

Improvements in lung function of a pediatric cystic fibrosis population in a developing country

Melhoras na função pulmonar de uma população com fibrose cística em um país em desenvolvimento

Brenda M. Morrow¹, Andrew C. Argent², Heather J. Zar², Anthony T. R. Westwood²

Resumo

Objetivo: Documentar a alteração em função pulmonar de uma população pediátrica com fibrose cística tratada no *Red Cross War Memorial Children's Hospital*, Cidade do Cabo, África do Sul, entre janeiro de 1999 e dezembro de 2006.

Métodos: Revisão retrospectiva dos prontuários médicos e melhores resultados de espirometria em intervalos de 3 meses.

Resultados: Um total de 1.139 testes de função pulmonar de 79 pacientes mostrou melhora significativa ao longo dos 8 anos estudados. Ao comparar o primeiro trimestre de 1999 com o último trimestre de 2006, 78 testes de função pulmonar foram realizados em 65 pacientes com números iguais de pacientes em ambos os grupos e semelhante em termos de gênero, idade, idade ao diagnóstico, etnia, genótipo da fibrose cística e número de pacientes colonizados com *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa*. Em 2006, 15 pacientes (38,5%) estavam em tratamento com azitromicina, comparados com um (2,6%) paciente em 1999 ($p = 0,0003$). Volume expiratório forçado no primeiro segundo mediano (intervalo interquartil), capacidade vital forçada e fluxo expiratório médio entre 25 e 75% da capacidade vital forçada aumentaram de 61% (51-73), 63% (52-89) e 40% (27-57) previstos no primeiro trimestre de 1999 para 81% (69-100, $p = 0,004$), 82% (70-98, $p = 0,007$) e 62% (41-87, $p = 0,01$) previstos durante o último trimestre de 2006, respectivamente.

Conclusões: Testes de função pulmonar aumentaram em 20% ao longo de 8 anos em grupos comparáveis de pacientes. Isso provavelmente reflete a melhora na prestação de cuidados a crianças sul-africanas com fibrose cística.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(5):403-409: Fibrose cística, crianças, função pulmonar.

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença séria e herdada comum na África do Sul^{1,2}, ocorrendo em todos os grupos populacio-

Abstract

Objective: To document the change in pulmonary function of a pediatric cystic fibrosis population managed at the *Red Cross War Memorial Children's Hospital*, Cape Town, South Africa, between January 1999 and December 2006.

Methods: Retrospective review of the medical records and best spirometry results within 3-monthly intervals.

Results: A total of 1,139 pulmonary function tests from 79 patients showed a significant improvement over the 8 years studied. When comparing the first quarter of 1999 with the last quarter of 2006, 78 pulmonary function tests were performed on 65 patients with equal patient numbers in both groups and similar in terms of gender, age, age at diagnosis, ethnicity, cystic fibrosis genotype and number of patients colonized with either *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. In 2006, 15 patients (38.5%) were on azithromycin treatment compared to one (2.6%) patient in 1999 ($p = 0.0003$). Median (interquartile range) forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity, and average expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity increased from 61% (51-73), 63% (52-89), and 40% (27-57), predicted in the first quarter of 1999, to 81% (69-100, $p = 0.004$), 82% (70-98, $p = 0.007$), and 62% (41-87, $p = 0.01$), predicted during the last quarter of 2006, respectively.

Conclusions: Pulmonary function tests increased by 20% over 8 years in comparable patient groups. This likely reflects improved care of South African children with cystic fibrosis.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(5):403-409: Cystic fibrosis, children, lung function.

nais³. A doença pulmonar é responsável por grande parte da morbidade e mortalidade existente⁴, com padrão previsível de progressão⁵. A taxa de progressão da doença pulmonar

1. School of Child and Adolescent Health, University of Cape Town (UCT), Cape Town, WC, South Africa.

2. School of Child and Adolescent Health, UCT, Cape Town, WC, South Africa. Red Cross War Memorial Children's Hospital (RCCH), Cape Town, WC, South Africa.

Apoio financeiro: Brenda Morrow é bolsista da South African Medical Research Council e da Faculdade de Ciências da Saúde, University of Cape Town, Cidade do Cabo, WC, África do Sul.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Morrow BM, Argent AC, Zar HJ, Westwood AT. Improvements in lung function of a pediatric cystic fibrosis population in a developing country. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):403-409.

Artigo submetido em 30.06.08, aceito em 09.07.08.

doi:10.2223/JPED.1829

pode ser afetada por fatores intrínsecos ou extrínsecos ao indivíduo⁶.

Medidas de função pulmonar são usadas como medida de desfecho em pacientes com FC⁷, uma vez que existe uma forte associação entre função pulmonar e mortalidade^{8,9}.

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) já foi proposta como opção na avaliação e monitoramento de doença pulmonar relacionada à FC¹⁰. Entretanto, a TCAR apresenta alto custo e não está disponível em muitos centros de cuidados médicos na África do Sul.

Considerando o custo e o potencial de risco em função de altas doses repetidas de radiação, em conjunto com uma falta de benefício terapêutico confirmado¹¹, a TCAR não é atualmente considerada uma investigação apropriada de rotina em um contexto de escassez de recursos. Testes de função pulmonar (TFP), pelo contrário, são uma maneira prática e objetiva de medir a extensão e progressão da doença pulmonar^{4,12}, é amplamente livre de risco e se encontra disponível mesmo em contextos com falta de recursos. Foi demonstrado que o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) reflete com precisão a progressão da doença pulmonar em CF e é preditor de mortalidade^{8,9}. Fluxo expiratório forçado durante 25-75% da capacidade vital forçada (CVF) (FEF₂₅₋₇₅) é um índice sensível da função das vias aéreas pequenas e é afetado na doença pulmonar causada por FC^{8,13}.

O estado da doença pulmonar causada por FC na África do Sul ainda não foi bem estudado. Nos últimos 10 anos, um único estudo transversal de 42 pacientes com FC no Red Cross War Memorial Children's Hospital (RCCH) analisou função pulmonar¹². Crianças com doença pulmonar moderada ou grave eram mais velhas do que as com doença leve (refletindo o esperado declínio da função pulmonar com a idade^{8,13}). Como já foi relatado, a colonização com *Pseudomonas aeruginosa* está associada com maior gravidade da doença pulmonar¹⁴.

Nos 9 anos subsequentes ao relato de Zar et al.¹², houve mudanças nos cuidados médicos e prestação de serviços na Clínica de FC do RCCH. Essas incluem novos regimes antibióticos, cuidado nutricional mais agressivo, variedade maior de técnicas fisioterápicas, vacinas rotineiras e periódicas contra a influenza e cuidado multidisciplinar. Não se sabe se essas mudanças se traduziram em melhoras objetivas em função pulmonar. Este estudo teve por objetivo avaliar a alteração em função pulmonar em uma população com FC entre o início de 1999 e o final de 2006.

Métodos

Realizou-se uma revisão retrospectiva de TFP e os prontuários clínicos de crianças com mais de 5 anos atendidas na Clínica de FC do RCCH, situada na província do Cabo Ocidental, África do Sul, de janeiro de 1999 a dezembro de 2006. Este período foi escolhido porque, desde 1999, todas as crianças com mais de 5 anos foram submetidas a TFP em cada consulta na clínica. Os TFP foram realizados de maneira

padronizada pelo mesmo operador (BM), usando o mesmo equipamento de espirometria (MicroLoop Spirometer; Micro Medical Ltd, Reino Unido). Esses dados foram descarregados com o programa Spida, versão 3.2, e armazenados em uma base de dados do MS Office Access. Os TFP foram realizados através da técnica expiração forçada, após inspiração máxima. O melhor valor de TFP (baseado em VEF₁) de três esforços reproduzíveis foi registrado para cada paciente, usando critérios da Sociedade Torácica Americana (ATS)¹⁵.

Dados extraídos de prontuários clínicos incluíram gênero, idade, genótipo da FC, etnia (de acordo com as classificações raciais previamente aceitas de branco, ancestralidade mista, asiático ou negro), função pancreática e colonização por *Staphylococcus aureus* ou *P. aeruginosa*. Os pacientes foram considerados colonizados se a mesma bactéria tivesse sido isolada em três espécimes de escarro colhidos em ocasiões diferentes antes dos TFP.

Os seguintes parâmetros basais de TFP foram usados para análise: VEF₁, FVC e FEF₂₅₋₇₅. A altura em pé foi medida em cada consulta na clínica por meio de um estadiômetro.

O espirometro calculava automaticamente as porcentagens de TFP previstas para idade, gênero e altura de acordo com as equações preditivas da Comunidade Européia do Carvão e do Aço (CECA)/Sociedade Respiratória Européia (ERS)¹⁶.

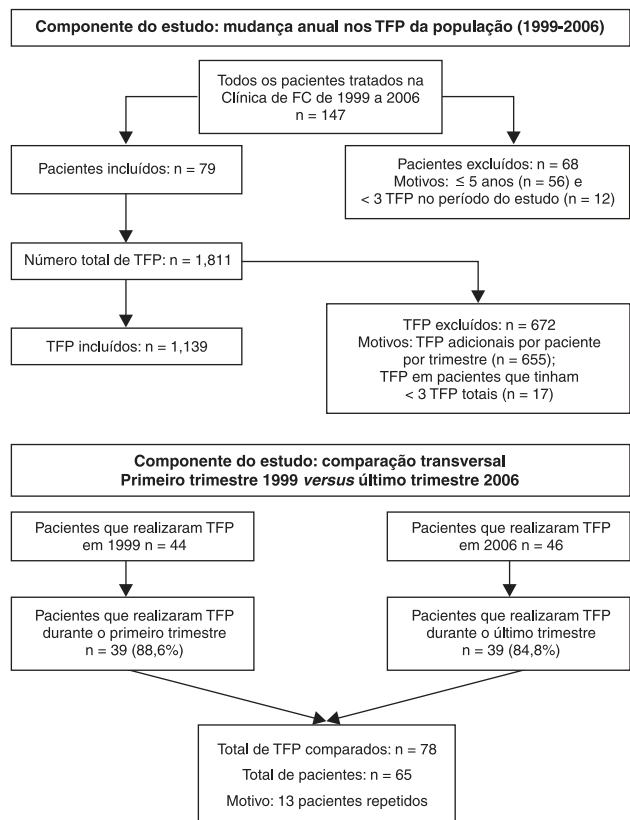
Para cada paciente, foram registrados os melhores TFP (baseados no VEF₁) por intervalos de 3 meses. Desta forma, cada paciente teve um máximo de quatro TFP incluídos por ano. Para ser incluído no estudo, o paciente deveria ter realizado pelo menos três TFP em momentos diferentes. A gravidade da função pulmonar foi classificada, de acordo com valores de VEF₁, em leve (VEF₁ ≥ 70% do previsto), moderada (VEF₁ 60-69% do previsto), moderadamente grave (VEF₁ 50-59% do previsto), grave (VEF₁ 35-49% do previsto) ou muito grave (VEF₁ < 35% do previsto)¹⁶. Este estudo foi aprovado pelo comitê institucional de ética em pesquisa envolvendo seres humanos (Rec/Ref: 413/2007).

Análise

A análise estatística foi realizada usando o programa de análise de dados Statistica (versão 7, StatSoft, Inc. 2004). A normalidade dos dados foi testada com o teste W de Shapiro-Wilk.

Para a primeira parte do estudo, os melhores resultados de espirometria de todos os pacientes durante o primeiro trimestre de cada ano de 1999 a 2006, bem como o último trimestre de 2006 foram plotados e comparados através de análise de variância (ANOVA) de Kruskal-Wallis e pelo teste de medianas (um teste não-paramétrico para amostras independentes múltiplas).

O segundo componente do estudo foi uma comparação transversal entre os melhores resultados de espirometria de



FC = fibrose cística; TFP = testes de função pulmonar.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

todos os pacientes submetidos a TFP durante o primeiro trimestre de 1999 e aqueles testados durante o último trimestre de 2006. TFP registrados durante os dois trimestres foram comparados através dos testes U de Mann-Whitney (não-paramétrico equivalente ao teste t para amostras independentes) para dados contínuos, e testes do qui-quadrado (ou testes do qui-quadrado com correção de Yates quando os valores nas células eram < 10) para dados categóricos.

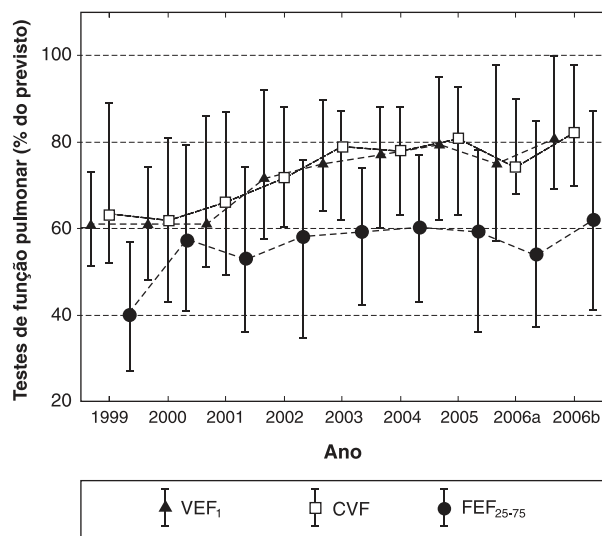
Os resultados dos pacientes que repetiram os TFP durante os dois períodos de medições foram analisados através do teste pareado de Wilcoxon.

Resultados

Um fluxograma geral do estudo é apresentado na Figura 1. De janeiro de 1999 a dezembro de 2006, um total de 147 pacientes pediátricos de todas as idades recebeu tratamento na Clínica de FC do RCCH.

Setenta e nove (44,56% de meninos) desses pacientes realizaram 1.811 TFP; 1.139 dos quais atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1).

Setenta e seis pacientes (96%) tinham insuficiência pancreática. Trinta e quatro pacientes (43%) eram homocigotos para ΔF508; 23 (29%) eram heterocigotos para ΔF508; 21 (26,6%) tiveram duas mutações não-ΔF508; e um paciente



CVF = capacidade vital forçada; FEF₂₅₋₇₅ = fluxo expiratório forçado durante 25-75% da capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Figura 2 - Mudança na função pulmonar da população ao longo de 8 anos (os pontos representam a mediana, e as barras verticais, o intervalo interquartil)

não foi genotipado. Cinquenta e três pacientes (67%) foram colonizados ou se tornaram colonizados por *S. aureus* durante o período de estudo; e um número equivalente de pacientes foi colonizado ou se tornou colonizado por *P. aeruginosa*. Nenhum paciente foi colonizado por *Burkholderia cepacia*. Nove pacientes (11%) foram a óbito durante o período de estudo; a idade mediana de óbito (IQR) foi 16,8 (8,7-19,6) anos. A Figura 2 mostra as mudanças significativas em VEF₁ e CVF da população (p < 0,001), e uma tendência em direção à significância em FEF₂₅₋₇₅ (p = 0,09) ao longo do período de 8 anos.

Durante o primeiro trimestre de 1999 e o último trimestre de 2006, 78 TFP foram realizados em 65 pacientes, 82% do número total (n = 79) de pacientes que realizaram TFP ao longo de 8 anos. Quarenta e quatro crianças realizaram TFP durante o ano de 1999; 39 (88,6%) dos quais foram medidos durante o primeiro trimestre. De forma semelhante, 46 pacientes realizaram TFP durante 2006, com 39 (84,8%) sendo medidas durante o último trimestre do ano (Figura 1).

Houve melhoras significativas em TFP de 1999 a 2006, com aumento proporcional do número de crianças com doença pulmonar leve (Tabela 1). As crianças eram semelhantes em relação a variáveis demográficas entre 1999 e 2006. Treze pacientes (seis meninos) repetiram TFP nos dois períodos de medição. Os TFP desses pacientes não se alteraram significativamente ao longo do período de 8 anos (Tabela 2). No primeiro trimestre de 1999, os pacientes tiveram isolamento mais precoce de *P. aeruginosa* do que *S. aureus* (p = 0,03), mas no último trimestre de 2006, não houve diferença entre idade de isolamento dos dois organismos (p = 0,3) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados comparativos dos pacientes

	Primeiro trimestre - 1999 (n = 39)	Último trimestre - 2006 (n = 39)	p
Idade (anos)	10,8 (7,4-13,9)	11,7 (8,6-14,8)	0,1
Idade ao diagnóstico (anos)	1,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,4
Gênero (M:F)	19:20	21:18	0,7
Suficiência pancreática, n (%)	2 (5,1)	1 (2,6)	1,0
Genótipo, n (%)	38 (97)	39 (100)	
ΔF508 homocigoto	15 (39,5)	20 (51,3)	0,3
ΔF508 heterocigoto	15 (39,5)	8 (20,5)	0,1
Duas mutações da FC não-ΔF508	7 (18,4)	11 (28,2)	0,5
Gene não determinado	1 (2,6)	0	1,0
Grupo étnico, n (%)			
Branco	20 (51,3)	22 (56,4)	0,6
Ancestralidade mista	18 (46,2)	15 (38,5)	0,6
Negro	1 (2,6)	2 (5,1)	1,0
Colonização bacteriana			
Colonizado por <i>S. aureus</i> , n (%)	29 (74,4)	24 (61,5)	0,2
Idade ao primeiro isolamento de <i>S. aureus</i> (meses)	74 (36-128)	36 (6-85,5)	0,02
Colonizado por <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	26 (66,7)	27 (69,2)	0,8
Idade ao primeiro isolamento de <i>P. aeruginosa</i> (meses)	29 (4-83)	28 (5-50)	0,5
Parâmetros nutricionais			
Peso esperado para idade (%)	99 (93-100)	94 (89-104)	0,4
Índice de massa corporal (kg/m ²)	16,1 (14,8-17,3)	15,7 (14,7-18,6)	0,4
Tratamento pulmonar, n (%)			
Gentamicina ou colistina inalada	11 (28,2)	18 (46,2)	0,1
Azitromicina oral	1 (2,6)	15 (38,5)	0,0003
Solução salina hipertônica nebulizada	0	3 (7,7)	0,2
DNase nebulizada	2 (5,1)	0	0,5
Testes de função pulmonar (% do previsto)			
VEF ₁	61 (51-73)	81 (69-100)	0,004
CVF	63 (52-89)	82 (70-98)	0,007
FEF ₂₅₋₇₅	40 (27-57)	62 (41-87)	0,01
Gravidade da doença pulmonar, n (%)			
Leve	12 (30,8)	29 (74,4)	0,0001
Moderada	8 (20,5)	3 (7,7)	0,2
Moderadamente grave	10 (25,6)	2 (5,1)	0,03
Grave	6 (15,4)	3 (7,7)	0,5
Muito grave	3 (7,7)	2 (5,1)	0,1

CVF = capacidade vital forçada; F = feminino; FC = fibrose cística; FEF₂₅₋₇₅ = fluxo expiratório forçado durante 25-75% da capacidade vital forçada; M = masculino; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil), exceto quando especificado em contrário.

Tabela 2 - Dados selecionados de pacientes testados durante os dois trimestres comparativos (n = 13)

	Primeiro trimestre - 1999	Último trimestre - 2006	p
Idade (anos)	7,9 (6,4-10,2)	15,7 (14,2-17,9)	
Peso para altura (%)	99 (94-100)	93,5 (86,5-104)	0,1
Índice de massa corporal (kg/m ²)	15,2 (14,2-16,4)	17,6 (15,7-20,7)	0,004
VEF ₁ (% do previsto)	65 (57-102)	73 (54-84)	0,4
CVF (% do previsto)	67 (59-98)	72 (57-78)	0,5
FEF ₂₅₋₇₅ (% do previsto)	42 (31-83)	55 (38-74)	1,0

CVF = capacidade vital forçada; FEF₂₅₋₇₅ = fluxo expiratório forçado durante 25-75% da capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo.
Os dados são medianas (intervalo quartil).

Discussão

Já se demonstrou que volumes pulmonares, especialmente VEF₁, são medidas confiáveis de desfecho em estudos de FC⁷⁻⁹. Este estudo não investigou a progressão da doença pulmonar em pacientes sul-africanos com FC; ao invés, investigou a mudança em função pulmonar de uma população sul-africana com FC ao longo de um período de 8 anos.

Demonstramos uma melhora de 20% nos escores medianos da função pulmonar da população de 1999 a 2006. O número de pacientes com doença pulmonar leve também foi significativamente reduzido, com uma redução proporcional naqueles com doença pulmonar moderadamente grave.

A redução dos números de pacientes com doença pulmonar grave e muito grave não foi significativa.

Ainda não foi possível demonstrar que a sobrevivência desta população vem aumentando nas décadas mais recentes. Em um estudo de 3 décadas de seguimento nesta região, a sobrevivência mediana para FC foi de 19,8 anos em 2003¹⁷. A comparação de duas metades do período de estudo não demonstrou nenhuma melhora em desfecho para sujeitos mais jovens com FC¹⁷. No entanto, as melhoras na VEF₁ da população relatadas aqui indicam a probabilidade de melhora nos desfechos¹⁸.

Os motivos para as melhoras observadas na função pulmonar da população não podem ser determinados com base neste estudo, mas é provável que sejam multifatoriais e podem estar relacionadas a uma série de mudanças no tratamento de pacientes com FC por uma equipe multidisciplinar^{7,18,19}, conforme descrito na introdução. Embora tenha havido um número muito semelhante de pacientes recebendo terapia supressiva crônica para *P. aeruginosa*, o aumento do uso de azitromicina oral para pacientes colonizados por *P. aeruginosa* pode ter contribuído para a melhora de função pulmonar, conforme relatado anteriormente²⁰. Os pacientes, em 2006, apresentavam isolamento mais precoce de *S. aureus*, portanto a melhora dos TFP neste grupo mais recente de pacientes pode estar, em parte, relacionada ao

reconhecimento e tratamento mais precoce da infecção por *S. aureus*.

A grande maioria de pacientes apresentava insuficiência pancreática, com um impacto quase inevitável no estado nutricional e no crescimento – fatores associados com estado pulmonar e desfecho em FC²¹⁻²³. Entre 1986 e 1996, peso médio para idade aumentou significativamente em crianças com FC na África do Sul, aproximando-se dos níveis normais no final dessa década²⁴. Sugeriu-se que esta melhora no crescimento tenha preparado o terreno para melhora no prognóstico de pessoas com FC neste país.

Embora não tenhamos conseguido identificar uma mudança no estado nutricional baseada em peso esperado para altura ou índice de massa corporal ao longo dos 8 anos de nossa revisão (Tabela 1), as melhoras em estado nutricional relatadas anteriormente poderiam estar contribuindo com a melhora em função pulmonar observada nesta população. Vale a pena ressaltar que o índice de massa corporal de pacientes que realizaram TFP tanto em 1999 quanto em 2006 não aumentou significativamente ao longo do período de estudo de 8 anos (Tabela 2).

O delineamento do estudo apresenta algumas limitações. Nem todos os pacientes com FC foram incluídos nas amostras; no entanto, a população do estudo representou 82% de todos os pacientes realizando TFP durante esse período, e as características dos pacientes também eram semelhantes àquelas da população geral com FC acima de 5 anos de idade. Embora os dados tenham sido analisados retrospectivamente, os TFP foram prospectivamente coletados usando a mesma técnica, equipamento e operador, minimizando potenciais variações em resultados dos TFP²⁵. Para minimizar o viés de seleção, incluímos todos os pacientes que realizaram três ou mais TFP durante o período do estudo.

Esta clínica não realiza coorte nem seleciona grupos de pacientes para consultas clínicas específicas. Grupos de pacientes dos dois trimestres comparados foram bem pareados em relação a diversas variáveis, e as mudanças anuais da

população em TFP (que incluem diferentes grupos de pacientes) refletem as mesmas mudanças na comparação transversal. Os TFP para pacientes testados em 1999 e 2006 não foram diferentes entre os dois trimestres, portanto é improvável que tenham causado viés nos resultados. O fato de que este grupo de 13 pacientes não mostrou redução significativa em TFP ao longo deste período também é incentivador, embora taxas médias de mudança em TFP não possam ser extrapoladas desta amostra muito pequena. O primeiro trimestre de 1999 e o último trimestre de 2006 ocorreram no verão, por isso as mudanças sazonais na prevalência de infecção pulmonar e a etiologia provavelmente não são responsáveis por nenhuma mudança. Esses períodos amostrais foram escolhidos para obter os dados ao longo de 8 anos completos.

Grupos étnicos são um substituto para o nível socioeconômico na África do Sul, uma vez que pessoas negras e com ancestralidade mista tendem a viver em piores ambientes socioeconômicos, muitas vezes com menos acesso a serviços de saúde do que as pessoas brancas²⁶. Anteriormente, isso levou a diferenças étnicas no prognóstico de crianças com FC na África do Sul²⁷. No presente estudo, o grupo étnico não afetou a função pulmonar, o que pode indicar que as circunstâncias se tornaram menos prejudiciais a pacientes mais pobres.

Embora se tenha demonstrado que a colonização por *P. aeruginosa* está associada a TFP mais baixos²³, isso não foi evidenciado em nossos dados. As razões para que isso tenha acontecido não são claras. Embora *S. aureus* seja frequentemente o primeiro patógeno a infectar o trato respiratório de crianças com FC²⁸, constatamos que, na primeira coorte, os pacientes eram mais velhos no primeiro isolamento de *S. aureus* do que para *P. aeruginosa*. As razões para isso podem estar relacionadas ao fato de que os espécimes de escarro não foram obtidos rotineiramente nas consultas clínicas antes da década de 1990. Desde então, espécimes regulares vêm sendo obtidos a partir de uma idade precoce.

Demonstramos melhoras significativas na função pulmonar de uma população com FC do Cabo Ocidental em anos recentes. Considerando que a função pulmonar é um substituto aproximado para desfecho de pacientes⁷, esses resultados são muito encorajadores e reforçam a necessidade de manter e posteriormente desenvolver centros multidisciplinares de cuidados a sul-africanos com FC¹⁹.

Referências

- Hill ID, MacDonald WB, Bowie MD, Ireland JD. [Cystic fibrosis in Cape Town](#). *S Afr Med J*. 1988;73:147-9.
- Westwood A. The epidemiology of cystic fibrosis in the Western Cape Province. *South Afr J Child Health*. 2007;1:78-80.

- Goldman A, Labrum R, Claustres M, Desgeorges M, Guittard C, Wallace A, et al. [The molecular basis of cystic fibrosis in South Africa](#). *Clin Genet*. 2001;59:37-41.
- Wagener JS, Headley AA. [Cystic fibrosis: Current trends in respiratory care](#). *Respir Care*. 2003;48:234-45.
- Que C, Cullinan P, Geddes D. [Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis](#). *Thorax*. 2006;61:155-7.
- Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341:1065-9.
- Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. [Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: A center-based analysis](#). *Chest*. 2003;123:20-7.
- Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. [Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis](#). *J Pediatr*. 1997;131:809-14.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. [Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis](#). *N Engl J Med*. 1992;326:1187-91.
- Tiddens HA. [Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis](#). *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:202-8.
- Cooper P, MacLean J. [High-resolution computed tomography \(HRCT\) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease](#). *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:197-201.
- Zar HJ, Moore B, Argent A, Ireland J, Westwood AT. [Lung function in South African children with cystic fibrosis](#). *S Afr Med J*. 1998;88:994-7.
- Corey M, Levison H, Crozier D. [Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis](#). *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:1085-92.
- Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. [Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*](#). *J Pediatr*. 1990;116:714-9.
- American Thoracic Society. [Standardisation of spirometry, 1994 update](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. [Interpretative strategies for lung function tests](#). *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.
- Westwood AT. The prognosis of cystic fibrosis in the Western Cape province of South Africa: a 33 year study. Poster presented at the 31st European Cystic Fibrosis Conference in Prague, 2008 Jun 11-14. Abstract No. 458.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. [Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: Cross sectional study](#). *BMJ*. 1998;316:1771-5.
- Tauber E, Eichler I, Gartner C, Halmerbauer G, Gotz M, Rath R, et al. [Improvements of lung function in cystic fibrosis](#). *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:263-8.
- Southern KW, Barker PM, Solis A. [Macrolide antibiotics for cystic fibrosis](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2:CD002203.
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. [A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto](#). *J Clin Epidemiol*. 1988;41:583-91.
- Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. [Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis](#). *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:276-80.

23. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, et al. [Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis.](#) Eur Respir J. 2001;18:298-305.
24. Westwood AT, Ireland JD. [Children with cystic fibrosis in South Africa: an improving nutritional picture.](#) J Trop Pediatr. 2000; 46:119-21.
25. Brand PL, van der Ent CK. [The practical application and interpretation of simple lung function tests in cystic fibrosis.](#) J R Soc Med. 1999;92 Suppl 37:2-12.
26. Cummins P. [Access to health care in the Western Cape.](#) Lancet 2002; 360 Suppl:s49-50.
27. Westwood AT. [The prognosis of cystic fibrosis in the Western Cape region of South Africa.](#) J Paediatr Child Health. 1996; 32:323-6.
28. Saiman L, Siegel J. [Infection control in cystic fibrosis.](#) Clin Microbiol Rev. 2004;17:57-71.

Correspondência:

Brenda Morrow
UCT School of Child and Adolescent Health
5th Floor - Institute of Child Health Building
Red Cross War Memorial Children's Hospital
Klipfontein Road, Rondebosch, 7700
Cape Town, WC - África do Sul
Tel.: +27 (21) 658.5074
Fax: +27 (21) 689.1287
E-mail: brenda.morrow@uct.ac.za