

**Universidade de São Paulo  
Instituto de Matemática e Estatística**

**Centro de Estatística Aplicada**

**Relatório de Análise Estatística**

RAE-CEA-19P08

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:**

“Evolução da função pulmonar em pacientes com fibrose cística”

**Ângela Tavares Paes**

**Elisabeti Kira**

**Gustavo Oshiro de Carvalho**

**Wei Teng**

**São Paulo, junho de 2019**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP**

**TÍTULO:** Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: "Evolução da função pulmonar em pacientes com fibrose cística".

**PESQUISADOR:** Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

**INSTITUIÇÃO:** Instituto da Criança - HCFMUSP

**FINALIDADE DO PROJETO:** Publicação de artigo científico

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:** Ângela Tavares Paes

Elisabeti Kira

Gustavo Oshiro de Carvalho

Wei Teng

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:** PAES, A.T.; KIRA, E.; CARVALHO, G.O.; TENG, W. (2019). **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Evolução da função pulmonar em pacientes com fibrose cística”**. São Paulo, IME-USP. (RAE–CEA-19P08)

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PORTAL DO GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Registro Brasileiro De Fibrose Cística (REBRAFC)** Disponível em:

<<http://portalgbefc.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>> Acesso em: 24 de abril de 2019.

CLEVELAND, WILLIAM S. (1979). Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots, **Journal of the American Statistical Association**, 829-836.

MARIA EDNA DE MELO. **Diagnóstico da obesidade infantil**. Disponível em:

<[http://www.abeso.org.br/pdf/Artigo%20-](http://www.abeso.org.br/pdf/Artigo%20-%20Obesidade%20Infantil%20Diagnostico%20fev%202011.pdf)

[%20Obesidade%20Infantil%20Diagnostico%20fev%202011.pdf](http://www.abeso.org.br/pdf/Artigo%20-%20Obesidade%20Infantil%20Diagnostico%20fev%202011.pdf)> Acesso em: 04 de junho de 2019

PINHEIRO, J.C., BATES, D.M. (2000). **Mixed-Effects Models in S and S-PLUS**, Springer.

SINGER, J.M.; NOBRE, J.S.; ROCHA F.M.M. (2018). **Análise de dados longitudinais**. Versão parcial preliminar, em produção.

### PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Excel 2013 for Windows;

Word 2013 for Windows;

R for Windows, versão 3.5.2.

RStudio for Windows, versão 1.1.463.

**TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:**

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Curva de LOWESS (07:990)

Análise de Regressão Linear Misto (07:990)

**ÁREA DE APLICAÇÃO:**

Medicina Epidemiologia (14:040)

## RESUMO

Fibrose cística é uma doença genética, crônica e grave que afeta principalmente os pulmões, pâncreas e sistema digestivo. O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) é uma organização sem fins lucrativos que auxilia de diversas formas os portadores da doença, os centros de tratamento e os profissionais de saúde. Esse grupo é responsável por uma grande base de dados integrada para o armazenamento de informações de pacientes com fibrose cística. Nesse trabalho, os dados desses pacientes foram analisados, com o intuito de avaliar a evolução da função pulmonar segundo dados demográficos e clínicos. Utilizando métodos de análise descritiva e de modelos lineares mistos, foi possível determinar quais são os fatores mais relevantes e o quanto cada um deles afeta a função pulmonar em diferentes fases da vida.

## Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Descrição do estudo</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Descrição das variáveis</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1. Variáveis demográficas e de diagnóstico</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2. Variáveis de seguimento</b> .....	<b>11</b>
<b>5. Análise estatística</b> .....	<b>12</b>
<b>5.1. Análise das variáveis demográficas e de diagnóstico</b> .....	<b>12</b>
<b>5.2. Análise da função pulmonar</b> .....	<b>14</b>
<b>5.3. Modelos de Regressão</b> .....	<b>17</b>
<b>5.3.1. Modelo linear misto</b> .....	<b>18</b>
<b>5.3.2. Modelo linear misto estratificado por idade</b> .....	<b>21</b>
<b>6. Conclusões</b> .....	<b>22</b>
<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>24</b>
<b>APÊNDICE B</b> .....	<b>31</b>

## 1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de evolução crônica com acometimento multissistêmico (sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e genitourinário). Trata-se de uma doença complexa, de característica progressiva e potencialmente letal. Apesar da existência de diversos centros médicos e profissionais dedicados a estudá-la e cuidar dos pacientes há muitos anos, a FC ainda é pouco conhecida no Brasil. O tratamento é também complexo e envolve medicamentos de alto custo, alguns deles custeados pelo Ministério da Saúde e outros pelas Secretarias Estaduais de Saúde, de tal modo que o acesso aos medicamentos não é uniforme no país.

O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) é uma organização sem fins lucrativos composta por profissionais de saúde atuantes na área, criada em 05 de novembro de 2003. Entre as atividades do GBEFC, podemos citar a divulgação de pesquisas, treinamento de pessoas, auxílio na implantação de centros de tratamento, realização de congressos sobre a doença e atuação junto ao Ministério da Saúde para a definição de um protocolo nacional de atenção à FC. Desde 2009, a organização tem guardado os dados dos pacientes em uma base chamada Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), que é gerenciada pelo Laboratório de Sistemas Integráveis da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. A partir desses dados, o grupo produz relatórios anuais que fornecem um panorama da FC no país.

Os relatórios são disponibilizados no site do GBEFC ([www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)) e trazem estatísticas descritivas sobre os dados demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com fibrose cística. As informações são atualizadas anualmente, entretanto, não é feita uma análise mais aprofundada com todos os dados que existem, em especial, uma avaliação de como os pacientes evoluem após o diagnóstico.



## 2. Objetivos

Nesse projeto, tem-se como principais objetivos:

- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística;
- Avaliar a evolução da função pulmonar desses pacientes;
- Investigar as relações entre a função pulmonar dos pacientes e algumas variáveis de interesse, tais como, dados antropométricos e de diagnóstico.

## 3. Descrição do estudo

Para esse estudo, foi utilizada a base Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), disponibilizada para médicos de todo o Brasil para que eles insiram anualmente informações sobre seus pacientes diagnosticados com fibrose cística.

Atualmente, a base contém 5.128 pacientes registrados, dos quais 4.711 têm informação de seguimento. Como o objetivo é estudar a função pulmonar, selecionamos apenas os 2.854 pacientes que possuem dados consistentes de função pulmonar. Os pacientes podem ter mais de um valor de função pulmonar, porque são observados várias vezes ao longo do tratamento.

## 4. Descrição das variáveis

Para o estudo, foram consideradas as variáveis consideradas relevantes pelo pesquisador para avaliação da função pulmonar. As variáveis são divididas em dois grandes grupos: variáveis demográficas e de diagnóstico, e variáveis de seguimento.

#### 4.1. Variáveis demográficas e de diagnóstico

As variáveis demográficas e de diagnóstico são variáveis registradas na entrada do paciente na base de dados, logo são informações únicas para cada paciente.

- **Região** do centro de atendimento: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste
- **Sexo**: Masculino e Feminino
- **Raça**: Asiático, Branco, Índio, Mestiço, Negro
- **Idade ao diagnóstico** (anos)
- **Cloreto** (mEq/L): Concentração de cloreto de sódio no suor do paciente, obtido através do teste do suor
- **Triagem neonatal**: Sim/Não - Presença ou ausência desse procedimento, utilizado para auxiliar no diagnóstico de doenças no período neonatal
- **Genotipagem**: Sim/Não - Presença ou ausência desse procedimento, utilizado para identificação de possíveis genes patogênicos relacionados à Fibrose Cística no paciente
- **Genótipo**: Homozigoto F508del, Heterozigoto F508del, Demais Positivos, Inconclusivo, Negativo - Variável considerada apenas nos pacientes que possuem genotipagem

A FC é uma doença genética, logo espera-se que o paciente diagnosticado com ela tenha alguma mutação que cause a doença. As mutações genéticas que podem ser causadoras de FC são chamadas de mutações patogênicas. O genótipo é considerado positivo se o paciente tem uma mutação homozigota patogênica ou duas mutações heterozigotas patogênicas. Dentre as mutações patogênicas, a F508del é a mais frequente e característica da doença, com suspeita de que seja a que mais afete a função pulmonar do paciente, portanto os pacientes com genótipo positivo foram classificados entre os que têm F508del homozigoto, F508del heterozigoto ou outras mutações positivas. Pacientes que têm somente uma mutação heterozigota patogênica são considerados com genótipo inconclusivo. A classificação de genótipo Negativo é quando o paciente não tem nenhuma mutação patogênica.

## 4.2 Variáveis de seguimento

As variáveis de seguimento são variáveis registradas ao longo das consultas médicas, sendo que os tempos entre as avaliações variam entre os pacientes.

- **Idade na antropometria** (anos): Idade do paciente no momento em que foram obtidas as medidas antropométricas (peso/estatura)
- **Peso** (kg)
- **Estatura** (metros)
- **IMC** (kg/m<sup>2</sup>): Considerado apenas para indivíduos com 18 anos ou mais
- **z-IMC**: Valor do IMC padronizado por idade e sexo, considerado apenas para pacientes com menos de 18 anos, já que nessa faixa etária, o IMC se torna inadequado
- **Idade na espirometria** (anos): Idade do paciente no dia em que foram obtidas as medidas referentes ao teste de espirometria, que mede a capacidade respiratória
- **VEF1** (litros): Volume expiratório forçado em 1 segundo - volume de ar que o paciente foi capaz de expirar no primeiro segundo do teste de espirometria
- **CVF** (litros): Capacidade vital forçada - volume máximo de ar que o paciente foi capaz de expirar durante uma expiração total no teste de espirometria
- **VEF1/CVF**: Razão entre VEF1 e CVF
- **Porcentagem do predito de VEF1**: Porcentagem de VEF1 do paciente em relação ao valor esperado de VEF1 da pessoa com mesma condição de idade, sexo, raça e altura do paciente
- **Micro-organismos cultivados**: Presença ou ausência de 16 micro-organismos- Staphylococcus aureus oxacilina sensível, Pseudomonas aeruginosa não mucoide, Pseudomonas aeruginosa mucoide, Complexo Burkholderia cepacia, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus oxacilina resistente, Stenotrophomonas maltophilia, Candida sp., Klebsiella pneumoniae, Aspergillus fumigatus, Achromobacter sp., Serratia sp., outras Pseudomonas, Escherichia coli, Mycobacterium não tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis
- **Idade da primeira Pseudomona**: Idade do paciente quando foi detectada presença de Pseudomona pela primeira vez, considerada apenas em pacientes que tiveram Pseudomona detectada

- **Presença de Pseudomona:** Sim/Não - Se foi detectada a presença ou não de Pseudomona no paciente para cada seguimento
- **Insuficiência pancreática:** Sim/Não - Se o paciente tem insuficiência de enzimas pancreáticas. Foi considerado insuficiente quem utiliza suplemento de enzimas pancreáticas

Para o estudo, foram considerados apenas os pacientes em que foi possível avaliar função pulmonar, isto é, com dados de VEF1 e CVF e as variáveis necessárias para calcular o predito de VEF1: idade, valores de espirometria, sexo, raça e altura. A partir desses valores e de uma macro de Excel disponibilizada pelo pesquisador, calculamos a porcentagem do predito de VEF1. Além disso, foi avaliado junto ao pesquisador que os pacientes com CVF maior que 8, valor de VEF1 maior que o CVF e IMC fora do intervalo entre 10 e 50 eram inconsistentes e foram excluídos do estudo.

## 5. Análise estatística

Nessa seção é feita a análise das variáveis demográficas e de diagnóstico dos pacientes com o intuito de caracterizar o perfil dos pacientes. Também é analisada descritivamente como a função pulmonar evolui de acordo com as diferentes variáveis de interesse, para que no final, um modelo estatístico adequado possa ser ajustado para explicar como e com qual intensidade cada variável afeta a função pulmonar.

### 5.1. Análise das variáveis demográficas e de diagnóstico

Inicialmente foi feita a análise das variáveis demográficas e de diagnóstico dos pacientes. As tabelas e figuras mencionadas a seguir encontram-se no Apêndice A e no Apêndice B, respectivamente.

Percebe-se que a maioria dos pacientes (71%) tem mais de um ano de seguimento, ou seja, tem mais de uma avaliação de função pulmonar (Tabela A.1).

Quanto à distribuição da região do centro em que os pacientes foram diagnosticados (Tabela A.2), observa-se que a maioria (78%) dos pacientes foi atendida nas regiões Sudeste e Sul.

Os pacientes estão distribuídos quase que igualmente entre os dois sexos, 48% feminino e 52% masculino, como observado na Tabela A.3. Pela Figura B.1, nota-se que a distribuição da idade ao diagnóstico é bem assimétrica, sendo a maior parte dos pacientes diagnosticada cedo, com idade menor que 2 anos.

A triagem neonatal, via o teste do pezinho, auxilia na detecção precoce da doença e aparece descrita na Tabela A.4. Observa-se que poucos pacientes a realizaram (20%), no entanto, deve-se considerar que estamos analisando apenas os pacientes com dados de função pulmonar. Pelo fato de o teste do pezinho ser um protocolo adotado recentemente, grande parte dos pacientes que realizaram a triagem neonatal não chega à idade de fazer o teste de espirometria, conseqüentemente não aparece em nossa base.

A maioria dos pacientes (83%) fez o procedimento da genotipagem (Tabela A.5). Dentre eles, quase metade dos pacientes (49%) tem mutação F508del (Tabela A.6). A porcentagem de Negativos (15%) chama muita atenção, pois pode ser um sinal de erro de diagnóstico dos médicos.

A realização da genotipagem, resultado do genótipo e triagem neonatal parecem estar associados à região do centro de atendimento, o que pode ser visto nas Tabelas A.7, A.8 e A.9. Verifica-se que, pouquíssimos pacientes do Norte (4%) e Nordeste (5%) fizeram a triagem neonatal, uma porcentagem alta dos pacientes do Norte (24%) e Nordeste (32%) não fizeram a genotipagem, e dentre os pacientes que a fizeram, 40% do Norte e 50% do Nordeste foram negativos, o que pode ser um indicativo de que o diagnóstico de FC nessas regiões não foi feito de forma adequada. Fazendo o teste qui-quadrado para independência, os valores-p foram inferiores a 0,001, ou seja, existe associação entre genotipagem, genótipo e triagem neonatal com a região.

O teste de suor é um procedimento para diagnosticar a fibrose cística. Os pacientes com essa doença têm uma concentração de cloreto de sódio no suor mais elevada do que as pessoas saudáveis. Pela Tabela A.10 e Figura B.2, observa-se que o

cloreto parece ter distribuição simétrica, com alguns dados discrepantes como os de valor abaixo de 30, que não deveriam aparecer para pacientes com essa doença.

Sobre os micro-organismos identificados nos pacientes (Tabela A.11), é importante notar que as *Pseudomonas* existem em boa parte dos pacientes, sendo que 64% deles possuem *Pseudomonas aeruginosa* não mucoide e 45% possuem *Pseudomonas aeruginosa* mucoide.

## 5.2. Análise da função pulmonar

Os dados de função pulmonar são correlacionados, pois têm medidas repetidas em um mesmo paciente. Para se ter uma primeira descrição da função pulmonar (expressa pela porcentagem do predito de VEF1), foi utilizado o valor de função pulmonar mais recente de cada paciente. Pelas Tabelas A.12 e A.13, e pela Figura B.3, nota-se que os dados de função pulmonar têm distribuição relativamente simétrica. Observa-se também que a maioria (67%) dos pacientes tem valores de porcentagem do predito de VEF1 menores que 90%, que é considerado uma capacidade pulmonar abaixo do normal. Um indicador importante para função pulmonar é a variável definida pelo quociente VEF1/CVF. O valor dessa variável geralmente deve estar em torno de 0,75. Pela Tabela A.14 e Figura B.4, pode-se perceber isso, porém também existem dados discrepantes com valores muito baixos.

Ao analisar a relação entre o genótipo do paciente e a função pulmonar, pode-se notar que pacientes com alguma mutação genética (representados nos primeiros quatro box plots da Figura B.5) parecem ter distribuição semelhante e com poucas divergências. Os pacientes com genótipo negativo parecem ter valores mais altos de porcentagem do predito de VEF1.

Para avaliar a evolução da função pulmonar do paciente ao longo do seu seguimento, primeiramente construíram-se gráficos de perfis utilizando a porcentagem do predito de VEF1 por idade na espirometria, como ilustrado nas Figuras B.6 e B.7. Nesses gráficos, cada linha representa um paciente, cada ponto indica o valor da porcentagem do predito de VEF1 referente à idade na espirometria daquele paciente.

Nota-se que a visualização de alguma tendência nesses gráficos fica difícil. Também é possível perceber que existe uma irregularidade nas idades de espirometria, já que os pacientes não possuem um padrão exato de periodicidade do exame. Assim, para facilitar a visualização das relações entre a evolução da função pulmonar (porcentagem do predito de VEF1) e outras variáveis, foi utilizado o método de LOWESS para suavização dos pontos no gráfico (Cleveland e William, 1979). Por ser um método de suavização, necessita-se de um número razoavelmente alto de dados para essa técnica ser efetiva. O método também não leva em conta a dependência que existe entre os dados da função pulmonar do mesmo paciente. Convém observar que a curva suavizada é uma suavização dos pontos para mostrar tendências e não deve ser interpretado como uma curva exata.

Para as curvas suavizadas, na legenda de cada categoria das variáveis de interesse, foi especificada a quantidade de observações de função pulmonar naquela categoria ( $n$ ), como um indicador auxiliar de credibilidade da suavização. É importante notar também que a maior parte das observações consideradas são de pacientes jovens (como pode ser visto pelas Figuras B.6 e B.7), o que faz também com que as suavizações devem ser vistas com cautela para idades muito altas ou muito baixas.

Os gráficos de curvas suavizadas analisadas a seguir ilustram a tendência de queda da função pulmonar dos pacientes com fibrose cística, evidenciando o efeito da evolução da doença. As curvas foram construídas em função das variáveis demográficas e de seguimento consideradas relevantes para o pesquisador.

Analisando a relação do sexo com a evolução da função pulmonar, pela Figura B.8, nota-se que os pacientes do sexo masculino parecem ter porcentagem do predito de VEF1 mais alta do que a do sexo feminino. Em ambos os casos, a porcentagem do predito do VEF1 parece diminuir com o aumento da idade.

Em relação a triagem neonatal, os pacientes que realizaram esse procedimento parecem ter porcentagem do predito de VEF1 mais alta do que os pacientes que não fizeram (Figura B.9). No entanto, são poucos os pacientes adultos que possuem triagem neonatal, e esse número baixo causa distorções na suavização para essas idades.

Para o genótipo, parece haver uma grande diferença entre pacientes de genótipo negativo com os de demais genótipos (Figura B10). Na maioria das idades de espirometria, os pacientes com genótipo negativo têm um valor superior de porcentagem do predito de VEF1, o que sugere que possivelmente eles não tenham a doença.

A relação da região do centro de atendimento com a função pulmonar dos pacientes está ilustrada na Figura B.11. Não é possível perceber muita diferença entre as regiões, porém pode-se notar um comportamento diferente da região Norte, que tem valores maiores que outras regiões na maioria das idades da espirometria. Como as regiões Norte e Nordeste têm maiores porcentagens de genótipo negativo, isso pode ter influenciado no comportamento das curvas. A Figura B.12 exhibe apenas pacientes com genótipo Positivo (que são os casos confirmados de fibrose cística). Neste gráfico, o comportamento das curvas para as regiões Norte e Nordeste muda bastante, porém deve-se levar em conta que ao retirar os pacientes negativos, o número de observações diminui consideravelmente, tornando algumas curvas um pouco distorcidas, principalmente para as idades mais altas e nessas duas regiões.

Com um critério definido pelo pesquisador, a idade de diagnóstico foi analisada de forma categorizada. Pela Figura B.13, parece não existir diferença entre as categorias de idade ao diagnóstico. Há que se levar em conta que se o diagnóstico da doença ocorre quando o paciente é mais jovem, o tratamento é iniciado em idade mais precoce, de maneira que o paciente tende a apresentar uma melhor função pulmonar em relação aos outros. Por outro lado, os pacientes com diagnósticos mais tardios não são necessariamente mais graves. Eles podem estar nessa situação justamente por terem sintomas mais leves da doença, conseqüentemente, podem apresentar melhor função pulmonar também. Portanto, uma maior idade ao diagnóstico pode estar relacionada tanto a uma função pulmonar boa, quanto a uma ruim, o que dificulta nossas análises e conclusões sobre a relação entre idade de diagnóstico e função pulmonar.

Os dados de função pulmonar segundo os valores de cloreto, categorizados pelos tercís da distribuição são mostrados na Figura B.14. Pode-se perceber que pacientes com valor elevado de cloreto no suor têm função pulmonar pior.



As variáveis z-IMC e IMC estão relacionadas ao nível de nutrição dos pacientes e foram categorizadas, respectivamente, segundo faixas pré estabelecidas pela ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica) e faixas pré estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde. Pode-se observar nas Figuras B.15 e B.16 que quanto maior o valor de z-IMC ou IMC, melhor a função pulmonar dos pacientes. Ou seja, a doença e a baixa função pulmonar parecem ter uma relação com desnutrição.

A idade da primeira Pseudomona foi categorizada em tercís. Observando as categorias e a curva suavizada da Figura B.17, é possível perceber que talvez a idade da primeira Pseudomona não faça tanta diferença na função pulmonar e que o maior efeito possivelmente esteja na presença ou ausência de Pseudomona, como ilustrado pela Figura B.18.

Um sintoma grave de fibrose cística é a insuficiência pancreática. Podemos observar na Figura B.19 que quem tem insuficiência pancreática parece ter função pulmonar pior.

### **5.3. Modelos de Regressão**

Acredita-se que a grande maioria dos pacientes que têm genótipo negativo não têm fibrose cística, o que fica evidenciado também pela análise descritiva, portanto esses casos foram retirados do estudo. Assim a base de dados utilizada passa de 2.854 pacientes em 9.482 registros para 2.498 pacientes em 8.399 registros.

Algumas preparações na base foram necessárias para a modelagem. Dentro da variável genótipo, os pacientes que não fizeram a genotipagem foram definidos como 'sem genótipo', para que suas outras informações pudessem ser utilizadas. As faixas estabelecidas de z-IMC para menores de idade e IMC para os maiores foram categorizadas com um mesmo nível de nutrição (Muito abaixo do peso, Abaixo do peso, Peso normal, Acima do peso, Obesidade), depois de verificado que as duas categorizações eram bem coerentes entre si. A variável de idade da primeira Pseudomona foi desconsiderada por não mostrar muita relevância na análise descritiva

e pelo grande número de pessoas que não apresentam essa informação, sendo assim, foi considerada apenas a presença ou não de *Pseudomona* em cada seguimento do paciente.

### 5.3.1. Modelo linear misto

Pelo fato de se ter várias medidas associadas a um mesmo indivíduo ao longo do tempo e os intervalos de tempo serem irregulares, decidiu-se utilizar o Modelo Linear Misto Gaussiano (Singer et al., 2018) considerando:

- Variável resposta: porcentagem do predito de VEF1
- Efeito aleatório: efeito de cada paciente
- Variáveis com efeitos fixos: sexo, triagem neonatal, região, genótipo, nível de nutrição, presença de *Pseudomona*, insuficiência pancreática e idade ao diagnóstico

Com isso, foram construídos dois modelos completos considerando apenas os efeitos principais de cada variável e com estruturas de correlações diferentes. A primeira estrutura é a CAR(1): correlação autorregressiva com covariável de tempo contínua (Pinheiro e Bates, 2010), que corresponde à função `corCAR1()` do pacote `nlme` do R. A segunda estrutura é a uniforme, que corresponde à função `corCompSymm()` do pacote `nlme` do R. A ideia de implementar a primeira estrutura é que ela considera que as observações mais próximas em relação à idade têm correlação maior do que as mais distantes, o que parece adequado para avaliações periódicas. Já a segunda estrutura considera que todas as observações de um mesmo indivíduo têm a mesma correlação, o que seria uma forma mais simples de levar em conta a dependência dos dados. A escolha dos modelos foi baseada em critérios de informação de Akaike (AIC) e bayesiano (BIC), além da função de verossimilhança. O modelo mais adequado é aquele que possui menor AIC e BIC, e maior valor de log da função de verossimilhança. Pela Tabela A.15, pode-se observar que a estrutura CAR(1) mostrou ser a mais indicada.

A Tabela A.16 contém as estimativas, erros padrões e valores-p dos efeitos fixos, obtidos pelo modelo. Adotando 5% como nível de significância, verifica-se que os efeitos

fixos analisados foram significantes, corroborando o que havia sido observado na análise descritiva (curvas suavizadas). Segundo o modelo, a função pulmonar é melhor nos homens (em média 8,7 a mais na porcentagem predito de VEF1 em comparação com as mulheres, valor- $p < 0,001$ ) e nos pacientes que realizaram triagem neonatal (aumento médio de 8,6 na porcentagem predito de VEF1 quando comparados aos que não fizeram triagem neonatal, valor- $p < 0,001$ ).

Quanto à região, considerando no modelo a região Sul como referência, conclui-se que as regiões Sudeste e Nordeste não são significativamente distintas da região Sul (respectivamente valor- $p = 0,429$  e valor- $p = 0,746$ ). Porém, as regiões Centro-Oeste e Norte apresentam, em média, valores de porcentagem predito de VEF1 maiores do que os pacientes da região Sul (no Centro-Oeste aumento de 4,6 com valor- $p = 0,038$ , no Norte aumento de 12,2 com valor- $p < 0,001$ ).

Em relação ao genótipo, a categoria Homozigoto F508del foi utilizada como referência. Segundo o modelo, as categorias Heterozigoto F508del, Demais Positivos e Inconclusivo não são significativamente diferentes de Homozigoto F508del (respectivamente valor- $p = 0,871$ , valor- $p = 0,387$  e valor- $p = 0,473$ ). A única diferença encontrada foi na comparação com a categoria Sem genótipo, sendo que os pacientes que não fizeram genotipagem têm função pulmonar pior (em média 5 a menos na porcentagem predito de VEF1, valor- $p < 0,001$ ) do que os pacientes com genótipo positivo Homozigoto F508del. Essa diferença pode decorrer do fato de que pacientes que não fizeram genotipagem ocorrerem com mais frequência em registros mais antigos da base, que possivelmente utilizaram tratamentos menos eficazes.

Como esperado, a estimativa de idade é negativa, indicando que a porcentagem do predito de VEF1 dos pacientes, em média, decai 1,2 para cada aumento de um ano de idade (a função pulmonar piora com o aumento de idade, valor- $p < 0,001$ ).

Também pode ser verificado que a função pulmonar é pior nos pacientes com presença de Pseudomona (em média 2,9 a menos na porcentagem predito de VEF1 comparando com pacientes sem Pseudomona, valor- $p < 0,001$ ) e nos pacientes com

insuficiência pancreática (em média 2,3% a menos na porcentagem predito de VEF1 em relação aos pacientes sem insuficiência pancreática, valor- $p=0,001$ ).

Em relação ao nível de nutrição, a categoria Normal é utilizada como referência. As categorias Muito abaixo do peso e Abaixo do peso apresentam, em média, valores de porcentagem predito de VEF1 menores do que os pacientes da categoria Normal. Na categoria Muito abaixo do peso a estimativa diminui 19,8 (valor- $p<0,001$ ) e na categoria Abaixo do peso, diminui 10,6 (valor- $p<0,001$ ), em relação à estimativa da categoria Normal. As categorias de Acima do peso e Obesidade apresentam, em média, valores de porcentagem predito de VEF1 maiores do que os pacientes da categoria Normal. Na categoria Acima do peso, a estimativa aumenta 5,7 (valor- $p<0,001$ ) e na categoria Obesidade, aumento de 12,3 (valor- $p<0,001$ ). Pode-se concluir que, em média, pessoas mais nutridas têm função pulmonar melhor.

O modelo mostra que o aumento de um ano de idade ao diagnóstico dos pacientes, aumenta 0,7 na porcentagem de VEF1, em média (a função pulmonar melhora com o aumento de idade ao diagnóstico, valor- $p<0,001$ ). Isso significa que, em média, os pacientes diagnosticados mais tarde podem ter sintomas mais fracos da doença e, conseqüentemente, têm função pulmonar melhor.

O cloreto foi desconsiderado do modelo final pois não apresentou efeito significativo, além disso existem 415 pessoas na base sem essa informação. Possivelmente essa variável pode ser explicada pelas outras.

Para a análise de diagnóstico do modelo, foram utilizados resíduos condicionais minimamente confundidos padronizados, resíduos condicionais padronizados e distância de Mahalanobis. Não houve violações das suposições. O modelo parece bem ajustado.

Esse primeiro modelo traz uma visão geral do efeito de cada variável, sempre considerando que esse efeito permanece o mesmo para qualquer idade avaliada. As curvas suavizadas indicam que há a diferença entre as categorias de algumas variáveis e nem sempre o comportamento é o mesmo para todas as idades. Para levar isso em conta foi feita a análise estratificada por idade.

### 5.3.2. Modelo linear misto estratificado por idade

Outra forma de avaliar os efeitos das variáveis demográficas e clínicas na função pulmonar com o passar do tempo, é estratificando o modelo em dois: um para os menores de 18 anos e outro para maiores de 18 anos. Nota-se, pelas curvas suavizadas, que algumas variáveis têm efeito diferente entre esses dois grupos, incluindo a própria idade. Esse tipo de abordagem pode trazer uma visão interessante para a área médica, especificando os efeitos para menores e maiores de 18 anos. Outra vantagem dessa abordagem, é poder utilizar o valor verdadeiro do IMC e z-IMC, sem a necessidade da categorização. As estimativas, erros padrões e valores-p dos efeitos para esses dois modelos podem ser comparados na Tabela A.17.

Os pacientes do sexo masculino têm função pulmonar melhor para os menores de 18 anos (valor- $p < 0,001$ ), sendo 8,5 de aumento médio na porcentagem do predito de VEF1 em relação às mulheres, Essa diferença tende a ser ainda maior quando os pacientes são adultos (valor- $p < 0,001$ ), 9,3 de aumento médio na porcentagem do predito de VEF1 em relação às mulheres,.

Pacientes menores de 18 anos que realizaram a triagem neonatal têm função pulmonar melhor, sendo 4,3 a mais na porcentagem média do predito de VEF1 do que pacientes sem triagem neonatal (valor- $p < 0,001$ ). Enquanto para os adultos, esse efeito não é significativo (valor- $p = 0,458$ ). Vale lembrar que a quantidade de adultos que realizaram a triagem neonatal é bem baixa (31 em um total de 987 adultos).

Para os menores de 18 anos, o modelo mostra que um aumento de uma unidade no z-IMC leva, em média, a um aumento de 6,5 na porcentagem do predito do VEF1 (valor- $p < 0,001$ ). Nos maiores de 18 anos, um aumento de uma unidade no IMC leva, em média, a um aumento de 3,1 na porcentagem do predito do VEF1 (valor- $p < 0,001$ ). É importante considerar que as escalas são diferentes, afetando os valores das estimativas. Para um adulto de peso normal, o IMC se encontra entre 18,5 e 24,9, enquanto para uma criança de peso normal, o z-IMC fica entre -2 e 1.

Para a idade, quanto mais velha a pessoa, pior tende a ser a sua função pulmonar, porém essa piora afeta mais fortemente as crianças e jovens do que os adultos. Enquanto o aumento de um ano de idade leva a uma queda de 1,6 na porcentagem média do predito de VEF1 para pacientes com menos de 18 anos (valor- $p < 0,001$ ), o mesmo

aumento de um ano de idade leva a uma queda de 0,8 na porcentagem média do predito de VEF1 de pacientes adultos (valor- $p < 0,001$ ).

A presença de *Pseudomona* afeta também negativamente a função pulmonar, com efeito para adultos um pouco pior do que para os menores de 18 anos. A presença de *Pseudomona* traz, em média, uma perda de respectivamente 2,2 e 2,6 no percentual do predito de VEF1 de crianças e de adultos (ambos com valor- $p < 0,001$ ).

Insuficiência pancreática mostrou-se relevante apenas para as crianças, afetando negativamente na porcentagem do predito do VEF1 em 3,4 em média (valor- $p < 0,001$ ). O modelo considerou que não existem diferenças significativas de função pulmonar entre adultos com ou sem insuficiência pancreática (valor- $p = 0,677$ ).

A idade ao diagnóstico também apresentou resultados diferentes nos dois grupos. Para os adultos, um aumento de um ano na idade ao diagnóstico, leva, em média, a um aumento de 0,5 na porcentagem do predito do VEF1 (valor- $p < 0,001$ ). Para os menores de 18 anos, embora ela tenha sido não significativa, o valor- $p$  foi próximo a 5% (0,061).

Nenhuma das categorias de genótipo foi considerada significativamente diferente da referência (Homozigoto F508del) para as crianças e jovens (todas com valor- $p$  maiores que 0,110). Para os adultos, foi significativo apenas o efeito da categoria Sem genótipo (valor- $p < 0,001$ ), apresentando, em média, uma queda de 11,1 na porcentagem do predito de VEF1 em relação a referência.

Para a região, o que mais chama atenção é o Nordeste, que possui estimativa não significativamente diferente da referência (Sul) para crianças (valor- $p = 0,121$ ), enquanto para adultos, leva a uma melhora grande de 10,2 na porcentagem média do predito de VEF1 em relação ao Sul (valor- $p < 0,001$ ). Esse comportamento pode ocorrer devido ao baixo número de adultos no Nordeste (115 registros de 74 pacientes) ou também possivelmente a diagnósticos incorretos para os adultos.

## 6. Conclusões

Pode-se concluir que o estudo foi capaz de mostrar que nos pacientes com fibrose cística, a evolução da função pulmonar está associada a diversas variáveis. Por meio dos modelos foi evidenciado que a função pulmonar vai piorando com o passar da idade, mas

essa piora tende a diminuir quando se trata de pacientes adultos. Também foi visto que pacientes com fatores como ter uma boa nutrição, nunca ter apresentado Pseudomona e ser do sexo masculino apresentam, em média, melhor função pulmonar que pacientes que não têm essas características. Para as crianças, a triagem neonatal e não apresentar insuficiência pancreática são fatores que estão relacionados a uma melhor função pulmonar. Para os adultos, uma maior idade ao diagnóstico está ligada a uma melhor função pulmonar. Também foram identificadas algumas diferenças regionais que podem ser melhor exploradas.

# APÊNDICE A

## Tabelas



**Tabela A.1** Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de seguimento.

<b>Anos de seguimento</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>1 ano</b>	831	29%
<b>2 anos</b>	545	19%
<b>3 anos</b>	379	13%
<b>4 anos</b>	306	11%
<b>5 anos</b>	237	8%
<b>6 anos</b>	185	6%
<b>7 anos</b>	153	5%
<b>8 anos</b>	143	5%
<b>9 anos</b>	75	3%
<b>Total</b>	2.854	100%

**Tabela A.2** Distribuição dos pacientes quanto à Região do centro de atendimento.

<b>Região</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Centro-Oeste</b>	139	5%
<b>Nordeste</b>	355	12%
<b>Norte</b>	135	5%
<b>Sudeste</b>	1.462	51%
<b>Sul</b>	763	27%
<b>Total</b>	2.854	100%

**Tabela A.3** Distribuição dos pacientes quanto ao Sexo.

<b>Sexo</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Feminino</b>	1.384	48%
<b>Masculino</b>	1.470	52%
<b>Total</b>	2.854	100%

**Tabela A.4** Distribuição dos pacientes quanto à realização de Triagem neonatal.

<b>Triagem Neonatal</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	583	20%
<b>Não</b>	2.271	80%
<b>Total</b>	2.854	100%

**Tabela A.5** Distribuição dos pacientes quanto à Genotipagem.

<b>Genotipagem</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Não</b>	481	17%
<b>Sim</b>	2.373	83%
<b>Total</b>	2.854	100%

**Tabela A.6** Distribuição dos pacientes quanto ao resultado de genótipo (apenas pacientes que realizaram genotipagem).

<b>Genótipo</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Homozigoto F508del</b>	535	23%
<b>Heterozigoto F508del</b>	626	26%
<b>Demais Positivos</b>	317	13%
<b>Inconclusivo</b>	539	23%
<b>Negativo</b>	356	15%
<b>Total</b>	2.373	100%

**Tabela A.7** Distribuição de frequências de pacientes com genotipagem, por Região.

<b>Genotipagem</b>	<b>Região</b>									
	<b>Centro-Oeste</b>		<b>Nordeste</b>		<b>Norte</b>		<b>Sudeste</b>		<b>Sul</b>	
<b>Não</b>	18	(13%)	115	(32%)	32	(24%)	224	(15%)	92	(12%)
<b>Sim</b>	121	(87%)	240	(68%)	103	(76%)	1.238	(85%)	671	(88%)
<b>Total</b>	139	(100%)	355	(100%)	135	(100%)	1.462	(100%)	763	(100%)

**Tabela A.8** Distribuição de frequências de tipos de Genótipo, por Região

<b>Genótipo</b>	<b>Região</b>									
	<b>Centro-Oeste</b>		<b>Nordeste</b>		<b>Norte</b>		<b>Sudeste</b>		<b>Sul</b>	
<b>Homozigoto F508del</b>	29	(24%)	55	(23%)	10	(10%)	292	(24%)	149	(22%)
<b>Heterozigoto F508del</b>	36	(30%)	26	(11%)	6	(6%)	380	(31%)	178	(27%)
<b>Demais Positivos</b>	22	(18%)	10	(4%)	2	(2%)	178	(14%)	105	(16%)
<b>Inconclusivo</b>	19	(16%)	52	(22%)	34	(33%)	273	(22%)	161	(24%)
<b>Negativo</b>	15	(12%)	97	(40%)	51	(50%)	115	(9%)	78	(12%)
<b>Total</b>	121	(100%)	240	(100%)	103	(100%)	1.238	(100%)	671	(100%)

**Tabela A.9** Distribuição de frequências de Triagem Neonatal, por Região.

Triagem Neonatal	Região									
	Centro-Oeste		Nordeste		Norte		Sudeste		Sul	
<b>Sim</b>	23	(17%)	17	(5%)	5	(4%)	280	(19%)	258	(34%)
<b>Não</b>	116	(83%)	338	(95%)	130	(96%)	1.182	(81%)	505	(66%)
<b>Total</b>	139	(100%)	355	(100%)	135	(100%)	1.462	(100%)	763	(100%)

**Tabela A.10** Medidas descritivas para Cloreto (em mEq/L).

	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>Cloreto (em mEq/L)</b>	2.437	89,42	26,06	5,22	70,15	89,5	105,5	249,5

\*415 pacientes não tinham dados de Cloreto

**Tabela A.11** Quantidade de pacientes com identificação de cada Micro-organismo.

Micro-organismo	N	%
Staphylococcus aureus oxacilina sensível	2367	83%
<b>Pseudomonas aeruginosa não mucoide</b>	<b>1830</b>	<b>64%</b>
<b>Pseudomonas aeruginosa mucoide</b>	<b>1294</b>	<b>45%</b>
Complexo Burkholderia cepacian	629	22%
Haemophilus influenzae	541	19%
Staphylococcus aureus oxacilina resistente	559	20%
Stenotrophomonas maltophilia	497	17%
Candida sp.	279	10%
Klebsiella pneumoniae	317	11%
Aspergillus fumigatus	267	9%
Achromobacter sp.	239	8%
Serratia sp.	269	9%
Outras Pseudomonas	203	7%
Escherichia coli	108	4%
Mycobacterium não tuberculosis	44	2%
Mycobacterium tuberculosis	29	1%
<b>Total</b>	<b>2.854</b>	<b>-</b>

**Tabela A.12** Medidas descritivas para Porcentagem do predito de VEF1

	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>%VEF1</b>	2.854	72,92	29,69	9,38	48,15	75,46	95,89	176,67

**Tabela A.13** Distribuição dos pacientes quanto ao Nível de obstrução

Nível de obstrução	Porcentagem do predito de VEF1	Total de pacientes	%
<b>Normal</b>	Maior ou igual a 90%	931	33%
<b>Normal/Leve</b>	Maior ou igual a 70% e menor que 90%	677	24%
<b>Moderada</b>	Maior ou igual a 40% e menor que 70%	720	25%
<b>Grave</b>	Menor que 40%	526	18%
<b>Total</b>	-	2.854	100%

**Tabela A.14** Medidas descritivas para VEF1/CVF

	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>VEF1/CVF</b>	2.854	0,75	0,14	0,11	0,66	0,77	0,86	1

**Tabela A.15** Medidas de qualidade de ajuste dos modelos

Estrutura	AIC	BIC	Log Verossimilhança
<b>CAR1()</b>	71835,47	71990,21	-35895,74
<b>Uniforme</b>	72303,12	72457,85	-36129,56

**Tabela A.16** Estimativa, erro padrão e valor-p dos efeitos fixos do modelo completo com apenas efeitos principais

<b>Efeitos Fixos</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Sexo – Masculino</b>	8,687	0,888	< 0,001
<b>Triagem neonatal</b>	8,647	1,157	< 0,001
<b>Região (Sul referência)</b>	-	-	-
Sudeste	-0,826	1,044	0,429
Centro-Oeste	4,600	2,210	0,038
Nordeste	0,568	1,752	0,746
Norte	12,190	2,641	< 0,001
<b>Genótipo (Homozigoto F508del)</b>	-	-	-
Heterozigoto F508del	0,211	1,293	0,871
Demais Positivos	1,355	1,567	0,387
Inconclusivo	0,988	1,376	0,473
Sem genótipo	-4,984	1,465	< 0,001
<b>Idade (Anos)</b>	-1,192	0,060	< 0,001
<b>Nível de nutrição (Normal)</b>	-	-	-
Muito abaixo do peso	-19,810	1,038	< 0,001
Abaixo do peso	-10,613	0,726	< 0,001
Acima do peso	5,654	0,776	< 0,001
Obesidade	12,285	2,017	< 0,001
<b>Presença de pseudômona</b>	-2,906	0,489	< 0,001
<b>Insuficiência pancreática</b>	-2,348	0,734	0,001
<b>Idade ao diagnóstico (Anos)</b>	0,745	0,067	< 0,001

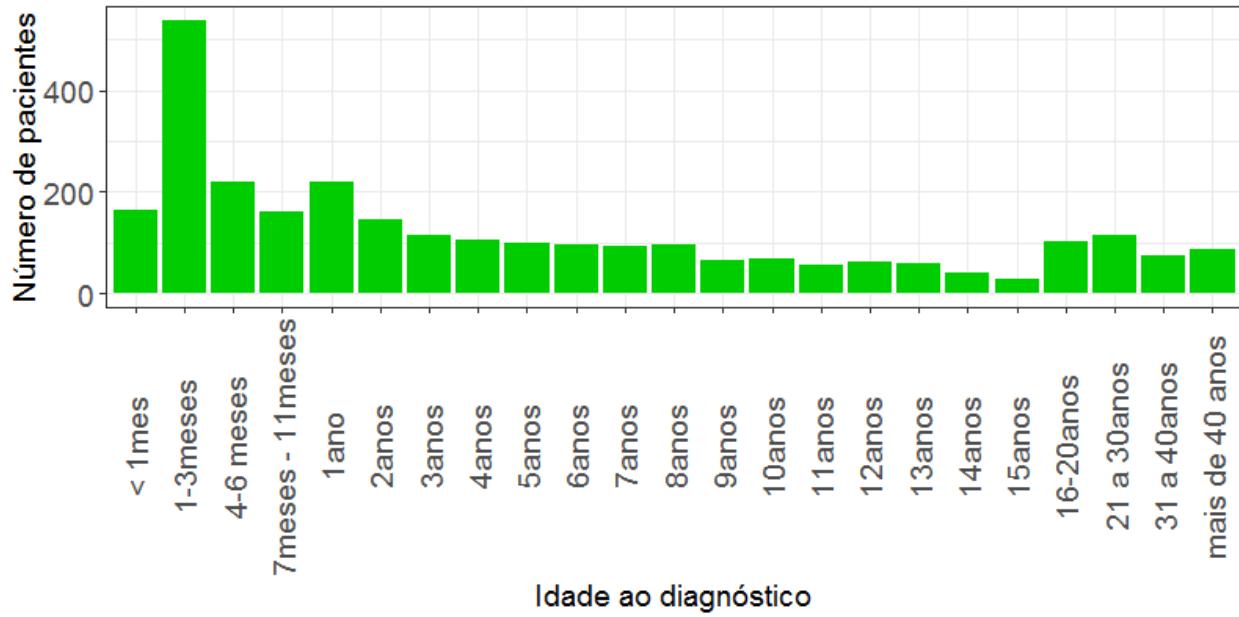
**Tabela A.17** Estimativa, erro padrão e valor-p dos efeitos fixos dos modelos estratificados por idade (<18 anos ou >=18 anos)

Efeitos Fixos	Criança (<18 anos)			Adulto (>=18 anos)		
	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
<b>Sexo – Masculino</b>	8,540	0,972	< 0,001	9,288	1,502	< 0,001
<b>Triagem neonatal</b>	4,331	1,183	< 0,001	3,305	4,454	0,458
<b>z-IMC/IMC*</b>	6,455	0,274	< 0,001	3,062	0,155	< 0,001
<b>Idade (anos)</b>	-1,564	0,102	< 0,001	-0,826	0,103	< 0,001
<b>Presença de pseudômona</b>	-2,199	0,579	< 0,001	-2,625	0,909	0,004
<b>Insuficiência pancreática</b>	-3,400	1,007	< 0,001	-0,431	1,034	0,677
<b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>	0,269	0,144	0,061	0,501	0,088	< 0,001
<b>Genótipo (referência Homozigoto F508del)</b>	-	-	-	-	-	-
Heterozigoto F508del	1,554	1,367	0,256	-3,514	2,362	0,137
Demais Positivos	2,709	1,692	0,110	-3,774	2,752	0,171
Inconclusivo	0,300	1,487	0,840	-0,964	2,459	0,695
Sem genótipo	-2,074	1,577	0,189	-11,137	2,644	< 0,001
<b>Região (referência Sul)</b>	-	-	-	-	-	-
Sudeste	-1,997	1,139	0,080	1,488	1,753	0,396
Centro-Oeste	4,090	2,264	0,071	9,001	4,509	0,046
Nordeste	-2,880	1,856	0,121	10,190	3,389	0,003
Norte	9,797	3,002	0,001	11,666	4,174	0,005

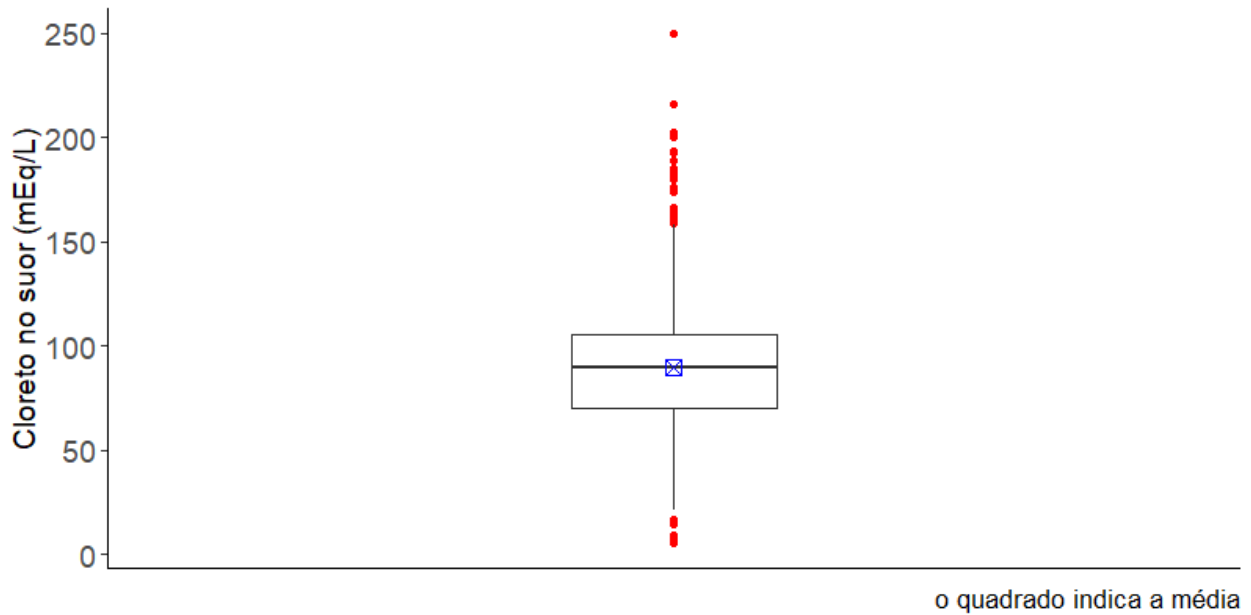
\*IMC para modelo adulto, z-IMC para modelo criança

# APÊNDICE B

## Figuras

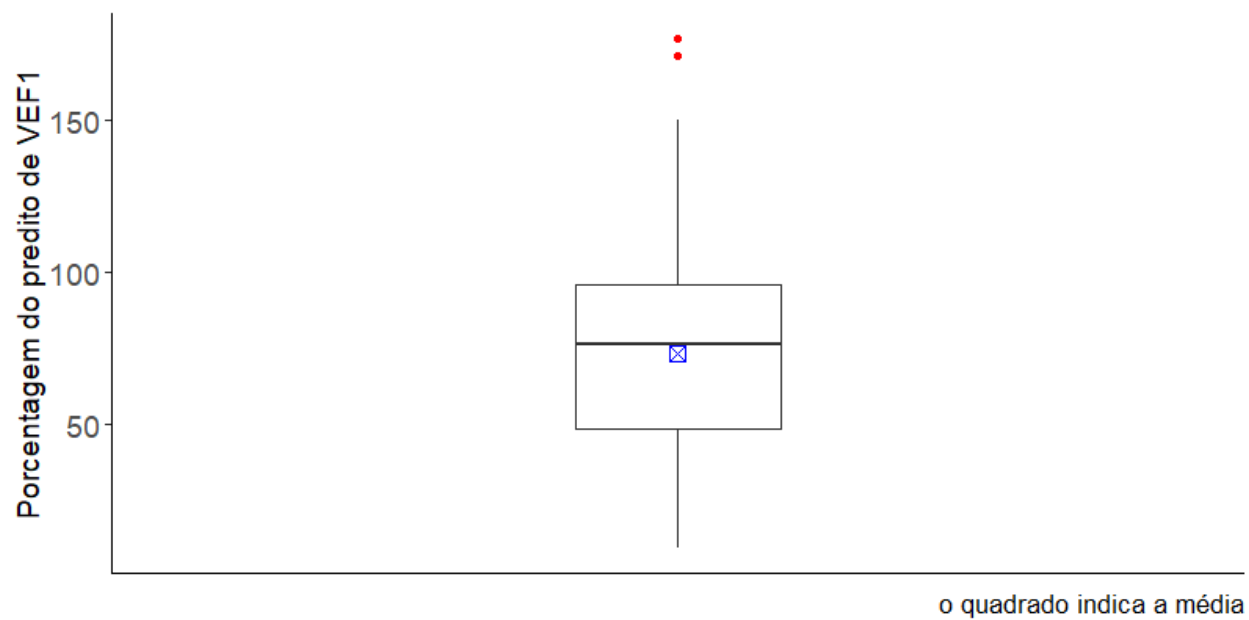


**Figura B.1** Gráfico de barras de Idade ao diagnóstico.

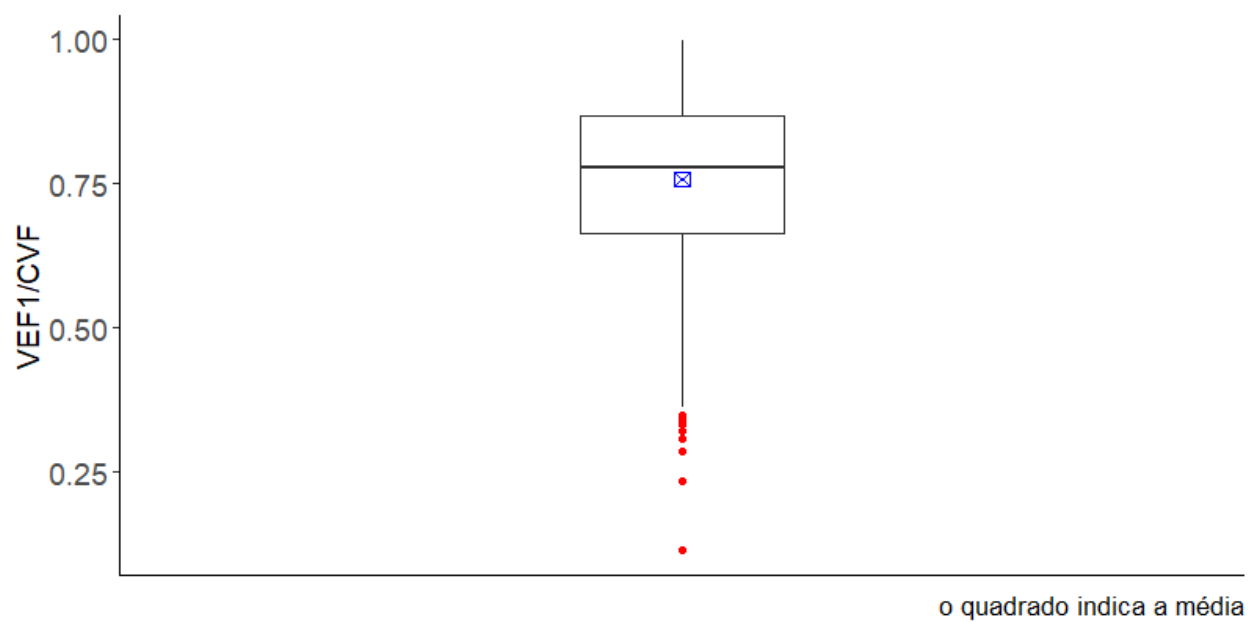


**Figura B.2** Box plot de Cloreto.

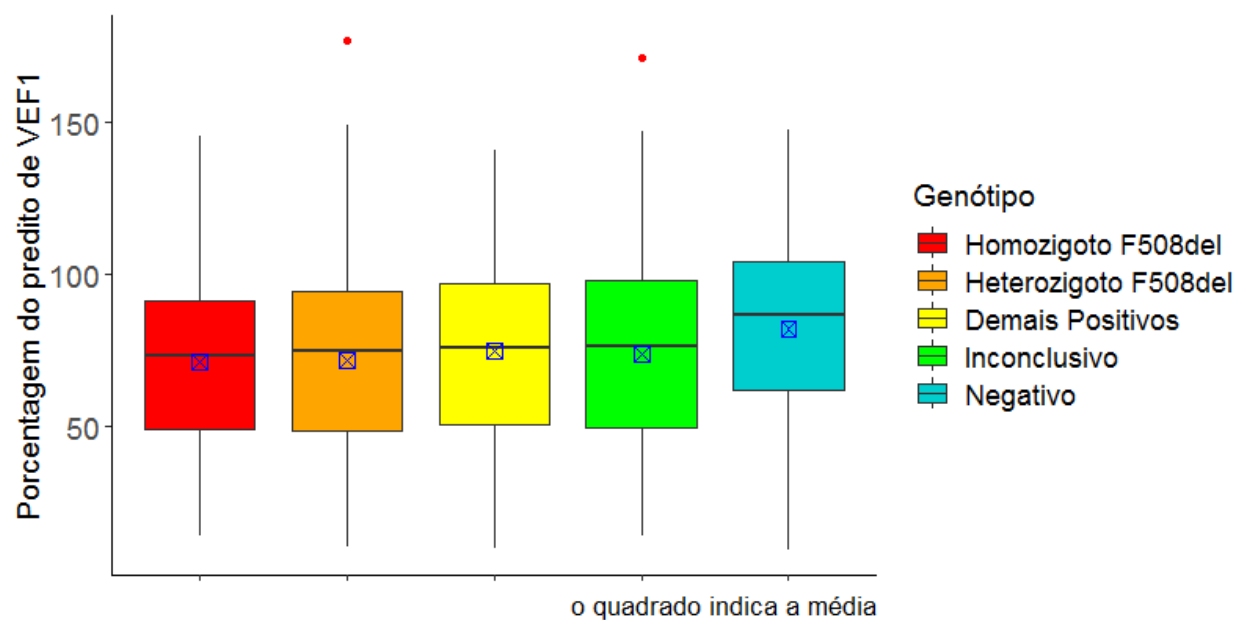




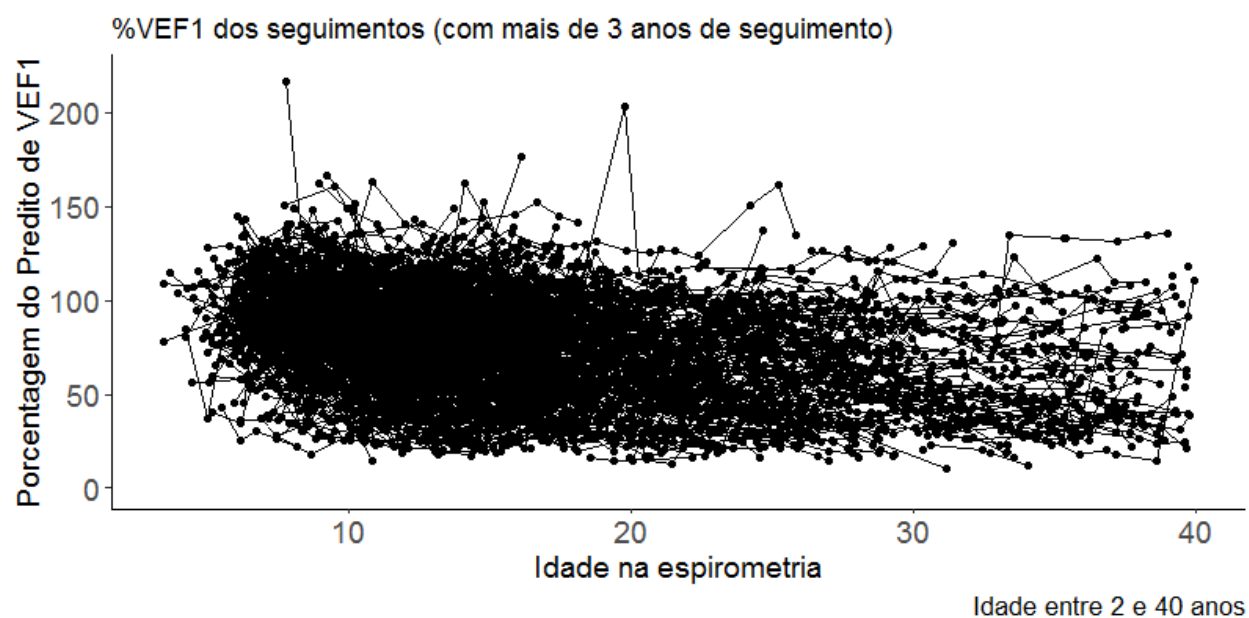
**Figura B.3** *Box plot* de Porcentagem do predito de VEF1.



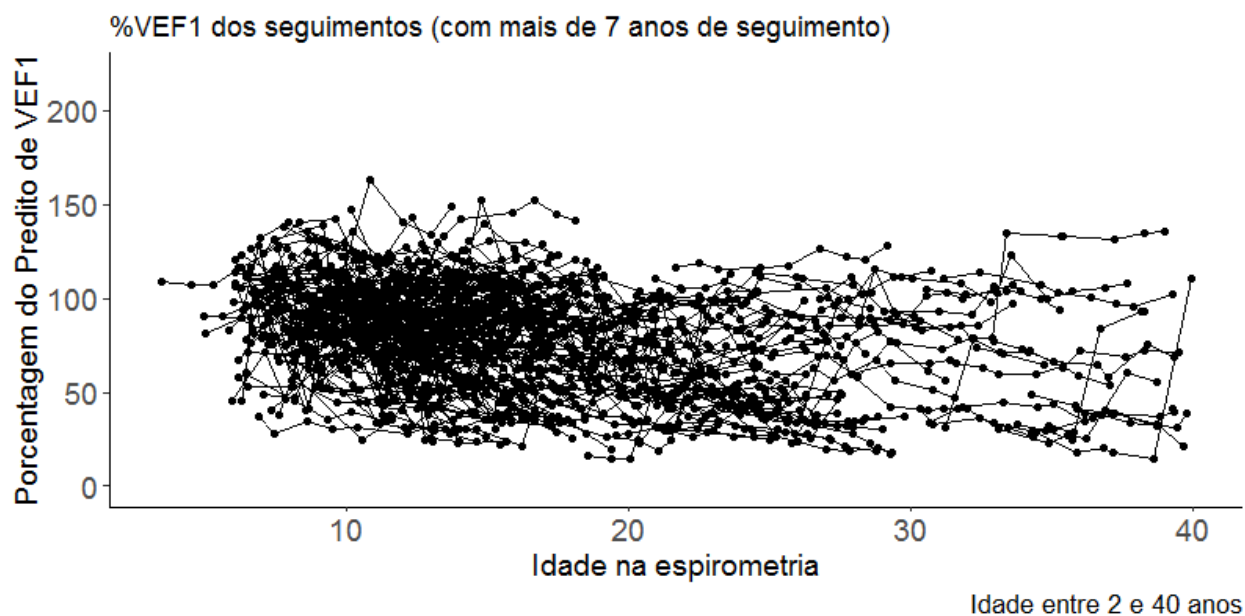
**Figura B.4** *Box plot* de VEF1/CVF.



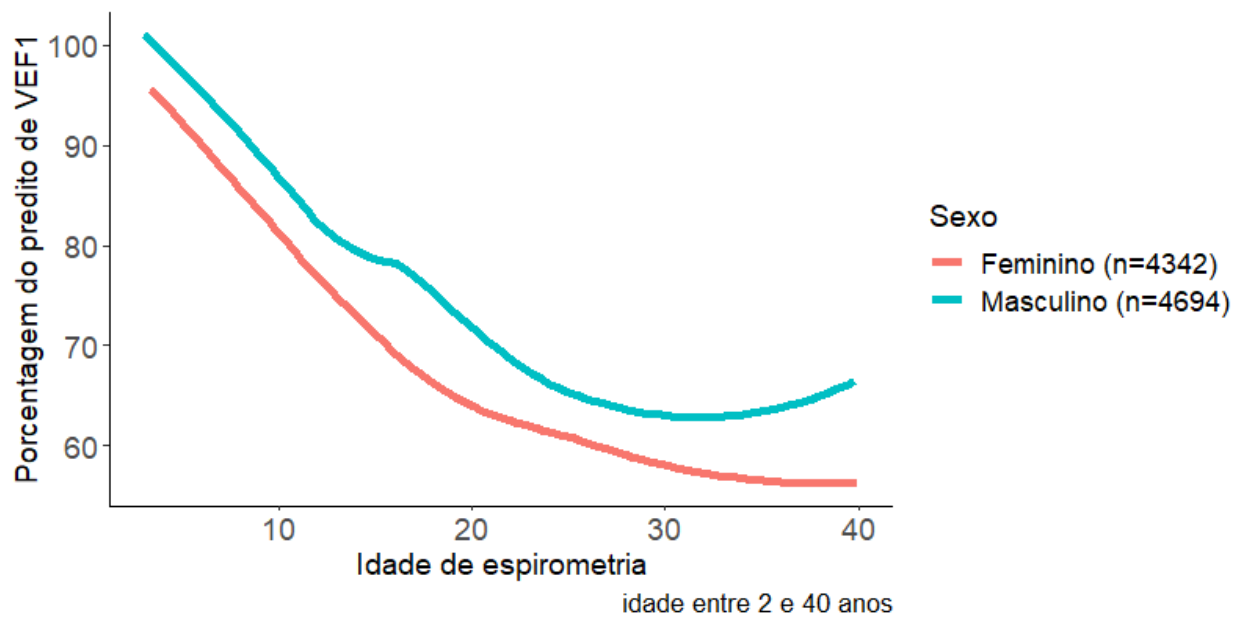
**Figura B.5** Box plot de Porcentagem do predito de VEF1 por Genótipo.



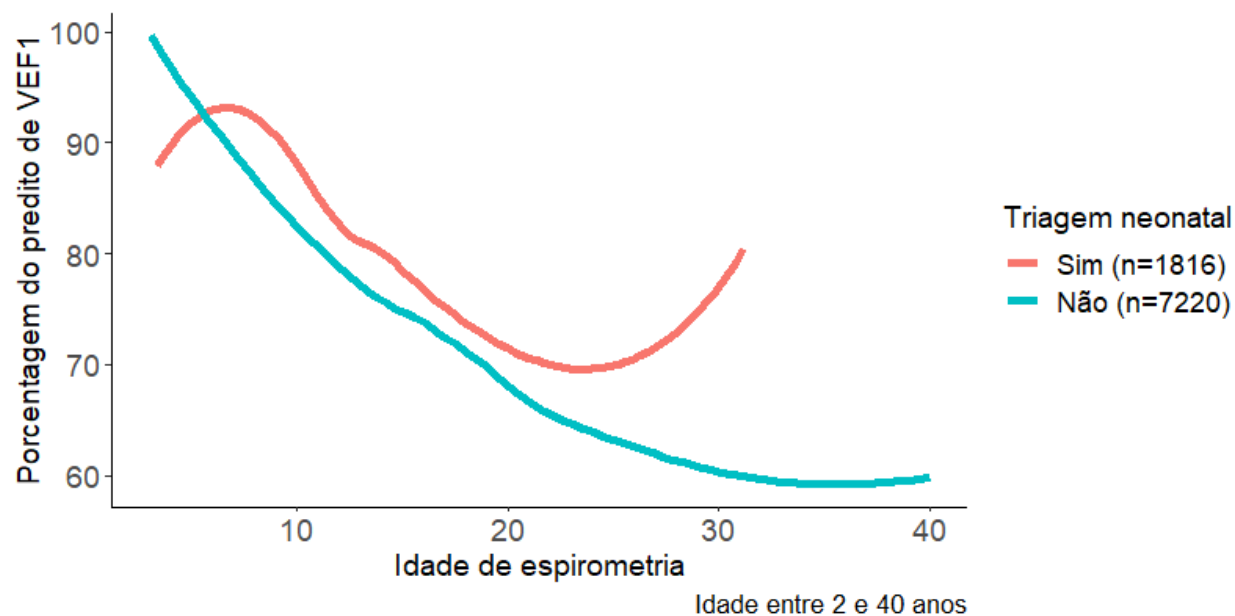
**Figura B.6** Gráfico de perfis de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade na espirometria nos pacientes que têm mais de 3 anos de seguimento.



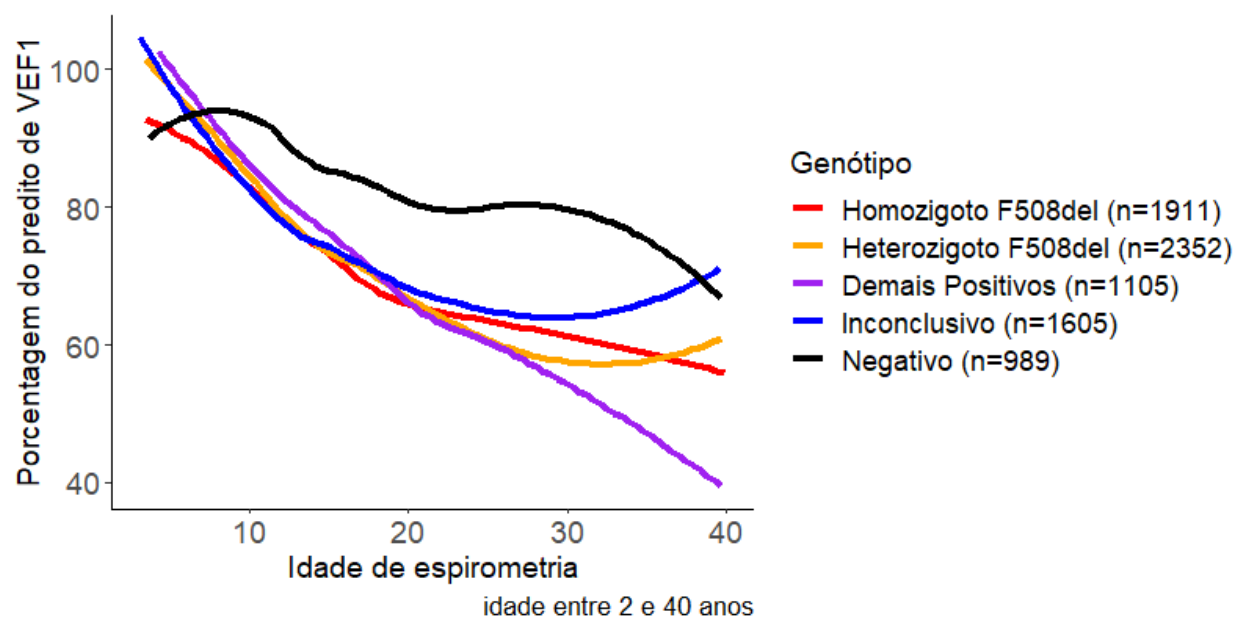
**Figura B.7** Gráfico de perfis de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade na espirometria nos pacientes que têm mais de 7 anos de seguimento.



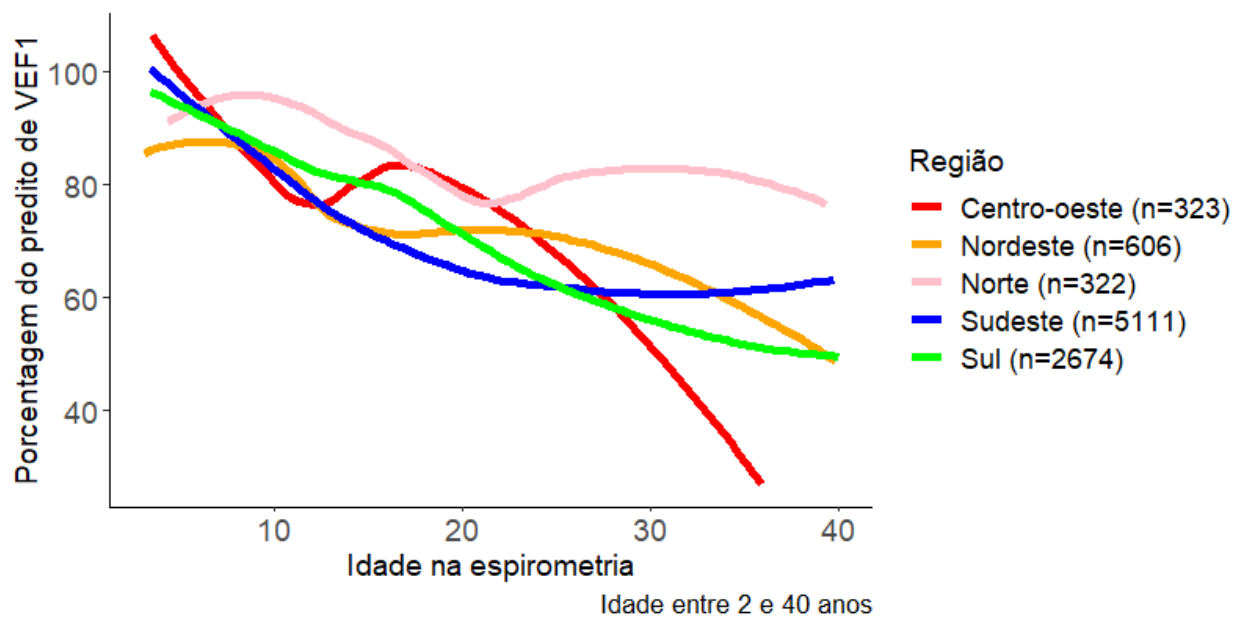
**Figura B.8** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade, por Sexo.



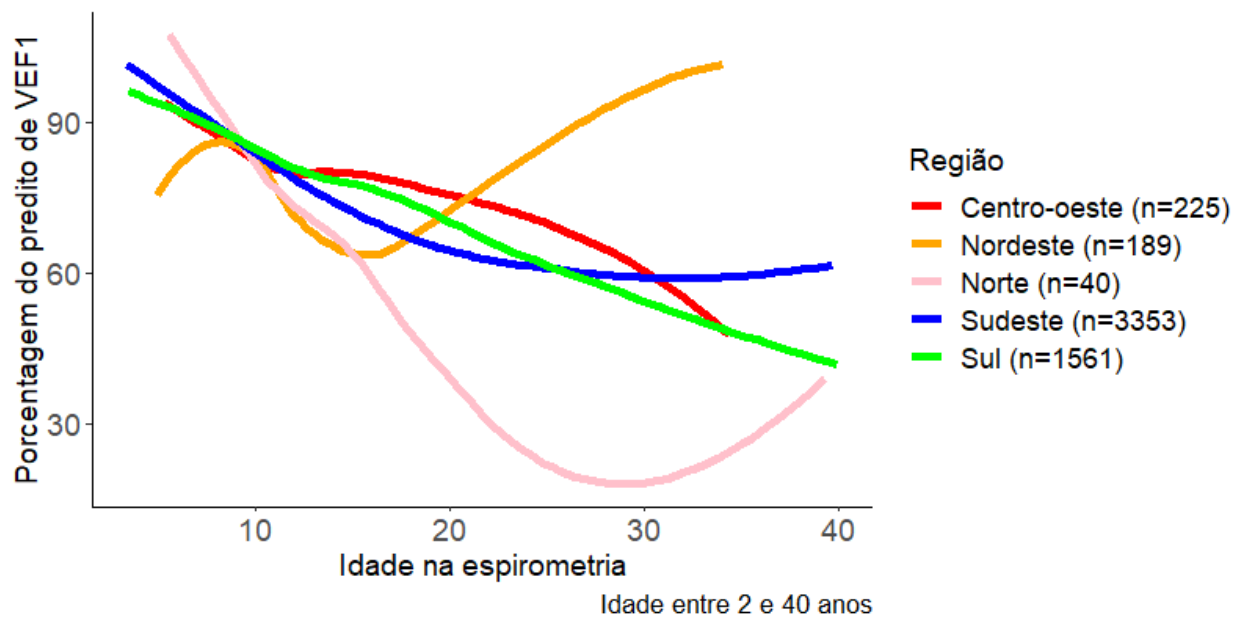
**Figura B.9** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade, por Triagem neonatal.



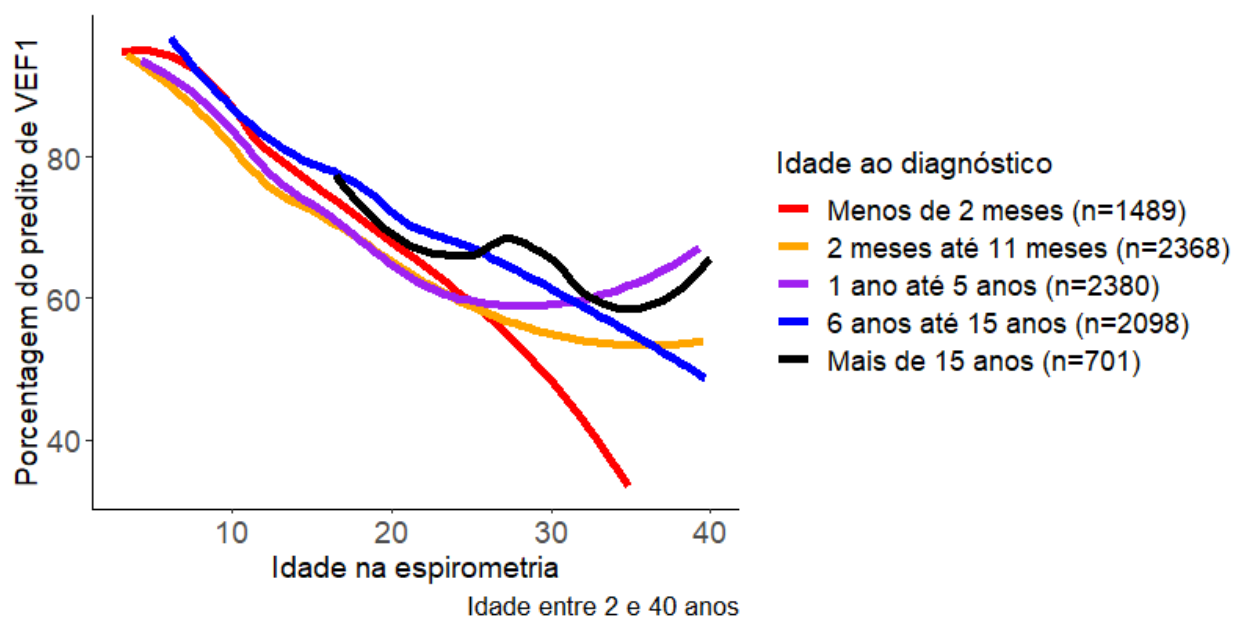
**Figura B.10** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade, por Genótipo.



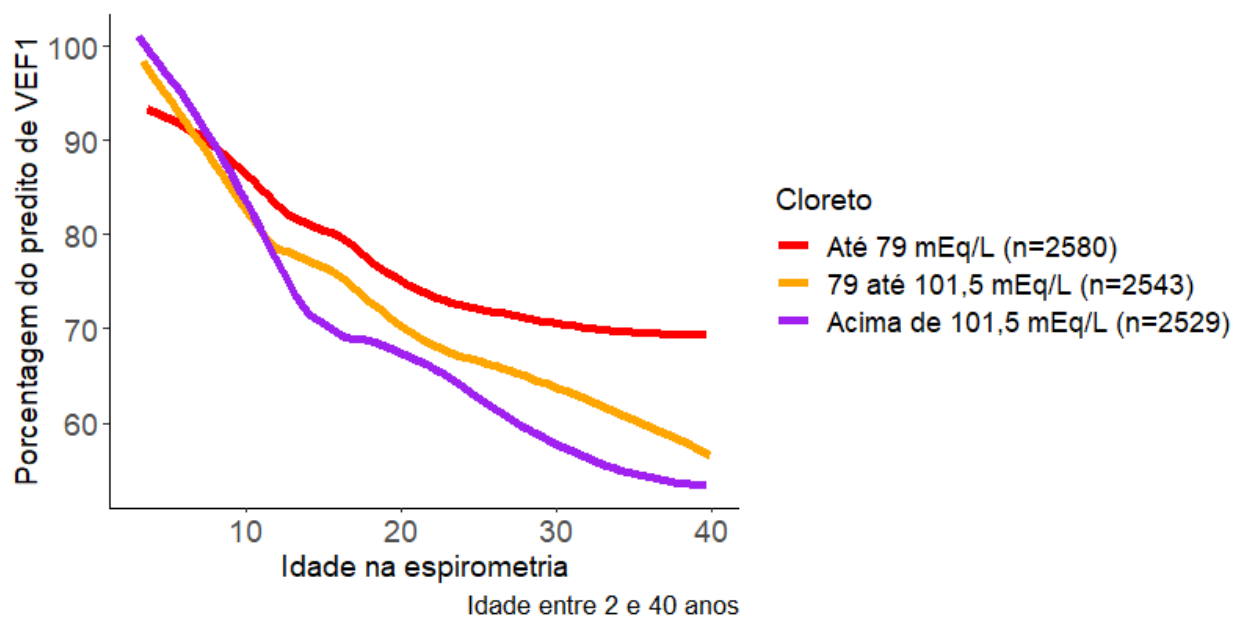
**Figura B.11** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade, por Região.



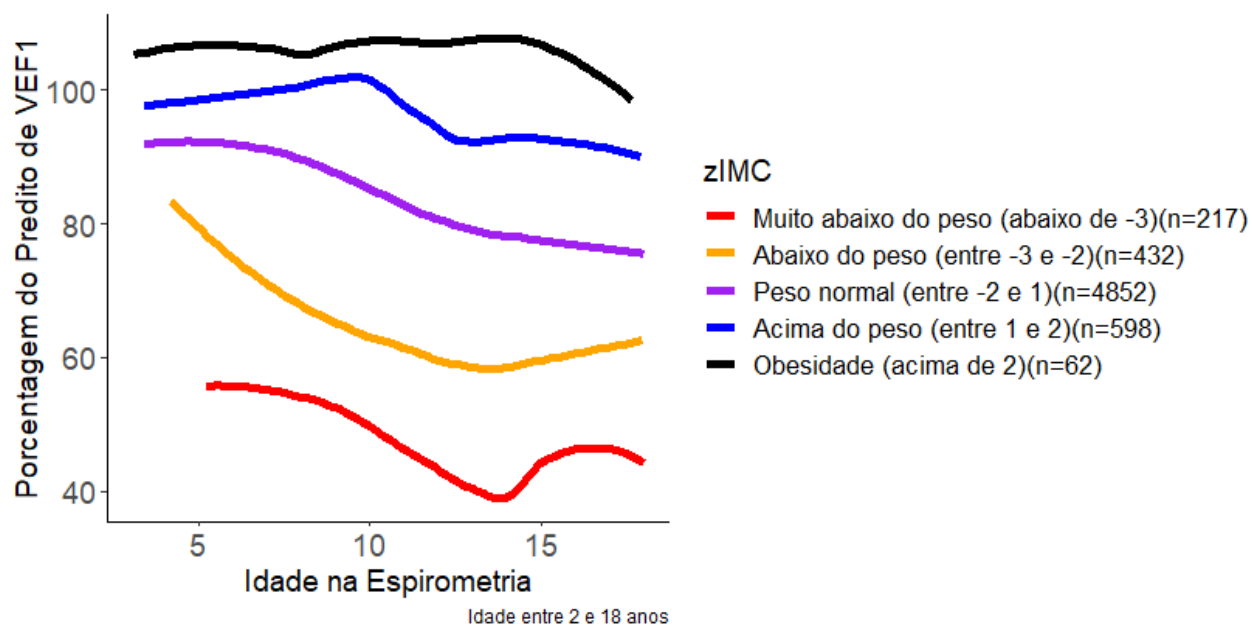
**Figura B.12** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por Região nos pacientes com Genótipo Positivo.



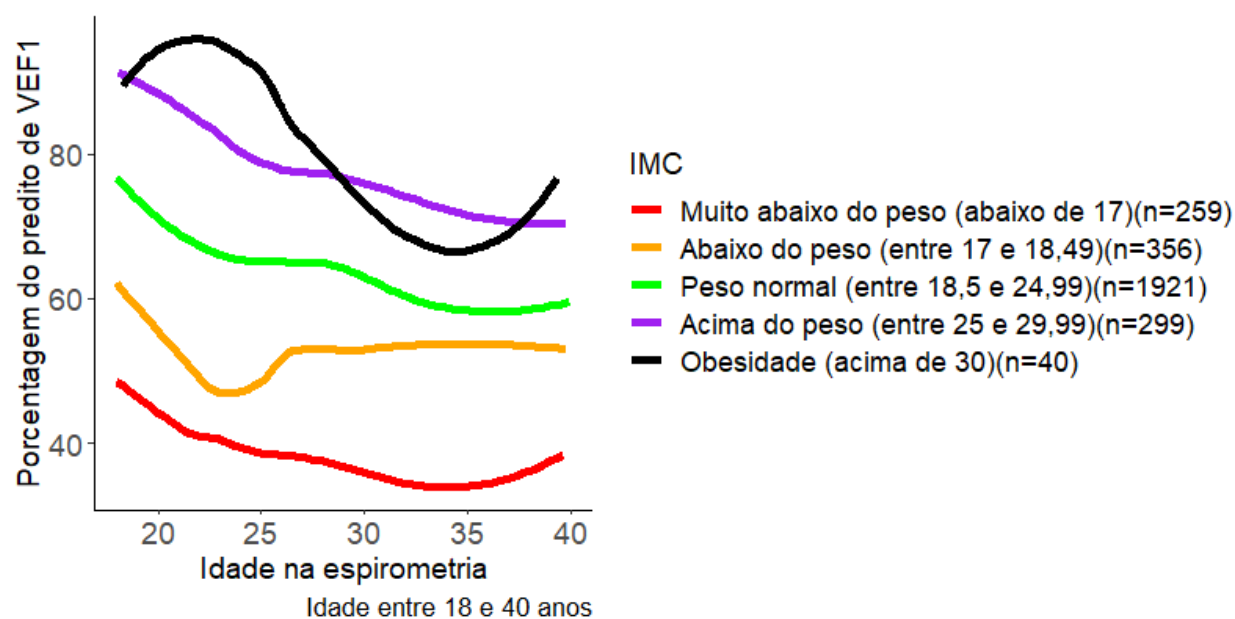
**Figura B.13** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por Idade ao diagnóstico.



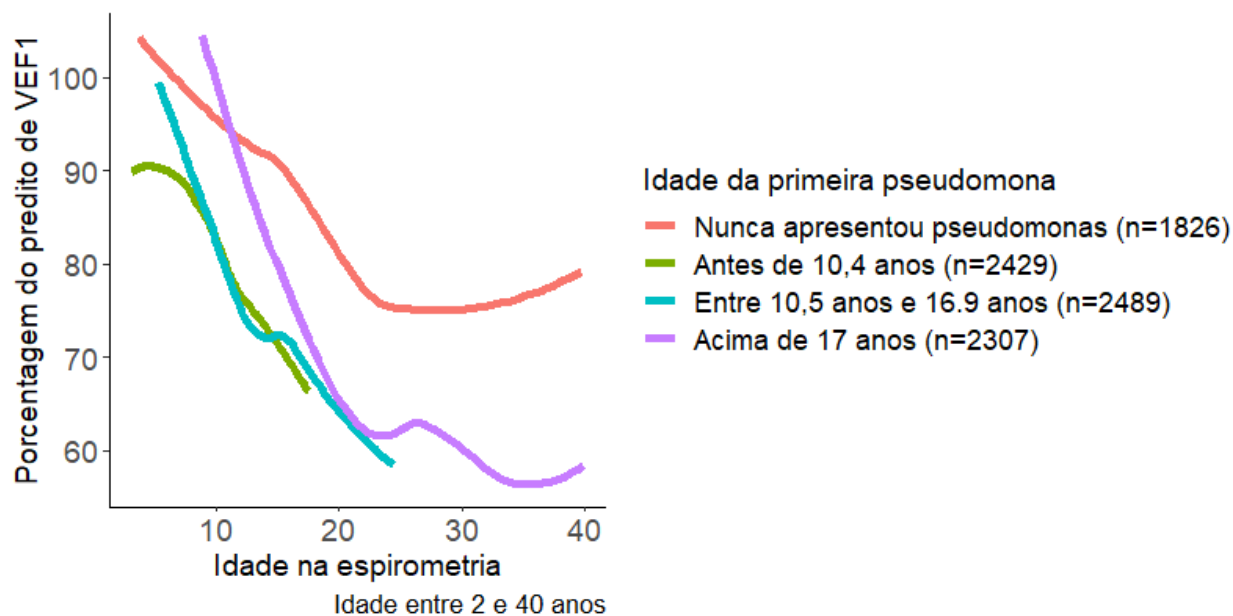
**Figura B.14** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por faixa de Cloreto.



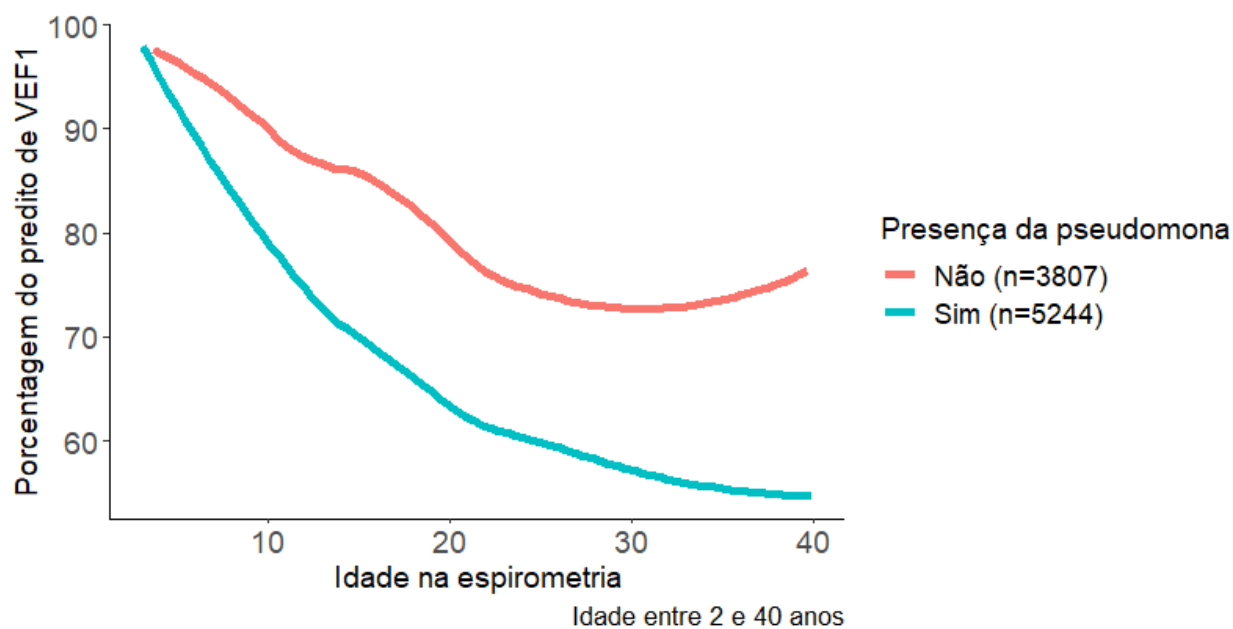
**Figura B.15** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por faixas de z-IMC (pacientes com idade menor que 18 anos).



**Figura B.16** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por faixas de IMC (pacientes com idade maior ou igual a 18 anos).

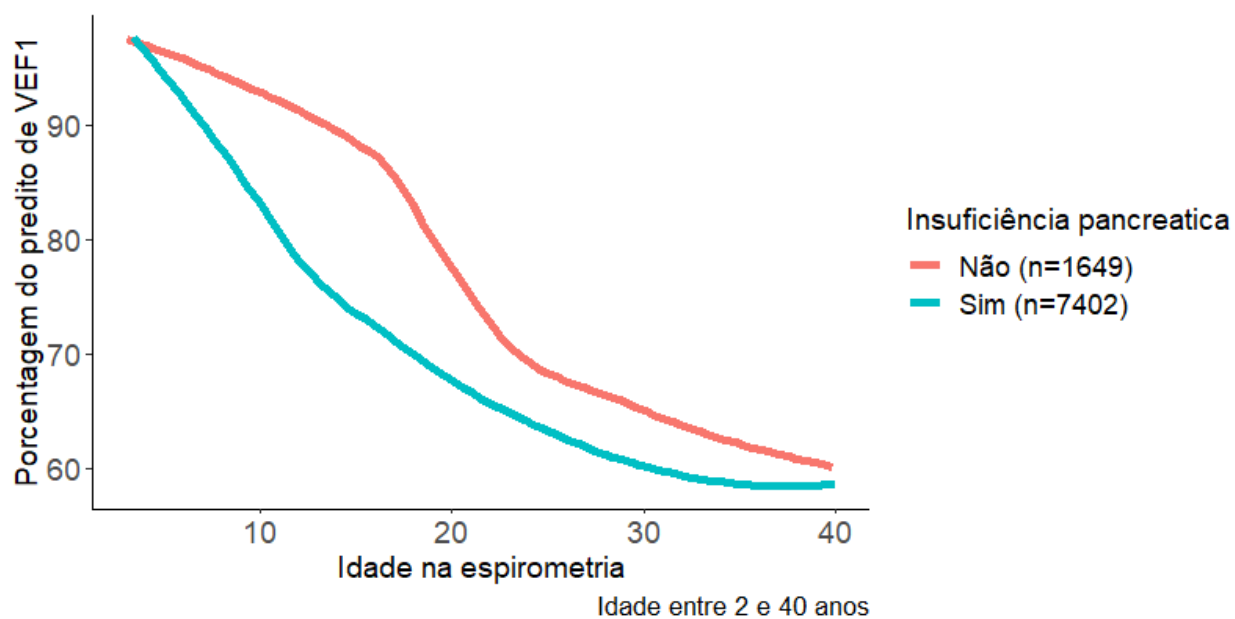


**Figura B.17** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por Idade da primeira Pseudomona.



**Figura B.18** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por presença ou ausência da Pseudomona.





**Figura B.19** Curvas suavizadas de Porcentagem do predito de VEF1 segundo Idade por Insuficiência pancreática.