dos estudos

Esta revisão sistemática está de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) ⁽⁷⁾. A presente pesquisa foi registrada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42020203788.

O método PRISMA consiste em uma lista com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas. O método auxilia autores no relato de revisões sistemáticas e meta-análises. O foco é em ensaios clínicos randomizados, mas o PRISMA também pode ser usado como uma base para relatos de revisões sistemáticas de outros tipos de pesquisa, particularmente avaliações de intervenções, bem como pode ser útil para a avaliação crítica de revisões sistemáticas publicadas ⁽⁸⁾.

Após a busca, as referências de cada base de dados foram transferidas para o programa Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>) ⁽⁹⁾.

A seleção dos estudos potencialmente elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, conforme critérios pré-estabelecidos. No caso de discrepâncias, um terceiro avaliador foi consultado para uma decisão final.

Após a pesquisa nos bancos de dados, as duplicatas foram removidas, em seguida os títulos e resumos foram selecionados. Os demais artigos foram lidos na íntegra. Também foram realizadas buscas manuais nos estudos incluídos no processo de revisão final.



Critérios de inclusão e exclusão

A presente revisão utilizou como critérios de inclusão estudos que apresentaram a descrição de TFP em neonatos, lactentes e crianças. Os tipos de estudos considerados foram: observacionais, transversais, prospectivos e longitudinais.

Os critérios de exclusão foram: estudos que não seguiam as faixas etárias propostas pela presente revisão, artigos indisponíveis na íntegra, artigos que divergiam da linguagem determinada, resumos, editoriais, comentários, cartas, materiais de endereços ou páginas eletrônicas, publicações sem formato na íntegra, estudos de caso, relatos de caso, trabalhos de conclusão de curso, textos de livros, dissertações, teses, revisões sistemáticas, revisões de literatura, estudos de caráter qualitativo, simpósios, seminários, anais de congressos, apresentações em congressos, *post scripts*, mesa redonda, debates e patentes.

Extração de dados

Os dados foram extraídos de forma independente e expostos em quadros gerados para esta finalidade. No quadro 1 foram inseridas descrições das características dos artigos selecionados, como: dados de autoria, ano da publicação, nacionalidade, desenho do estudo, população, tamanho amostral, sexo, faixa etária e TFP. O quadro 2, detalhou os estudos com informações a respeito da autoria, objetivo, TFP e sua descrição, variáveis analisadas, principais resultados e conclusão dos trabalhos selecionados.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Para a avaliação da qualidade metodológica foi utilizada a Ferramenta de Avaliação da Qualidade para Coortes Observacionais e Transversais, desenvolvida pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI). Essa ferramenta avalia 14 critérios e apresenta classificações divididas como: bom, regular ou ruim. A classificação foi realizada com base no estudo de Méndez-Bustos *et al.* (2019)⁽¹⁰⁾ e Muniz-Pardos *et al.* (2019)⁽¹¹⁾, pontuações >11 foram considerados com boa qualidade, de seis a dez, regular e <6 pobre.

RESULTADOS

Busca e seleção

Na presente revisão sistemática foram identificados 3.791 títulos nas referidas bases de dados, sendo removidas 2.856 duplicatas. Foram lidos na íntegra 260 artigos, havendo exclusões devido a faixa etária, tipo de publicação, desenho metodológico e população que não se enquadraram nos critérios de



exclusão. Assim, 12 estudos foram selecionados, juntamente com três na busca manual, totalizando 14 no processo final (Figura 1).

Características dos estudos

Em relação às principais características dos estudos selecionados, no quadro 1 observa-se que as publicações foram de 2010 a 2024. Todos os estudos foram caracterizados como observacionais, totalizando uma amostra nos trabalhos analisados de 1.417 indivíduos, que incluíram participantes de quatro semanas a 15,4 anos de idade.

A maioria dos estudos foram de nacionalidade norte americana ⁽¹²⁻¹⁹⁾. Quatro artigos tiveram suas publicações em países europeus ⁽²⁰⁻²³⁾. Dois estudos foram publicados na Austrália ^(24,25) e apenas dois são brasileiros ^(26,27).

Dentre os TFP, sete estudos utilizaram a espirometria ^(12,14,15,17-28) seis utilizaram pletismografia ^(17-19,21,22), sete utilizaram a técnica de MBW (*Multiple breath washout*) ^(14,15,20-24) e seis utilizaram a técnica de compressão torácica rápida com volumes pulmonares elevados (*Raised volume rapid thoracic compression technique*) – RVRTC ⁽¹⁶⁻²²⁾.

Detalhamento dos estudos

No quadro 2 podemos observar o detalhamento dos estudos, sendo que, de acordo com os achados na literatura, as principais variáveis analisadas foram CVF (capacidade vital forçada), VEF_{0,5} (volume expiratório forçado em intervalos cronometrados de 0,5 segundo), VEF_{0,75} (volume expiratório forçado em intervalos cronometrados de 0,75 segundos) VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo), FEF_{25-75%} (fluxo expiratório forçado entre 25-75), FEF_{75%} (fluxo expiratório forçado a 75%), CRF (capacidade residual funcional), VR (volume residual) e CPT (capacidade pulmonar total), sendo estas correspondentes aos teste de espirometria, pletismografia e RVRTC.

Os estudos que relataram o uso da espirometria, técnica de RVRTC e de MBW, seguiram os critérios estabelecidos pela ATS//ERS ^(11,13-25). Em relação ao teste MBW, todos os estudos que o utilizaram mostraram a medida *Lung Clearance Index* (LCI) como um importante marcador na doença pulmonar da FC em crianças ^(12,15,20-24,29).

Avaliação da qualidade metodológica

De acordo com a ferramenta de Avaliação de Qualidade para Coorte Observacional e Estudos Transversais, a maioria dos estudos apresentou uma pontuação acima de 11 pontos, sendo assim considerados estudos com boa qualidade. Hardaker *et al.* (2019) ⁽²⁴⁾ e Lumertz *et al.* (2018) ⁽²⁶⁾ atingiram pontuação de seis a 10, sendo classificados como estudos regulares (Quadro 3).



DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática possibilitou elucidar os mais diversos TFP em diferentes faixas etárias pediátricas, buscando na literatura quais estão disponíveis para a avaliação em neonatos, lactentes e crianças com FC.

A FP pode ser mensurada logo nos primeiros dias de vida para fins clínicos e de pesquisa, sendo os testes importantes constituintes da avaliação, diagnóstico e monitoramento das doenças pulmonares em crianças ⁽⁵⁾, como verificado nos estudos encontrados. Se realizados de forma regular, os TFP permitem analisar o crescimento e desenvolvimento pulmonar, rever os efeitos e as etapas de tratamento e avaliar as intervenções clínicas específicas ao longo do tempo ⁽³⁰⁾.

Atualmente, numerosos TFP são relatados na literatura, no entanto, é importante que se considere a idade da criança e seu grau de entendimento, sendo esse um desafio para o sucesso na aquisição das manobras em bebês e crianças em idade pré-escolar ⁽³⁰⁾, contudo ainda são subutilizados nessa população. Considera-se o TFP ideal em pré-escolares, aquele aplicável a qualquer faixa etária, desde a infância até a idade adulta, simples de realizar, seguro, reprodutível, sensível o suficiente para detectar mudanças com o crescimento e distinguir claramente entre saúde e doença, e aceitável tanto para o sujeito quanto para os pais ⁽⁶⁾.

Dentre eles, destacam-se a espirometria, as técnicas para medição do pico de fluxo expiratório como a técnica de compressão torácica rápida de volume elevado – *Raised volume rapid thoracic compression technique* (RVRTC) e técnicas de diluição de gás como o índice de depuração pulmonar – *Lung Clearance Index* (LCI) obtido por meio da lavagem de respiração múltipla - *Multiple Breath Washout* (MBW), pletismografia, o sistema de oscilometria de impulso - *Impulse Oscillometry System* (IOS), técnica de oscilação forçada - *Forced Oscillation Technique* (FOT) e a técnica de resistência respiratória por interrupção - *Interruptor Technique* (Rint) ⁽³⁰⁾.

Tanto o IOS quanto o FOT e Rint não foram incluídos em nossos resultados, devido à faixa etária (somente neonatos, lactentes e crianças) considerada em nosso estudo. Porém, estes são relatados na literatura como importantes ferramentas na avaliação da FP e mecânica respiratória de crianças, tendo como característica em comum obter parâmetros durante a respiração realizada a volume corrente. Apresentam como vantagem não exigirem manobras forçadas pelos pacientes e de fácil execução, além de serem considerados não invasivos e que requerem cooperação mínima ⁽³¹⁾. Esses TFP permitem diferenciar os componentes centrais e periféricos da resistência das vias aéreas e detecta mudanças patológicas iniciais em pequenas vias aéreas ⁽³²⁾.

Para a realização dos TFP é essencial que critérios e padronizações sejam seguidos. A *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) publicam frequentemente documentos



oficiais como relatórios, declarações, recomendações e diretrizes a respeito da avaliação da FP de bebês e crianças com FC, essas publicações se referem aos TFP de forma geral, bem como são específicas para determinados testes⁽³³⁻³⁵⁾. Um relatório oficial publicado pela ATS em 2013 evidenciou um importante resultado, no qual, os TFP demonstraram ser seguros e viáveis, com a ressalva de que, quando realizados em bebês sedados, requerem treinamento⁽³⁵⁾.

Um ponto que merece ser discutido quando se fala em estudos com TFP é a interpretação dos resultados dos parâmetros, uma vez que, só podem ser clinicamente válidos se interpretados usando valores de referência relevantes e confiáveis⁽³⁶⁾.

As equações de referência estão disponíveis para uma ampla gama de populações e até mesmo para subpopulações dentro dos países⁽³⁷⁾. As diferenças entre as equações surgem de fatores como a faixa etária, etnia e sexo, tamanho da amostra, equipamentos, protocolos de teste e controle de qualidade, uma vez que sua aplicação influencia diretamente na interpretação dos dados, podendo ter impacto significativo no atendimento ao paciente e nos resultados de pesquisas⁽³⁸⁾.

Embora os TFP desempenhem um papel fundamental no tratamento de bebês e crianças com FC, as avaliações objetivas podem ser limitadas na prática clínica, geralmente pela necessidade de sedação^(5,38), equipamentos mais caros^(5,39-41) e equipe altamente especializada. Bem como, a incapacidade de repetir com frequência suficiente, falta de equações de referência apropriadas e informações sobre variabilidade entre os testes. Em contraste com suas aplicações na gestão clínica, há evidências consideráveis que apoiam o uso de TFP em pesquisas clínicas⁽⁴²⁾.

Nesse contexto, ao considerarmos idades entre dois e cinco anos, tem-se o referido período “silencioso”, em que a convencional espirometria não é indicada, já que os indivíduos nessa faixa etária não conseguem executá-la de forma confiável⁽³⁰⁾. Pode haver dificuldade na compreensão e execução de manobras expiratórias adequadas, além do fator distração⁽⁴³⁾.

CONCLUSÃO

Os TFP em neonatos, lactentes e crianças com FC representam um papel na identificação de anormalidades respiratórias, bem como, são ferramentas úteis para caracterização e medidas de desfecho em estudos de intervenção, ensaios clínicos e na prática clínica. Além disso, podem prever os danos pulmonares futuros. É evidente a necessidade de ferramentas que sejam utilizadas como marcadores clínicos na avaliação pediátrica, tanto em situações de higidez, quanto de doenças. O diagnóstico cada vez mais precoce da FC exige que essas avaliações e acompanhamentos sejam constituintes essenciais do manejo desses pacientes, proporcionando um tratamento adequado e conhecimento mais específico sobre a mecânica e função respiratória por parte dos profissionais da saúde, em especial os



fisioterapeutas. Os TFP configuram importantes ferramentas para o manejo adequado das alterações respiratórias nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Naehrig S, Chao C, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. **Deutsches Arzteblatt International**. 2017, 114(34): 564-574. Doi: 10.3238/arztebl.2017.0564
2. Knowles MR. *et al.* Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. **Clinics in Chest Medicine**. 1986, 7(2): 285-297. PMID: 3522073.
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. **The Lancet**. 2016, 388(10059): 2519-2531. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
4. Ockenga J, Stuhmann M, Manns MP. Evaluation of the role of CFTR in alcohol related pancreatic disease. **Gut**. 2001, 49(2):312-313. Doi: 10.1136/gut.49.2.312a.
5. Duncan JA, Aurora P. Monitoring early lung disease in cystic fibrosis. **Breathe**. 2014, 10(1): 34-47. Doi:10.1183/20734735.010813
6. Beydon N. *et al.* An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2007,175(12): 1305-1344. Doi:10.1164/rccm.200605-642ST
7. Moher D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**. 2009, 151(4): 264-269. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
8. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2015, 24(2): 335-342. Doi: 10.5123/S1679-49742015000200017
9. Qatar Computing Research Institute. **Hamad Bin Khalifa University**. Disponível em: <<https://rayyan.qcri.org/>>. (Acesso: 25 de março de 2022).
10. Méndez-Bustos P. *et al.* Effectiveness of psychotherapy on suicidal risk: a systematic review of observational studies. **Frontiers in Psychology**. 2019, 10(277): 1-10. Doi: 10.3389/fpsyg.2019.00277.
11. Muniz-Pardos BP. *et al.* Swim-Specific Resistance Training: A Systematic Review. **The Journal of Strength and Conditioning Research**. 2019, 33(10): 2875-2881. Doi: 10.1519/JSC.0000000000003256
12. Yanaz M, Yegit CY, Gulieva A. *et al.* Electronic home monitoring of children with cystic fibrosis to detect and treat acute pulmonary exacerbations and its effect on 1-year FEV₁. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2024, 23: 329–333. Doi: 10.1016/j.jcf.2023.09.007



13. Athanzio RA. *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2017,43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065>.
14. Rayment JH. *et al.* Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis. **Thorax**. 2018,73(5): 451-458. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210979.
15. Stanojevic S. *et al.* Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2017, 195(9):1216-1225. Doi: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
16. Britton LJ. *et al.* Risk stratification model to detect early pulmonary disease in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. **Pediatric Pulmonology**. 2016, 51(11): 1168-1176. Doi: 10.1002/ppul.23536.
17. Brumback LC. *et al.* **Lung function from infancy to preschool in a cohort of children with cystic fibrosis**. *European Respiratory Journal*. 2013, 41(1): 60-66. Doi: 10.1183/09031936.00021612.
18. Rosenfeld M. *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. **American Thoracic Society Documents**. 2013, 10(2): 1-11. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201301-017ST
19. Davis SD. *et al.* Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2010, 182(11): 1387-1397. Doi: 10.1164/rccm.200908-1236OC.
20. Korten I. *et al.* Respiratory rate in infants with cystic fibrosis throughout the first year of life and association with lung clearance index measured shortly after birth. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2018, 18(1): 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.07.002> 1569-1993
21. Davies G. *et al.* Pulmonary function deficits in newborn screened infants with cystic fibrosis managed with standard UK care are mild and transient. **European Respiratory Journal**. 2017, 50(5): 1-9. Doi: 10.1183/13993003.00326-2017
22. Nguyen TTD. *et al.* Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. **Thorax**. 2014, 69(10): 910-917. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204023
23. Aurora P. *et al.* Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2011, 183(6):752-758. Doi: 10.1164/rccm.200911-1646OC.
24. Hardaker KM. *et al.* Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical *status* and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2019, 18(5): 721-727. Doi: 10.1016/j.jcf.2019.02.007.
25. Caudri D. *et al.* The association between *Staphylococcus aureus* and subsequent bronchiectasis in children with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2018, 17(4): 462-469. Doi: 10.1016/j.jcf.2017.12.002

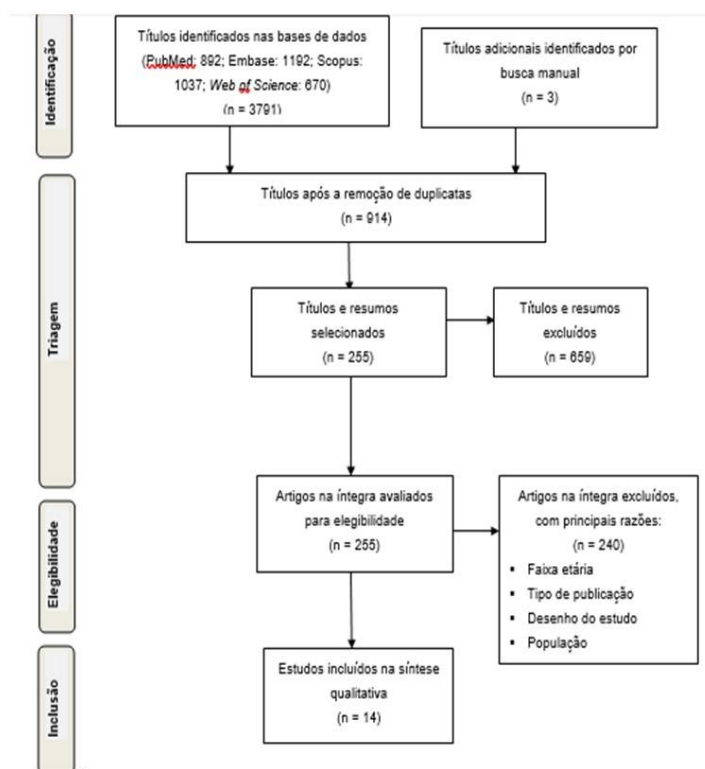


26. Lumertz MS. *et al.* Comparação entre a evolução de pré-escolares com fibrose cística identificados por triagem neonatal ou por sintomatologia clínica. **Scientia Medica**. 2018, 28(2): 1-6. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2018.2.29566>
27. Ducati GC, Cardoso J, Ferrazeane EP, Schivinski CIS. Respiratory system parameters in children with low severity cystic fibrosis: is there early involvement in relation to healthy peers? Healthy and cystic fibrosis lung variables in children. **Rev Paul Pediatr**. 2024;42:e2023030. Doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023030
28. Kniphoff GJ, Silva MR, Cardoso MCAF. Valores da capacidade respiratória de crianças hígdas: Revisão sistemática. **Ciências da saúde**. 2024, 16 (2): 86-98. ISSN 1984-431X
29. Marchis M, Montemitro E, Boni A *et al.* Lung clearance index short-term variability in cystic fibrosis: a pre-post pulmonary exacerbation study. **Journal of Pediatrics**. 2024, 50(6): 2-7. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01574-w>
30. Dinwiddie R. Lung function in paediatrics. Lung function testing in children. **Allergologia et Immunopathologia**. 2010, 32(2): 88-91. Doi: 10.1016/j.aller.2009.11.003
31. Sarayka A. *et al.* Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. **Pediatric Pulmonology**. 2016, 51(11):1151-1158. Doi: 10.1002/ppul.23449
32. Komarow. *et al.* Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**. 2011, 106(3): 191-199. Doi: 10.1016/j.anai.2010.11.011.
33. Graham BL. *et al.* Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2019, 200(8):70-88. Doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
34. Robinson PD. *et al.* Preschool Multiple-Breath Washout Testing. **American Thoracic Society Documents**. 2018, 197(5):1-19. Doi: 10.1164/rccm.201801-0074ST.
35. Rosenfeld M. *et al.* Association of lung function, chest radiographs and clinical features in infants with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**. 2013, 42(6): 1-14. Doi: 10.1183/09031936.00138412.
36. Jones MH. *et al.* Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2020, 46(3): 1-8. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190138>.
37. Subbarao P. *et al.* Comparison of spirometric reference values. **Pediatric Pulmonology**. 2012, 27(6): 515-522.
38. Simpson SJ. *et al.* Progressive ventilation inhomogeneity in infants with cystic fibrosis after pulmonary infection. **European Respiratory Journal**. 2015, 46(6): 1680-1690. Doi: 10.1002/ppul.20015
39. Fretzayas A. *et al.* Applications of lung clearance index in monitoring children with cystic fibrosis. **World Journal Of Clinical Pediatrics**. 2019, 8(2): 15-22. Doi: 10.5409/wjcp.v8.i2.15



40. Stahl M. *et al.* Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2018, 17(2): 249-255. Doi: 10.1016/j.jcf.2017.08.001
41. Stocks J. *et al.* Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. **European Respiratory Journal**. 2001, 17(6): 302-312. Doi: 10.1183/09031936.01.17203020.
42. Stocks J, Thia LP, Sonnappa S. Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary**. 2012, 18(6): 602-608, 2012. Doi: 10.1097/MCP.0b013e328358dfbe
43. Vera TN, Pinto LA. Viabilidade da realização de espirometria em pré-escolares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2011, 37(1): 69-74. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100011>

FIGURAS





QUADROS

Quadro 1 – Caracterização dos estudos selecionados

Autor e ano	Nacionalidade	Desenho	População	Tamanho amostral/sexo	Faixa etária	TFP
Yanaz <i>et al.</i> (2024) ⁽¹²⁾	Turquia	Estudo prospectivo randomizado	Crianças e adolescentes com diagnóstico de FC	N= 60 *IND	11.4 - 15.4 anos	▪ MBW (LCI)
Ducati <i>et al.</i> (2024) ⁽²⁷⁾	Brasil	Estudo analítico transversal	Crianças com diagnóstico de FC	N=110 GFC=55 GC=55	6-13 anos	▪ IOS ▪ Espirometria
Hardaker <i>et al.</i> (2019) ⁽²⁴⁾	Austrália	Estudo observacional retrospectivo	Pré-escolares com diagnóstico de FC	N=62 F=12/M=50	2 - 6 anos	▪ MBW (LCI) ▪ Espirometria
Korten <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁰⁾	Suíça	Estudo observacional prospectivo	Lactentes com diagnóstico de FC	N=153 GFC: 43 GC: 110 *IND	4 - 13 semanas	▪ MBW (LCI)
Lumertz <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁶⁾	Brasil	Estudo observacional retrospectivo	Pré-escolares com diagnóstico de FC	N=24 Grupo DC: 17 Grupo IRT: 7 F=11/M=13	3 - 6 anos	▪ Espirometria
Rayment <i>et al.</i> (2018) ⁽¹³⁾	Canadá	Estudo observacional prospectivo multicêntrico	Pré-escolares com diagnóstico de FC	N=78 *IND	2,5 - 6 anos	▪ MBW (LCI) ▪ Espirometria
Caudri <i>et al.</i> (2017) ⁽²⁵⁾	Austrália	Estudo observacional prospectivo	Crianças com diagnóstico de FC	N=181 F=90/M=91	3 meses - 7 anos	▪ Espirometria
Davies <i>et al.</i> (2017) ⁽²¹⁾	Reino Unido	Estudo observacional e prospectivo	Recém nascidos com diagnóstico de FC	N=96 GFC: 62 GC: 34 *IND	1,5 - 2,4 anos	▪ MBW (LCI) ▪ Pletismografia ▪ RVRTC
Stanojevic <i>et al.</i> (2017) ⁽¹⁵⁾	Estados Unidos da América e Canadá	Estudo observacional multicêntrico longitudinal	Crianças com diagnóstico de FC	N=156 GFC: 78 GC: 78 GFC: F=39/M=39	2,5 - 6 anos	▪ MBW (LCI) ▪ Espirometria



				GC: F=41/M=37		
Britton <i>et al.</i> (2016) (16)	Estados Unidos da América	Estudo observacional retrospectivo	Bebês com diagnóstico de FC	N=43 *IND	6 - 12 meses	▪ RVRTC
Nguyen <i>et al.</i> (2014) (22)	Reino Unido	Estudo observacional longitudinal	Bebês com diagnóstico de FC	N=116 GFC: 72 GC: 44 GFC: F=38/M=34 GC: F=23/M=21	39 - 40 semanas	▪ MBW (LCI) ▪ Pletismografia ▪ RVRTC
Brumbach <i>et al.</i> (2013) (17)	Estados Unidos da América	Estudo observacional longitudinal multicêntrico	Crianças com diagnóstico de FC	N=45 F=18/M=27	0,3 e 6,5 anos	▪ Espirometria ▪ Pletismografia ▪ RVRTC
Rosenfeld <i>et al.</i> (2013) (18)	Estados Unidos da América	Estudo observacional longitudinal multicêntrico	Bebês com diagnóstico de FC	N=100 F=45/M=55	≤ 24 meses	▪ Pletismografia ▪ RVRTC
Aurora <i>et al.</i> (2011) (23)	Reino Unido	Estudo observacional prospectivo	Crianças com diagnóstico de FC	N=93 GFC: 48 GC: 45 GFC: F=30/M=18 *IND	6 - 10 anos	▪ MBW (LCI) ▪ Espirometria
Davis <i>et al.</i> (2010) (19)	Estados Unidos da América	Estudo observacional prospectivo longitudinal multicêntrico	Lactentes com diagnóstico de FC	N=100 *IND	17 semanas - 24 meses	▪ Pletismografia ▪ RVRTC

Legenda: DC=diagnóstico clínico; F=feminino; FC=fibrose cística; GC=grupo controle; GFC=grupo fibrose cística; *IND=informação não declarada de acordo com a divisão por sexo; IOS= oscilometria de impulso; IRT=immunoreactive trypsinogen; LCI=Lung clearance index; M=masculino; MBW=Multiple breath washout; N=número; RVRTC=Raised volume rapid thoracic compression technique; TFP=testes de função pulmonar.

**Quadro 2 – Detalhamento dos estudos selecionados**

Autor e ano	Objetivo	TFP	Descrição da utilização dos TFP	Variáveis analisadas	Principais resultados	Conclusão
Yanaz <i>et al.</i> (2024) ⁽¹²⁾	Avaliar o uso da espirometria realizada em domicílio em crianças com FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Espirometria ▪ MBW 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Foram realizados dois TFP por semana. ▪ A espirometria foi realizada de acordo com a OMS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ ▪ LCI ▪ PEx ▪ BMI ▪ IV ▪ MR ▪ SA ▪ MS ▪ SA ▪ PEx ▪ PO 	Efeito positivo no VEF1 e do PEx pode ser detectado numa fase inicial com a espirometria domiciliar na FC	Espirometria domiciliar leva a alta adesão e pode permitir melhor função pulmonar em crianças com FC
Ducati <i>et al.</i> (2024) ⁽²⁷⁾	Avaliar a função pulmonar e a mecânica respiratória entre escolares saudáveis e com FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Espirometria ▪ IOS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Para avaliar a função pulmonar foi realizada espirometria e IOS seguindo as diretrizes da American Thoracic Society/ATS.16. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Z5 (kPa /L/s) ▪ R5 (kPa /L/s) ▪ R20 (kPa /L/s) ▪ X5 (kPa /L/s) ▪ Z5 (%) ▪ R5 (%) ▪ R20 (%) ▪ X5 (%) ▪ FVC (L/min) ▪ FEV₁ (L/min) ▪ FEF₂₅₋₇₅ (L/min) ▪ PEF (L/min) ▪ FVC (%) 	GFC apresentou VEF1, FEF25–75%, e PFE% abaixo do valor previsto com diferença significativa entre os grupos em todos os parâmetros espirométricos. A maioria dos parâmetros do IOS, exceto R20, mostraram diferença entre os grupos.	Foi observado distúrbio ventilatório obstrutivo em crianças com FC.



				<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ (%) ▪ FEF₂₅₋₇₅ (%) ▪ PEF (%) 		
Hardaker <i>et al.</i> (2019) ⁽²⁴⁾	Investigar o padrão de anormalidade de LCI durante a fase pré-escolar, sua correlação com medidas de <i>status</i> clínico, e relações com resultados espirométricos posteriores para explorar a utilidade clínica de LCI neste cenário	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MBW ▪ Espirometria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Foi usado o MBW validado de acordo com as recomendações internacionais ▪ O teste foi realizado com o sujeito sentado ou em pé, sozinho em uma cadeira, ou no colo dos pais, para otimizar a distração alcançada por um filme infantil para encorajar a respiração relaxada ▪ A espirometria foi realizada seguindo os critérios estabelecidos pela ATS/ERS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEF₁ (L) ▪ VEF_{0,75} (L) ▪ CVF (L) ▪ VEF_{1/C} VF ▪ FEF_{25-75%} (L) ▪ LCI 	A espirometria demonstrou que o LCI pré-escolar anormal era um forte preditor de resultados espirométricos posteriores mais baixos	O LCI pré-escolar anormal foi associado com medidas simultâneas de estado clínico e déficits espirométricos posteriores, sugerindo utilidade prognóstica precoce dos testes de MBW nesta faixa etária
Korten <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁰⁾	Comparar a taxa respiratória entre bebês com FC e bebês saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MBW 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A taxa respiratória foi medida pelos pais por 60 segundos durante o sono regular colocando a mão no peito do 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VPR ▪ LCI 	Os bebês com FC tinham um VPR e LCI consistentemente mais alto do que os controles saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os bebês com FC têm uma taxa respiratória mais alta em comparação com controles saudáveis



			<p>bebê, excluindo períodos do estado de sono ativo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ O LCI foi medido durante o sono tranquilo e natural 			<p>s durante o primeiro ano de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A associação com as medidas iniciais do LCI persistiu durante todo o período de estudo ▪ Assim, pode ser um sinal precoce e sutil de déficit respiratório funcional
Lumertz <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁶⁾	Comparar parâmetros clínicos, laboratoriais e espirométricos de pré-escolares com FC identificada por TTN anormal, com dados de pacientes cuja suspeita diagnóstica surgiu de sinais e sintomas clínicos característicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Espirometria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Para comparação da FP entre os grupos utilizaram-se os dados da última espirometria realizada antes dos seis anos de idade ▪ Todos os procedimentos estavam de acordo com os critérios estabelecidos pela ATS/ERS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEF₁ (L) ▪ CVF (L) ▪ VEF₁/CVF ▪ FEF_{25-75%} (L) 	Foram encontrados valores discretamente superiores de VEF ₁ , CVF e FEF _{25-75%} em pacientes do grupo IRT, embora estes não tenham atingido diferença estatística significativa em comparação com o grupo DC	Os resultados sugerem que os pacientes diagnosticados com FC a partir da suspeita pelo TTN beneficiaram-se de uma intervenção precoce, podendo iniciar os TFP e receber tratamento e orientações mais precocemente
Rayment <i>et al.</i> (2018) ⁽¹⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entender como o LCI muda durante os 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MBW ▪ Espirometria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A espirometria pré-escolar foi realizada de acordo com as 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEF_{0,75} (L) ▪ LCI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O LCI aumentou desde o início em ambos os tratados e não tratados com antibióticos ▪ O tratamento com antibiótico teve um 	LCI é mais sensível do que espirometria em



	<p>sintomas do trato respiratório</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Determinar se o LCI pode identificar a resposta ao tratamento com antibióticos ▪ Comparar as alterações de LCI às alterações nos índices da espirometria 		<p>diretrizes definidas pela ATS/ERS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ O MBW foi realizado com modificações para crianças em idade pré-escolar 		<p>efeito significativo quando o LCI foi usado como a medida de resultado</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ O VEF_{0,75} não mostrou mudanças significativas 	<p>detectar sintomas do trato respiratório inferior na população pré-escolar e também pode detectar uma resposta ao tratamento com antibióticos, diferente da espirometria</p>
Caudri <i>et al.</i> (2017) ⁽²⁵⁾	<p>Investigar as associações complexas entre infecções por <i>S. aureus</i> nas vias aéreas inferiores no início da vida e o desenvolvimento posterior de doença pulmonar na FC, levando em consideração as possíveis vias fisiopatológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Espirometria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crianças de até 4 anos de idade realizaram tomografia computadorizada de tórax de ultra-baixa dose realizada sob anestesia geral ▪ A espirometria foi realizada a partir dos 4 anos seguindo os critérios estabelecidos pela ATS/ERS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEF₁ (L) ▪ CVF (L) ▪ FEF_{25-75%} (L) 	<p>O aparecimento da <i>S. aureus</i> foi associado com FEF_{25-75%} significativamente reduzido na idade de 5–7 anos, mas não com VEF₁ previsto</p>	<p>A aquisição de <i>S. aureus</i> aos 3 anos de idade está associada a bronquiectasias posteriores e FEF_{25-75%} reduzido em crianças com FC</p>



	subjacentes					
Davies <i>et al.</i> (2017) ⁽²¹⁾	Investigar o grau e o rastreamento da anormalidade da FP durante os primeiros dois anos de vida em recém-nascidos com FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MBW ▪ Pletismografia ▪ RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os testes MBW, pletismografia e RVRTC foram realizados em cada ocasião de teste no laboratório de FP no Instituto de Saúde Infantil da <i>University College London Great Ormond Street</i> ▪ Para a realização dos testes, os pacientes receberam sedação oral (hidrato de cloral 60–100mg/kg⁻¹; 1000 mg) foi administrado antes de cada ocasião 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Foram avaliados o VEF_{0,5} (L), o LCI e a CRF pletismográfica ▪ Foram medidos em ± três meses, um ano e dois anos 	Em dois anos não houve diferença significativa no VEF _{0,5} , escore z entre GFC e GC, enquanto o escore z médio do LCI foi maior no GFC. No entanto, não houve associação significativa entre os valores de LCI em dois anos, com resultados de três meses ou um ano	As alterações na FP são leves e transitórias durante os primeiros dois anos de vida em recém-nascidos com FC quando gerenciado de acordo com um protocolo de tratamento padronizado do Reino Unido
Stanojevic <i>et al.</i> (2017) ⁽¹⁵⁾	Definir a utilidade do LCI como meio de rastrear a progressão da doença em pré-escolares com FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MBW ▪ Espirometria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os testes MBW foram realizados com o Exhalyzer D (EcoMedics AG, Duernten, Suíça), com adaptações para crianças em idade pré-escolar ▪ A espirometria foi tentada 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEF_{25–75%} ▪ VEF_{0,75} ▪ VEF₁ ▪ LCI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apenas o LCI identificou deterioração significativa da FP na FC ao longo do tempo ▪ O LCI piorou durante episódios de tosse e exacerbações pulmonares, enquanto sintomas semelhantes em crianças saudáveis não foram associados a valores elevados de LCI 	O LCI é um marcador útil para rastrear a progressão inicial da doença e pode servir como uma ferramenta para orientar as terapias em pacientes jovens com FC



			em todos os indivíduos de acordo com os critérios da ATS/ERS			
Britton <i>et al.</i> (2016) ⁽¹⁶⁾	Identificar a subpopulação com comprometimento pulmonar significativo e avaliar fatores que contribuem para a doença pulmonar infantil na FC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os bebês foram sedados com hidrato de cloral na dosagem de 85 mg/kg ▪ O paciente recebeu 2-3 respirações infladas a uma pressão de 30 cm H₂O para induzir uma pausa respiratória, que é seguida de compressão toracoabdominal e medição do fluxo expiratório forçado 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CVF ▪ VEF_{0,5} (L) ▪ FEF_{25-75%} (L) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Houve diminuição significativa dos valores de VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} relacionados a fatores socioeconômicos, educacionais, ambientais e familiares 	O TFP permitiu avaliar o risco de declínio respiratório em bebês com FC e identificar aqueles que merecem atenção terapêutica direcionada
Nguyen <i>et al.</i> (2014) ⁽²²⁾	Investigar os determinantes da FP em um ano e coletar dados para avaliar a viabilidade de recrutar bebês com CF para estudos invasivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LCI ▪ Pletismo grafia ▪ RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os bebês foram sedados com hidrato de cloral por via oral ou retal (60–100 mg / kg) ▪ Os testes foram realizados de acordo com as diretrizes internacionais da ATS/ERS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CRF ▪ VEF_{0,5} (L) ▪ FEF_{75%} (L) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aos 3 meses, os bebês com FC apresentavam FP significativamente pior em todos os testes ▪ O VEF_{0,5} melhorou significativamente em bebês com FC entre 3 meses e 1 ano ▪ Em 1 ano, o z escore do VEF_{0,5} foi de apenas 0,52 menor em relação ao GC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Algumas medidas da FP melhoraram no ano seguinte ao diagnóstico de FC e não apresentaram piora ▪ É possível identificar bebês com FC com FP anormal em 3 meses, que



						representam um grupo de alto risco para anormalidades persistentes em 1 ano, e que podem se beneficiar de tratamento adicional durante os primeiros anos vitais de vida
Brumback <i>et al.</i> (2013) ⁽¹⁷⁾	Descrever a FP em uma coorte de crianças com FC submetidas a TFP (pletismografia e RVRTC) e espirometria pré-escolar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Espirometria ▪ Pletismografia ▪ RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os participantes foram sedados com 75–125 mg/kg⁻¹ de hidrato de cloral. ▪ A ordem dos testes foi a pletismografia seguida pela técnica RVRTC de acordo com os critérios estabelecidos pela ATS/ERS ▪ A espirometria pré-escolar foi realizada seguindo os critérios estabelecidos pela ATS/ERS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As variáveis analisadas foram: VEF_{0,5} (L), CVF (L) e FEF_{25-75%} (L) ▪ Para medições em bebês foram analisadas VEF_{0,5} (L), FEF_{25-75%} (L) e CVF (L) ▪ Para medições em pré-escolares, VEF_{0,5} (L) e CVF (L) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As medidas obtidas pela espirometria pré-escolar foram significativamente diferentes das obtidas pelo TFP ▪ VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} foram 9,6% e 14,2%, respectivamente, maiores quando obtidos por espirometria pré-escolar do que pelo TFP ▪ CVF foi 6,6% menor, após ajuste para comprimento e centro 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesmo após considerar o <i>status</i> da infecção, tosse, sexo, duração, tipo de teste e centro, houve variabilidade interindividual significativa na FP ▪ A variabilidade interindividual significativa na função pulmonar ainda precisa ser



				e FEF _{25-75%} (L)		explicada
Rosenfeld <i>et al.</i> (2013) ⁽¹⁸⁾	Descrever associações longitudinais entre TFP em bebês, escores de radiografia de tórax e outras características	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pletismografia ▪ RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Após sedação com 75-125 mg / kg de hidrato de cloral oral ou retal (máximo 2 g), foi realizada a pletismografia seguida de RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CRF ▪ VEF_{0,5} (L) ▪ FEF_{75%} (L) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CRF elevada ▪ VEF_{0,5} e FEF_{75%} significativamente menor 	As associações significativas detectadas entre o escore da radiografia de tórax, infecção por <i>S. aureus</i> e hiperinsuflação, bem como entre tosse e diminuição dos fluxos, reforçam a capacidade dos TFP e radiografia de tórax de detectar doença pulmonar FC precoce
Aurora <i>et al.</i> (2011) ⁽²³⁾	Rastrear espirometria e medições de MBW da pré-escola ao início da idade escolar em uma coorte de crianças com FC e uma coorte de crianças saudáveis, para determinar se uma medição anormal de lavagem de gás na idade pré-escolar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MBW ▪ Espirometria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A MBW foi realizada com os indivíduos respirando uma mistura gasosa seca contendo 4% de hexafluoreto de enxofre como gás traçador inalado através de máscara e por meio de um aparelho de fluxo polarizado, a medida de desfecho primário foi o LCI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEF₁ (L) ▪ VEF_{0,75} (L) ▪ VEF_{0,5} (L) ▪ FEF_{25-75%} (L) ▪ LCI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 35 das crianças com FC tinham LCI anormal na idade pré-escolar, enquanto apenas cinco tinham VEF₁ anormal ▪ O valor preditivo positivo do LCI pré-escolar para prever qualquer resultado anormal na idade escolar foi de 94% ▪ Apenas uma criança com VEF₁ anormal em idade escolar tinha um LCI pré-escolar normal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Este estudo demonstra que uma medida de LCI pré-escolar anormal prevê subseqüentes anormalidades da FP ▪ Um LCI pré-escolar normal geralmente permanece normal



	prediz FP anormal no período pré-escolar		<ul style="list-style-type: none"> A espirometria foi realizada de acordo com as recomendações da ATS/ERS 			<ul style="list-style-type: none"> O MBW tem potencial como um resultado clínico e de pesquisa em crianças pequenas com FC
(cont.)	<p>Davis <i>et al.</i> (2010)⁽¹⁹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliar a capacidade e das medidas de pletismografia e RVRTC, detectar anormalidades em bebês com FC, variabilidade relevante para o desenho do ensaio clínico e a segurança e viabilidade e dessas técnicas em um ambiente multicêntrico 	<ul style="list-style-type: none"> Pletismografia RVRTC 	<ul style="list-style-type: none"> Após a sedação com 75–125 mg/kg de hidrato de cloral oral ou retal, os testes foram realizados no Laboratório Pulmonar Infantil <i>nSpire</i> (<i>nSpire, Inc., Longmont, CO</i>), seguindo um procedimento operacional padrão A ordem dos testes foi especificada como pletismografia seguida pela técnica RVRTC As medidas analisadas para este estudo foram: CRF obtida por pletismografia, CVF, VEF_{0,5}, 	<ul style="list-style-type: none"> CRF CVF (L) VEF_{0,5} (L) FEF_{25-75%} (L) FEF_{75%} (L) VR CPT 	<ul style="list-style-type: none"> CRF elevada CVF, VEF_{0,5} e FEF_{75%} significativamente menor em bebês com FC do que em bebês saudáveis 	<p>As principais medidas de TFP foram significativamente diferentes em bebês com FC. No entanto, os TFP em pediatria ainda não parecem prontos como objetivos primários de eficácia para ensaios clínicos multicêntricos, particularmente em locais inexperientes</p>



			FEF _{25-75%} e FEF _{75%} , obtido por RVRTC; VR, CPT e as razões VR, CPT e CRF: CPT obtidas a partir de uma análise combinada de pletismografia e medidas de RVRTC		
--	--	--	--	--	--

Legenda: **ATS**=American Thoracic Society; **BMI**: Body mass index; **CPT**=capacidade pulmonar total; **CRF**=capacidade residual funcional; **CVF**=capacidade vital forçada; **DC**=diagnóstico clínico; **FC**=fibrose cística; **FEF_{25-75%}**=Fluxo expiratório forçado entre 25-75%; **FEF_{75%}**=fluxo expiratório forçado a 75%; **FP**=função pulmonar; **LCI**=Lung clearance index; **IRT**=Immunoreactive Trypsinogen; **IV**: Intravenous; **MBW**=Multiple breath washout; **MRSA**: Methicillin-resistant staphylo-coccus aureus; **MSSA**: Methicillin-sensitive staphylococcus aureus; **PEx**: Pulmonary exacerbation; **RVRTC**=Raised volume rapid thoracic compression technique; **S. aureus**=Staphylococcus aureus; **TFP**=testes de função pulmonar; **TTN**=teste de triagem neonatal; **VEF_{0,5}**=volume expiratório forçado em intervalos cronometrados de 0,5 segundo; **VEF₁**=volume expiratório forçado no primeiro segundo; **VPR**=volume pulmonar em repouso; **VR**=volume residual

**Quadro 3** – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Ferramenta de Avaliação de Qualidade para Coorte Observacional e Estudos Transversais															
Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
Hardaker <i>et al.</i> (2019) (24)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	ND	Sim	10
Korten <i>et al.</i> (2018) (20)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	12
Lumertz <i>et al.</i> (2018) (26)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	ND	NA	Sim	Não	Sim	NA	ND	Sim	6
Rayment <i>et al.</i> (2018) (14)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	12
Caudri <i>et al.</i> (2017) (25)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	11
Davies <i>et al.</i> (2017) (21)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	No	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	11
Stanojevic <i>et al.</i> (2017) (15)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	12
Britton <i>et al.</i> (2016) (16)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	12
Nguyen <i>et al.</i> (2014) (22)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	11
Brumbach <i>et al.</i> (2013) (17)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	11
Rosenfeld <i>et al.</i> (2013) (18)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	12
Aurora <i>et al.</i> (2010) (23)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	12
Davis <i>et al.</i> (2010) (19)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	11



Abreviações: NA= não se aplica; ND= não descrito

1. A questão ou objetivo da pesquisa neste trabalho foi claramente declarado?
2. A população estudada foi claramente especificada e definida?
3. A taxa de participação de pessoas elegíveis foi de pelo menos 50%?
4. Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados da mesma população ou de populações similares (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão foram pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?
5. Foi fornecida uma justificativa do tamanho da amostra, descrição de poder ou estimativas de variação e efeito?
6. Para as análises deste trabalho, a(s) exposição(ões) de interesse foi(foram) medida(s) antes do(s) resultado(s) ser(em) medido(s)?
7. O prazo foi suficiente para que se pudesse esperar razoavelmente uma associação entre exposição e resultado, caso ele existisse?
8. Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição, ou exposição medida como variável contínua)?
9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
10. A(s) exposição(ões) foi(foram) avaliada(s) mais de uma vez ao longo do tempo?
11. As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas consistentemente em todos os participantes do estudo?
12. Os avaliadores dos resultados foram cegos para o status de exposição dos participantes?
13. A perda para acompanhamento após a linha de base foi de 20% ou menos?
14. As variáveis-chave de confusão potencial foram medidas e ajustadas estatisticamente para seu impacto na relação entre exposição(ões) e resultado(s)?

Fonte: MÉNDEZ-BUSTOS et al., 2019; MUNIZ-PARDOS et al., 2019.