



PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI

**ALTERAÇÕES VENTILATÓRIAS EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA SUBMETIDOS A TESTE
SUBMÁXIMO DE SEIS MINUTOS**

**Campinas
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas**

PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI

**ALTERAÇÕES VENTILATÓRIAS EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA SUBMETIDOS A TESTE
SUBMÁXIMO DE SEIS MINUTOS**

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

Orientador: José Dirceu Ribeiro

Co-orientador: Prof. Dra. Camila Isabel Santos Schivinski

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI E ORIENTADA PELO PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Assinatura do(a) Orientador(a)

**Campinas
2014**

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

P212a Parazzi, Paloma Lopes Francisco, 1982-
Alterações ventilatórias em pacientes com fibrose cística submetidos a teste submáximo de seis minutos / Paloma Lopes Francisco Parazzi. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: José Dirceu Ribeiro.

Coorientador: Camila Isabel Santos Schivinski.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrose cística. 2. Capnografia. 3. Exercício. I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Schivinski, Camila Isabel Santos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Ventilatory changes in patients with cystic fibrosis in test submaximal to six minutes

Palavras-chave em inglês:

Cystic fibrosis

Capnography

Exercise

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Tatiana Rozov

Celize Cruz Bresciani Almeida

Data de defesa: 25-07-2014

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

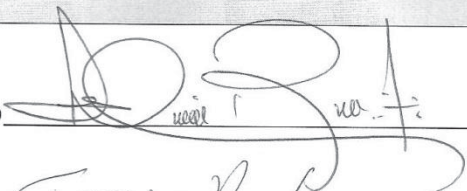
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI

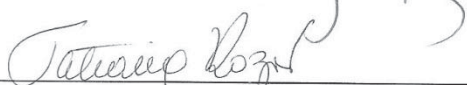
Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

MEMBROS:

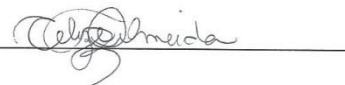
1. PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO



2. PROF(A). DR(A). TATIANA ROZOV



3. PROF(A). DR(A). CELIZE CRUZ BRESCIANI ALMEIDA



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

Data: 25 de julho de 2014

DEDICATÓRIA

À meus pais Júnior e Margareth, que dedicam suas vidas as filhas e por terem me transformado em quem sou hoje; à minha irmã Juliana exemplo de mulher e mãe e ao meu marido Tiago e minha filha Laura pelo apoio, amor incondicional e por serem minhas inspirações.

EPÍGRAFE

“Alguns homens vêem as coisas como são, e dizem “Por quê?” Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo “Por que não?””

(George Bernard Shaw).

AGRADECIMENTOS

À Deus por colocar no meu caminho pessoas, ou melhor, anjos que descrevo abaixo para que me guiassem e permitissem a realização desse sonho.

Ao professor Dr. José Dirceu Ribeiro, pelo apoio, monitoramento e orientação necessários nesta gratificante trajetória. Agradeço também pela generosidade comigo no ensino, na ciência e na vida.

À professora e amiga Dra Camila Isabel S. Schivinski, por despertar em mim o amor à pesquisa e me guiar desde então até aqui, sendo também inspiração e exemplo de mulher, esposa e profissional.

À querida professora e também amiga Dra Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro por acreditar em mim e no meu trabalho, sempre transbordando generosidade para com os seus, minimizando os problemas e trazendo alegria a nossa rotina.

Ao professor Dr Armando de Almeida Júnior e professora Dra. Celize Cruz Bresciani de Almeida pelo compartilhamento de ideias científicas que originaram este trabalho.

As professoras, queridas amigas, e exemplos de profissionais que me proporcionaram alicerces fortes para que a cada dia eu possa construir e adquirir conhecimento:

Rosângela Alves Grande: sempre disposta a promover a fisioterapia, fazendo da rotina nesta profissão uma verdadeira alegria com uma enorme capacidade de minimizar os problemas e um carinho único para com os pacientes.

Therezinha de Oliveira Rapeli: ensinou-me a ser a profissional que me transformei e ensinou-me também a ensinar, sempre com muita dedicação, rigor e carinho pelo trabalho.

Celize Cruz Bresciani de Almeida: sempre doce e atenciosa com suas alunas nos mostrando e ensinando a termos uma visão crítica e construtiva. Agradeço também por todo empenho e entusiasmo desde o piloto as contribuições em minha qualificação para a realização deste projeto.

Milena Antoneli: pelo exemplo de carinho e dedicação com os pacientes. Ensinou-me na rotina como ser rigorosa sendo dócil ao mesmo tempo.

Patricia Blau: por nos ensinar a ter amor, dedicação e disciplina durante o aprendizado e para com os pacientes. Sempre nos desafiando a vencer nossas próprias barreiras.

Ao amigo Fernando Augusto de Lima Marson que está sempre de prontidão para ajudar os amigos sendo imprescindível para a evolução dos resultados deste projeto e tornando os empecilhos e dificuldades pequenas apresentando grandes ideias e soluções.

À querida fisioterapeuta do Centro Infantil Boldrini Leticia Vieira Soares de Abreu, pela oportunidade, companheirismo, ensino e amizade a mim dedicados nesses quatro anos.

À querida Dra Kátia Capellaro, por guiar seus funcionários do Centro Infantil Boldrini e do Centro de Reabilitação Lucy Montoro a seguir seus sonhos, sempre incentivando seus vôos.

À querida Silvana Dalge Severino, pela disponibilidade, empenho e entusiasmo para realização deste projeto.

Às minhas amigas pelo apoio incondicional e pela compreensão dos meus momentos de ausência.

À meus pais Júnior e Margareth pelo exemplo de superação e apoio constante dedicando suas vidas ao projeto de edificar nossa família.

À minha querida irmã Juliana e meu cunhado João Paulo pelo incentivo, apoio, amizade e exemplo de pessoas adoráveis e de dedicação ao trabalho.

Ao meu sogro Clóvis e minha sogra Cidinha por sempre me apoiarem e me acompanharam na conquista e luta deste sonho.

Ao meu marido Tiago pelo apoio incondicional e amor a mim sempre dedicados, a minha sobrinha Maria Clara e minha filha Laura, crianças adoráveis que são minhas inspirações, a cada dia me ensinando o verdadeiro sentido da vida e do amor. Tão pequenas e já aprendendo a ter paciência e generosidade de dividir a tia e a mãe com a pesquisa científica.

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvii
LISTA DE TABELAS.....	xxi
LISTA DE FIGURAS.....	xxiii
RESUMO.....	xxvii
ABSTRACT.....	xxiv
1-INTRODUÇÃO.....	31
1.1.1-Fibrose Cística: Considerações Iniciais.....	32
1.1.2-Fibrose Cística: Momentos Históricos	35
1.1.3-Diagnóstico.....	36
1.1.4-Manifestações clínicas.....	39
1.2.1-Espirometria na Fibrose Cística.....	41
1.3.1-Capnografia Volumétrica.....	44
1.3.2-Capnografia versus Fibrose Cística.....	48
1.4.1-Teste de esforço físico.....	51
1.4.2-Exercício versus Fibrose Cística.....	52
2-JUSTIFICATIVA.....	55
3-OBJETIVO.....	59
3.1-Objetivo Geral.....	61
3.2-Objetivos Específicos.....	61
4-CASUÍSTICA E MÉTODO.....	63
4.1.0-Casuística.....	65
4.2.0-Método.....	65
4.2.1-Critérios de Inclusão.....	65
4.2.2-Critérios de Exclusão.....	66
4.2.3-Delineamento do estudo.....	66
4.2.4-Coleta dos dados.....	66
4.2.5-Fluxograma esquemático.....	66
4.2.6-Avaliação da gravidade.....	68
4.2.6.1-Escore de Swachaman.....	68
4.2.7-Escores de exacerbação por pulmonar.....	68

4.2.7.1-CFFS.....	68
4.2.7.2-CFCS.....	69
4.2.8-Parâmetros de Avaliação.....	69
4.2.8.1-Avaliação nutricional.....	69
4.2.8.2-Escala de Borg.....	70
4.2.8.3-Dados cardiorrespiratórios.....	70
4.2.8.4-Espirometria.....	70
4.2.8.5-Capnografia Volumétrica.....	71
4.2.8.6-Teste submáximo de 6 minutos.....	74
4.2.9-Análise Estatística.....	74
4.2.10-Aspectos Éticos.....	75
5-RESULTADOS.....	77
5.1-Características gerais da população.....	79
5.2-Associação das variáveis espirométricas e cardiorrespiratórias.....	80
5.3-Associação das variáveis por momento analisado.....	84
5.4-Espirometria.....	91
5.4.1-Espirometria em relação a gênero e idade.....	91
5.4.2-Espirometria e índices obtidos pela capnografia.....	97
5.5-Variáveis cardiorrespiratórias e associações com gênero e idade.....	101
5.6-Índices obtidos pela capnografia volumétrica em todos os momentos analisados entre os grupos, entre os gêneros e idade.....	110
6-DISSCUSSÃO.....	129
7-CONCLUSÃO.....	137
8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	139
9-ANEXOS.....	153
1-CEP.....	156
2-TCLE.....	157
3-Escore de Swachman.....	161
4-11 sinais de Exacerbação Pulmonar (CFFS).....	164
5- Escore Clínico da Fibrose Cística (CFCS).....	165
6-Escala de Borg.....	164
7-Questionário de qualidade de vida-indivíduos saudáveis.....	165

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina tri-fosfato
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CapV	Capnografia Volumétrica
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CFCS	<i>Cystic Fibrosis Clinical Score</i>
CFFS	<i>Cystic Fibrosis Foundation Score</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>
CO ₂	Dióxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FCar	Frequência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF
FEF _{50%}	Fluxo expiratório forçado entre 50% da CVF
FEF _{75%}	Fluxo expiratório forçado entre 75% da CVF
FR	Frequência respiratória
GC	Grupo controle
GFC	Grupo fibrose cística
HC	Hospital de Clínicas
HZ	Hertz
IMC	Índice de massa corporal

Kg	Kilograma
l/min	litros por minuto
Lafip	Laboratório de Função Pulmonar
m ²	Metro quadrado
MBW	<i>Multiple breath inert gas washout</i>
ml/min	Milímetros por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
p.aeruginosa	<i>pseudomonas aeruginosa</i>
P3slp/P2slp	<i>Slope 3</i> dividido pelo <i>slope 2</i>
P3Slp/Ve	<i>slope 3</i> normalizado pelo volume corrente
P3Slp	<i>Slope</i> da fase 3
PetCO ₂	Pico de pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado
RNA	Ácido ribonucleico
Rx	Raio X
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Te	Tempo expiratório
TIR	Tripsina imunorreativa
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VAs	Vias aeríferas superiores
VCO ₂	Dióxido de carbono exalado
VD/VT	Relação entre o volume espaço morto total e o volume corrente
VE/kg	Volume minuto normalizado pelo peso

VE/VCO ₂	Índice de eficiência ventilatória-Relação entre o volume minuto e o dióxido de carbono exalado
VE	Volume minuto exalado
VEF ₁ /CVF	Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR	Volume residual
VT	Volume Corrente

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Momentos Históricos da Fibrose Cística.....	35
Tabela 2: Fases do traçado da curva.....	45
Tabela 3: Síntese de alguns estudos que utilizaram a capnografia volumétrica em adultos.....	47
Tabela 4: Síntese dos artigos existentes que utilizam a capnografia volumétrica em fibrose cística.....	51
Tabela 5: Escala de Pontuação Schachman e Kulczycki.....	68
Tabela 6: Distribuição da população em relação ao gênero.....	79
Tabela 7: Média, desvio padrão, mínimo, máximo da idade dos grupos participantes.....	79
Tabela 8: Genótipos das mutações do gene CFTR de pacientes com FC do presente estudo.....	80
Tabela 9: Distribuição do GFC e GC incluídos no estudo de acordo com todas as variáveis analisadas.....	82
Tabela 10: Distribuição do GFC e GC incluídos no estudo de acordo com todas as variáveis analisadas.....	83
Tabela 11: Associação das variáveis estudadas entre o GFC e GC, considerando gênero e idade, em diferentes momentos da capnografia.....	85
Tabela 12: Associação das variáveis estudadas entre os pacientes com FC e indivíduos controles, nos diferentes momentos da capnografia fixando os grupos gênero e idade dos pacientes e controles como fator de risco.....	86
Tabela 13: Associação da FR e de valores da espirometria comparando os pacientes com FC e controles sem considerar gênero e idade dos pacientes.....	88

Tabela 14: Variáveis da capnografia considerando os grupos (GC e GFC). Momentos analisados por grupos.....	90
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Categorias de mutações da CFTR.....	34
Figura 2: Diagnóstico pelo teste de suor.....	38
Figura 3: Fisiopatogenia da FC.....	40
Figura 4: Declínio da função pulmonar na FC.....	43
Figura 5: Parâmetros da espirometria e gravidade da FC.....	43
Figura 6: Relação do CO ₂ exalado por minuto de ar expirado e as 3 fases do traçado gráfico.....	45
Figura 7: Equipamento CO2SMO-PLUS.....	46
Figura 9: Fluxograma esquemático.....	66
Figura 10: Gráfico da associação da CVF (%) entre os grupos em relação ao gênero.....	91
Figura 11: Gráfico da associação do VEF ₁ (%) entre os grupos considerando ao gênero.....	92
Figura 12: Gráfico da associação da relação VEF ₁ /CVF entre os grupos em relação ao gênero.....	93
Figura 13: Gráfico da associação do VEF ₁ entre os grupos considerando a idade.....	94
Figura 14: Gráfico da associação da CVF (%) entre os grupos considerando a idade.....	95
Figura 15: Gráfico da associação da razão VEF ₁ /CVF entre os grupos FC e GC considerando a idade	96
Figura 16: Distribuição da relação VE/VCO ₂ em relação ao VEF ₁ (%).....	97
Figura 17: Distribuição do VCO ₂ em relação ao VEF ₁ (%).....	98
Figura 18A: FR em relação aos momentos analisados entre o GFC e GC.....	102
Figura 18B: Gráfico por intervalo de confiança da FR entre os grupos por idade.....	103

Figura 19A: Gráfico por intervalo de confiança da FCar entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	105
Figura 19B: Gráfico por intervalo de confiança da FCar entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	106
Figura 19C: Gráfico por intervalo de confiança da FCar entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	107
Figura 20A: Gráfico por intervalo de confiança da SpO ₂ entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	108
Figura 20B: Gráfico por intervalo de confiança da SpO ₂ entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	109
Figura 20C: Gráfico por intervalo de confiança da SpO ₂ entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	110
Figura 21A: Gráfico por intervalo de confiança da VE entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	112
Figura 21B: Gráfico por intervalo de confiança da VE entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	113
Figura 21C: Gráfico por intervalo de confiança da VE entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	114
Figura 22A: Gráfico por intervalo de confiança da VCO ₂ entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	114
Figura 22B: Gráfico por intervalo de confiança da VCO ₂ entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	116
Figura 22C: Gráfico por intervalo de confiança da VCO ₂ entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	118

Figura 23A: Gráfico por intervalo de confiança da relação VE/VCO_2 entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	119
Figura 23B: Gráfico por intervalo de confiança da relação VE/VCO_2 entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	120
Figura 23C: Gráfico por intervalo de confiança da relação VE/VCO_2 entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	121
Figura 24A: Gráfico por intervalo de confiança do $PetCO_2$ entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	122
Figura 24B: Gráfico por intervalo de confiança do $PetCO_2$ entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	123
Figura 24C: Gráfico por intervalo de confiança do $PetCO_2$ entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	124
Figura 25A: Gráfico por intervalo de confiança da relação VD/VT entre os grupos em relação aos momentos analisados.....	125
Figura 25B: Gráfico por intervalo de confiança da relação VD/VT entre os grupos em relação ao gênero em todos os momentos analisados.....	126
Figura 25C: Gráfico por intervalo de confiança da relação VD/VT entre os grupos em relação à idade em todos os momentos analisados.....	127

RESUMO

Introdução: Na fibrose cística (FC) os testes que avaliam a aptidão física tem sido estudado como marcador de prognóstico ou como ferramenta de avaliação da condição cardiorrespiratória.

Objetivo: avaliar e comparar variáveis da ventilação pulmonar utilizando a capnografia volumétrica (capV): VE, VCO₂, VE/VCO₂, VD/VT, PetCO₂; variáveis de espirometria: VEF₁%, CVF% e VEF₁/CVF; e parâmetros cardiorrespiratórios: FCar, FR, SpO₂ no repouso e durante teste de esforço em crianças, adolescentes e adultos jovens entre 6 a 25 anos de idade, com (GFC) e sem fibrose cística (GC).

Método: estudo clínico, prospectivo, controlado, com 128 indivíduos, 64 com FC, de ambos os gêneros, de Hospital Universitário. Todos realizaram exercício em esteira e os exames propostos após aprovação do Comitê de Ética da Instituição e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados: os pacientes com FC apresentaram valores estatisticamente diferentes para as variáveis de CapV e espirometria ao longo do teste de exercício. Antes do exercício as variáveis também foram diferentes, porém com significância estatística para: espirometria, SpO₂, FR, VCO₂, VE/VCO₂, PetCO₂ e escala de Borg. A comparação entre os grupos de pacientes com FC e GC foi realizada pelos testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

Conclusão: a CapV é um instrumento que pode ser utilizado para análise de parâmetros ventilatórios durante o exercício físico. Todas as variáveis cardiorrespiratórias, da espirometria e da capnografia foram diferentes nos pacientes com FC quando comparados aos indivíduos saudáveis antes, durante e após exercício físico.

ABSTRACT

Introduction: In cystic fibrosis (CF) tests that assess physical fitness has been studied as a prognostic marker or as a tool for assessing the cardiorespiratory fitness

Objective: To evaluate and compare variables of pulmonary ventilation using volumetric capnography (CAPV): VE , VCO_2 , VE/VCO_2 , VD/VT , $PetCO_2$; spirometric variables: % FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC %; and cardiorespiratory parameters: F_{Car} , RR , SpO_2 at rest and during exercise testing in children, adolescents and young adults aged 6-25 years of age with (GFC) and without cystic fibrosis (GC).

Method: Clinical, prospective, controlled study with 128 subjects, 64 with CF, of both genders, of University Hospital. All patients underwent treadmill exercise tests and proposed after approval by the Institutional Review Board and signing the consent form.

Results: CF patients had statistically different values for the variables CAPV and spirometry throughout the exercise test. Before exercise variables were also different, but with statistical significance for spirometry, SpO_2 , RR , VCO_2 , VE/VCO_2 , $PetCO_2$ Borg scale. The comparison between groups of patients with CF and control groups was performed by Kruskal - Wallis and Mann - Whitney tests.

Conclusion: CAPV is a tool that can be used for analysis of ventilatory parameters during exercise. All cardiorespiratory variables, spirometry and capnography were different in CF patients compared to healthy subjects before and after exercise.

1.0-INTRODUÇÃO

1.1.1-Fibrose Cística: Considerações Iniciais

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose é uma afecção genética, sistêmica, monogênica, com um padrão de herança autossômico recessivo. É a doença mendeliana grave mais comum na infância e entre caucasianos. Caracterizada por uma disfunção generalizada das glândulas exócrinas, de caráter evolutivo crônico e progressivo, compromete o funcionamento de praticamente todos os órgãos e sistemas (Coelho *et al.*, 2007; Andrade *et al.*, 2001; Dal'Maso *et al.*, 2013).

A FC é causada por mutações em um gene denominado (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), que codifica uma proteína que regula a passagem de íons e que se localiza na superfície de numerosas células epiteliais e sanguíneas. Esta proteína também é denominada CFTR, do inglês (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). A CFTR atua como um canal de cloreto encontrado na membrana apical das células epiteliais, possuindo ainda outras funções reguladoras importantes. As mutações no gene da FC podem levar à ausência ou mau funcionamento da CFTR, contribuindo com o desenvolvimento da doença (Bernardi *et al.*, 2013; Leewen *et al.*, 2013).

Em síntese, o defeito no gene CFTR implica em uma proteína CFTR que pode ser ausente (mutação classe I); defeituosa, por bloqueio no processamento (classe II); por bloqueio na regulação (classe III) e por condutância diminuída (classe IV). Na classe V estão as mutações que causam CFTR reduzida nas superfícies celulares (**Figura 1**).

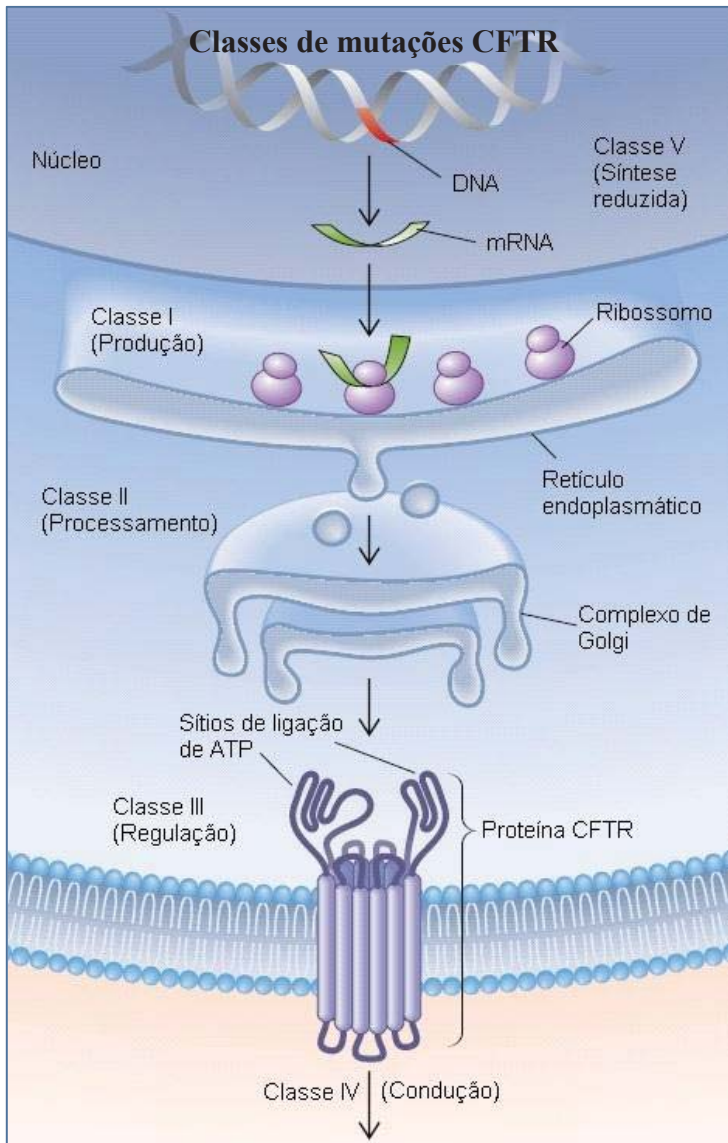


Figura 1: Categorias de mutações da CFTR. (Reproduzida do artigo de Atkinson e Rosenbluth, 2008).

Cerca de 85% dos doentes apresentam mutações pertencentes à classe II e 7% têm mutações da classe I. Em síntese, as mutações das classes I e II caracterizam-se pela inexistência de moléculas de CFTR na superfície celular, enquanto nas classes restantes está presente alguma atividade residual da molécula (Damas, Amorin e Gomes, 2008).

Mutações diferentes resultam em alterações na quantidade, qualidade ou na função da proteína CFTR (canal de cloro). Pacientes fibrocísticos com mutações de classes I, II e

III são fenotipicamente mais graves do que os pacientes com mutações de classes IV, V e VI (McKone *et al.*, 2003).

1.1.2-Fibrose Cística: Momentos Históricos

Quase a totalidade dos primeiros fibrocísticos reconhecidos na história falecia ainda no primeiro ano de vida. Atualmente, com o diagnóstico precoce, o manejo multiprofissional em centros especializados e o acesso à terapêutica adequada cerca da metade dos pacientes sobrevivem à terceira década de vida. Nos últimos 30 anos, nenhuma outra doença mobilizou os familiares de forma tão organizada, a ponto de constituírem associações de pais na Europa, nas Américas e inclusive no Brasil, desempenhando um importante papel na evolução da FC (Ribeiro *et al.*, 2002).

Os principais momentos históricos da FC podem ser vistos na **Tabela 1**.

Tabela 1: Momentos Históricos da Fibrose Cística

Idade Média	São feitas referências, no folclore popular do Norte da Europa, ao fato de que crianças cuja pele tinha um gosto salgado morriam cedo.
3º década do século XX	É utilizada a designação de FC do pâncreas para designar uma doença em que se descreviam áreas de fibrose neste órgão, associadas a dilatação cística dos ductos pancreáticos.
1938	Nessa época, menos de 50% dos doentes sobreviviam além do 1º ano de vida.
1944	Utilizou-se o termo mucoviscidose como sinônimo da FC, considerando as características das secreções, que se apresentavam espessas e viscosas; afirmando tratar-se de uma doença generalizada que afetava as glândulas secretoras.
1958	Shwachman & Kulczycki, elaboraram um sistema de avaliação da gravidade da doença.
1970	Nessa época a esperança média de vida era de 16 anos e, atualmente, aproximadamente 36,8 anos.
1980	Ocorreram avanços no conhecimento da etiopatogenia da FC. Foi descrito a existência de um canal iônico no epitélio dos canais sudoríparos que condicionava uma alteração na reabsorção do cloro.
1989	O gene cuja mutação é responsável pela doença foi clonado pela primeira vez. Este gene codifica uma proteína com 1480

	aminoácidos, que funciona como reguladora de condutância transmembrana (CFTR).
1990-2000	Ocorreram buscas para diagnóstico precoce e a realização de tratamento agressivo, com objetivo de promover uma boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis.
Dias atuais	Entre os doentes com FC, 64% têm idades compreendidas entre 18-29 anos, 25% entre 30-39 anos, 10% entre 40-49 anos e 2% têm mais de 50 anos. Apesar de não se considerar a existência de diferenças em relação ao sexo, cerca de 52,1% dos doentes pertencem ao sexo masculino, o que parece ser justificado por uma discreta vantagem em termos de sobrevivência nos doentes do sexo masculino.

Fonte: (Reis e Damasceno, 1998; Ribeiro *et al.*, 2002; Damas, Amorin e Gomes, 2008).

Os relatos acima representam o ápice de vários anos do trabalho de muitos pesquisadores, em todo o mundo, e iniciaram nova era de esforço multidisciplinar, visando ao tratamento ideal dessa doença limitadora da vida (Reis e Damasceno, 1998).

1.1.3- Diagnóstico

Embora o diagnóstico de FC seja usualmente feito na infância (no primeiro ano de vida em 70% dos casos), a frequência do diagnóstico na adolescência e na vida adulta tem aumentado em decorrência da maior suspeita clínica e da disponibilidade de técnicas de diagnóstico. A FC apresenta uma variabilidade de expressões entre os acometidos, devendo então o diagnóstico ser baseado nos achados fenotípicos, na história familiar, na triagem neonatal e na realização do teste do suor por iontoforese quantitativa pela pilocarpina (Bieger, Marson, Bertuzzo, 2012).

Por ordem de especificidade, o diagnóstico de FC deve ser realizado: (1) pelo achado de duas mutações no gene CFTR, ou (2) por dois testes do suor alterados (**Figura 2**) ou (3) pela presença de pelo menos uma das seguintes manifestações clínicas epidemiológicas:

- doença pulmonar obstrutiva / supurativa ou sinusal crônica;
- insuficiência pancreática exócrina crônica;
- história familiar de FC.

Para o diagnóstico de FC, ainda podemos contar com a triagem neonatal pelo método da tripsina imunorreativa (TIR), que está sendo implantado em nosso meio, ou da medida da diferença de potencial na mucosa nasal, método pouco difundido na rotina diagnóstica (Ribeiro *et al.*, 2002).

O teste do suor é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de FC. É tido como positivo quando houver uma dosagem de cloreto maior que 60 mEq/L em pelo menos dois testes realizados em momentos diferentes. Em casos com valores limítrofes ou normais, testes diagnósticos adicionais são necessários, e a pesquisa de mutações no gene *CFTR* deve ser realizada. Tal análise apresenta alta especificidade para FC, mas baixa sensibilidade. Esse fato é explicado pela existência de um grande número de mutações conhecidas (mais de 1.900), mas somente uma minoria está incluída nos painéis comerciais disponíveis. Apesar das ressalvas desse método, a pesquisa de mutações vem crescendo como método diagnóstico (Dal'Maso *et al.*, 2013).

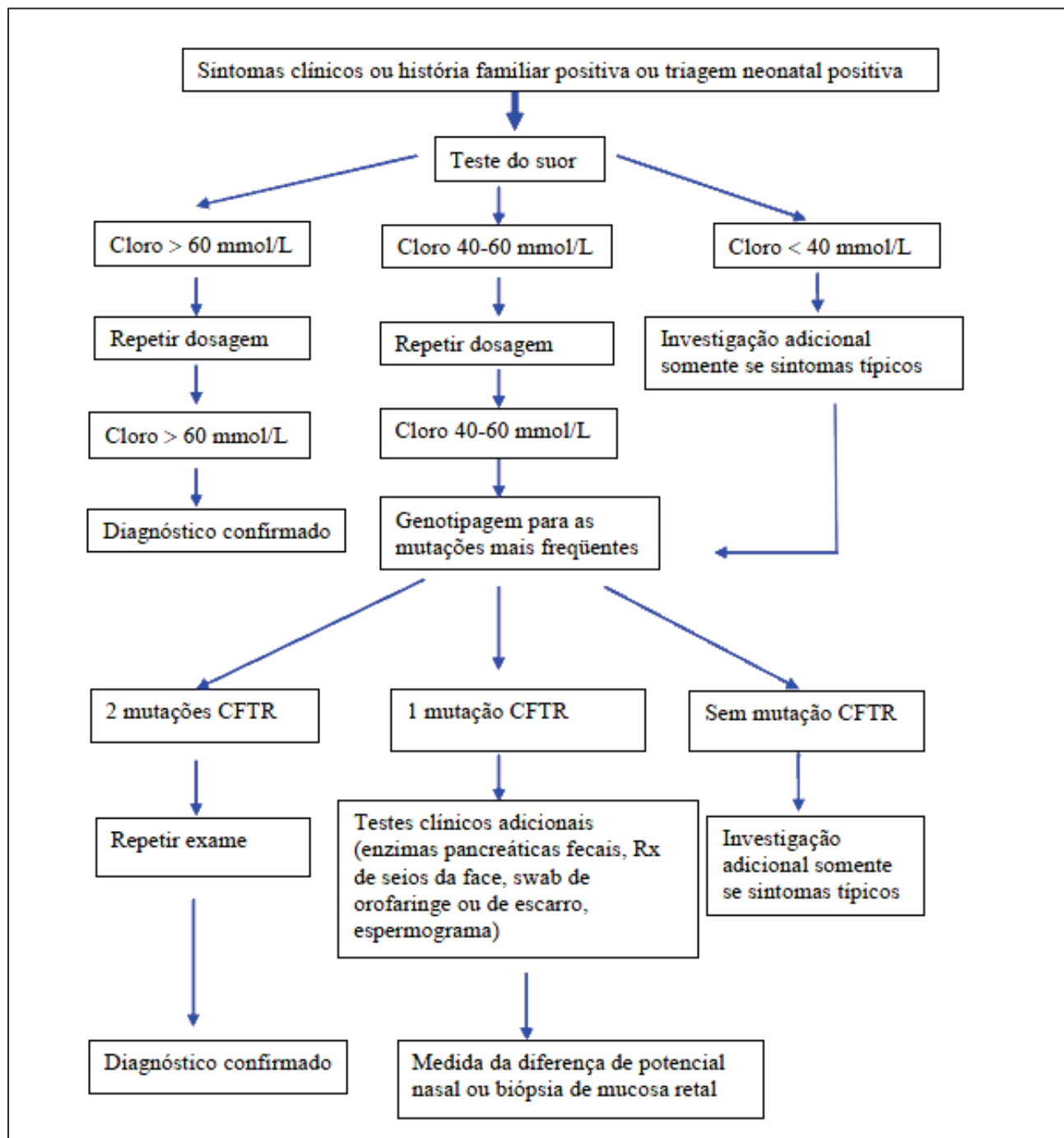


Figura 2: Diagnóstico pelo teste do suor

Fonte: Roteiro para diagnóstico para fibrose cística proposto por Ratjen e Doring em 2003

1.1.4-Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas mais comuns nesses pacientes são: tosse, diarreia crônica, e desnutrição. Sua tríade clínica inclui: doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, de evolução progressiva para *cor pulmonale*; insuficiência pancreática com má digestão e má absorção com conseqüente desnutrição e níveis anormalmente elevados de eletrólitos no suor (suor salgado) (Rozov, 2004; Fallahi *et al.*, 2010).

O defeito básico acomete células de vários órgãos, e nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas semelhantes. As manifestações clínicas podem ser muito variáveis e ocorrer precocemente, ou na vida adulta. O acometimento do trato respiratório associa-se com a maior morbidade e é causa de morte em mais de 90% dos pacientes (Ribeiro *et al.*, 2002).

A sintomatologia respiratória é geralmente constituída de tosse crônica persistente, excesso de produção de escarro mucoso, muito espesso e, muitas vezes, francamente purulento. O comprometimento pulmonar é o aspecto mais crítico da FC (**Figura 3**). A doença pulmonar e a sinusal são crônicas, com períodos de exacerbações: sinusites, bronquites, pneumonias e bronquectasias (Reis e Damaceno, 1998).

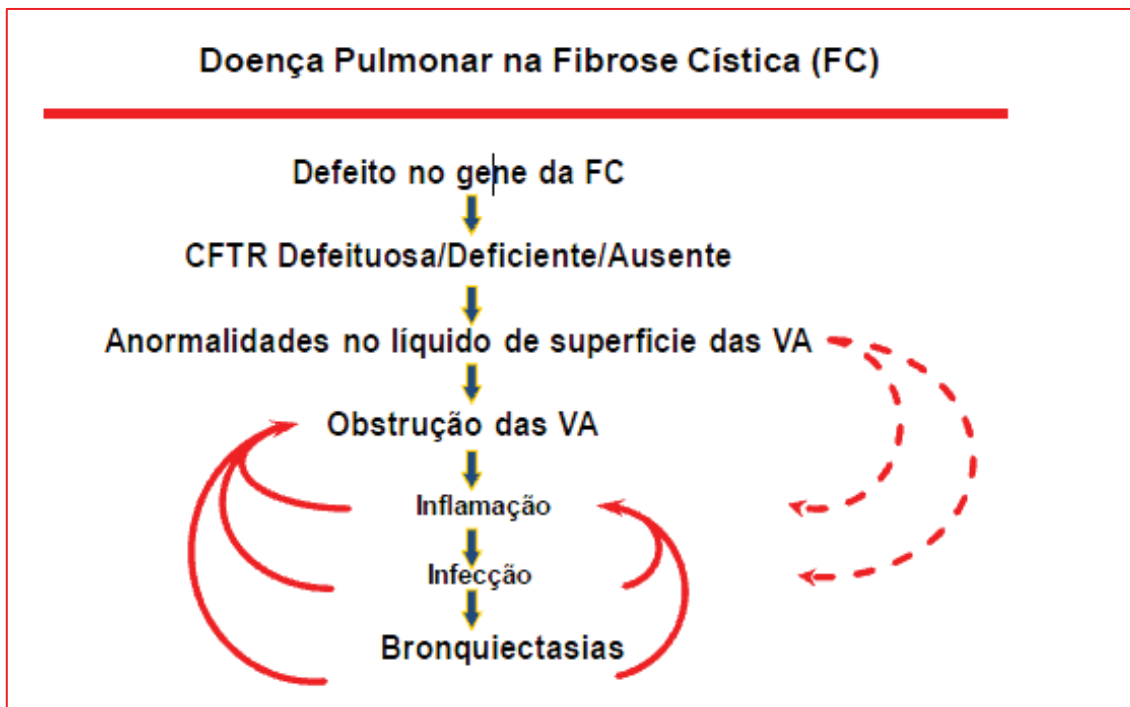


Figura 3: Fisiopatogenia da Fibrose Cística.

Fonte: Ribeiro, 2010.

As exacerbações são caracterizadas por um aumento da produção de secreções, da sua viscosidade e purulência, da tosse, redução da tolerância ao esforço, aumento da dispnéia, astenia e perda de peso. Pode ocorrer febre, leucocitose, taquicardia, taquipnéia, redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada (VEF₁), da capacidade vital forçada (CVF) e da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) (Ren *et al.*, 2006; Byrnes *et al.*, 2013).

As alterações no exame físico vão depender do grau de gravidade da doença. À ausculta pulmonar, o mais frequente são as crepitações bifásicas e, por vezes, sibilos, sobretudo quando existe hiperreatividade brônquica (25- 50% dos casos). Já a alteração radiológica mais precoce é a hiperinsuflação pulmonar. Com a idade e com as exacerbações aumenta o grau de hiperinsuflação, com espessamento peribrônquico. A partir dos 5-10 anos podem tornar-se evidentes bronquiectasias císticas e cilíndricas, principalmente nos lobos superiores. Nos doentes com doença grave, as artérias pulmonares tornam-se mais proeminentes pela hipertensão pulmonar secundária à hipoxemia. Estes doentes

desenvolvem um quadro obstrutivo, com aumento do volume residual e redução do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF₂₅₋₇₅) numa fase inicial, e posteriormente do VEF₁. Assim ocorre um decréscimo progressivo da função pulmonar, que pode variar de doente para doente. A função respiratória deve ser avaliada de forma seriada e o VEF₁ reflete claramente a progressão da doença, tendo correlação com a mortalidade (quando VEF₁ inferior a 30% a mortalidade em 2 anos atinge os 50%) (Ribeiro *et al.*, 2002; Terheggen-Lagro *et al.*, 2007; Damas, Amorim e Gomes, 2008; Flume e Devanter, 2012).

Do ponto de vista gasométrico, pode ocorrer hipoxemia. No estágio terminal, ocorre hipercapnia, que conjuntamente com a hipóxia crônica levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar ou mesmo *cor pulmonale* (Damas, Amorim e Gomes, 2008).

A via aérea superior também apresenta frequentemente alterações. A grande maioria dos doentes com FC desenvolve sinusite crônica, identificando-se em 90-100% dos doentes uma pan-opacificação dos seios peri-nasais (Damas, Amorim e Gomes, 2008).

Atualmente, mesmo com os avanços na FC, ainda não existe um tratamento específico. Devido ao seu caráter multissistêmico e crônico, o tratamento deve ser realizado precocemente em centros de referência e com a equipe multidisciplinar, o que pode retardar a progressão das lesões pulmonares, melhorando o prognóstico e aumentando a sobrevida (Santos *et al.*, 2004; Flume e Devanter, 2012).

1.2.1-Espirometria na Fibrose Cística

A espirometria é o instrumento mais utilizado para avaliação da função pulmonar nos fibrocísticos em todo o mundo. É tradicionalmente utilizada no acompanhamento das alterações da doença pulmonar, como também, o marcador mais utilizado nos ensaios clínicos controlados e randomizados com medicamentos (Gibson, Burns e Ramsey, 2003; Davies e Alton, 2009).

Para a monitorização da doença pulmonar na FC a maioria dos estudos utiliza, entre as variáveis espirométricas, o VEF₁. Existem evidências da taxa média de declínio nesta variável estar entre 1,25 a 3,6% dos valores previstos por ano da doença (Que, Cullinan e Guedes, 2006; Parazzi *et al.*, 2012).

Em decorrência dos processos infecciosos e da inflamação, a doença pulmonar progride, a bronco-obstrução leva a destruição do tecido e ao desenvolvimento de áreas com fibrose e bronquetásicas. Ocorre diminuição da complacência paralelo ao declínio do VEF₁. O que aumenta o trabalho respiratório, favorecendo um padrão respiratório rápido e superficial comprometendo a troca gasosa. O distúrbio ventilatório na FC é essencialmente obstrutivo. Somente na fase final surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada (**Figura 4**).

Infelizmente, o VEF₁ não pode discriminar alterações da doença pulmonar precoce ou leve na FC, e os índices de alterações de pequenas vias aéreas, tais como medida do fluxo médio expiratório forçado (FEF_{25-75%}), tem grandes variações, no mesmo indivíduo e, por esta razão, é pouco útil como instrumento de acompanhamento da função pulmonar (Corey, Levison e Crozier, 1976; Quan *et al.*, 2001; Ramsey e Boat, 1994; Tidens, 2002).

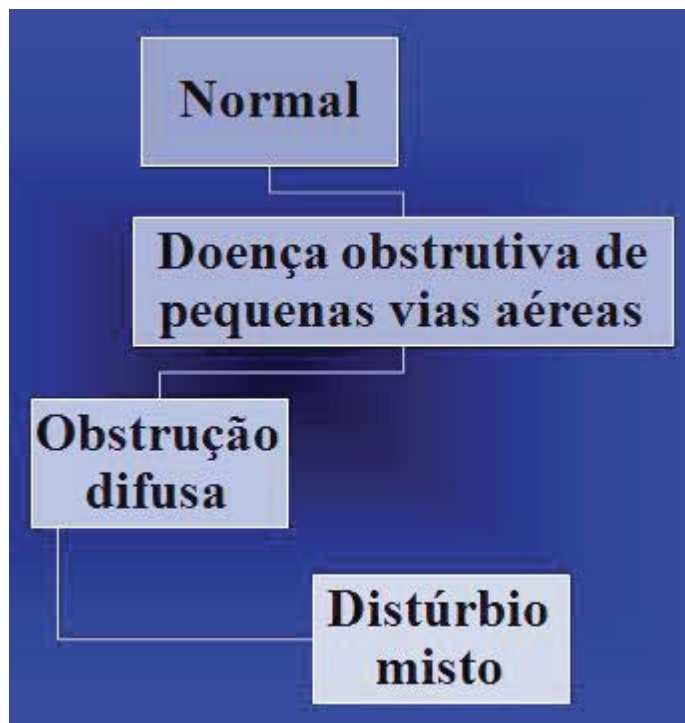


Figura 4: Declínio da função pulmonar na fibrose cística

Fonte: Ribeiro, 2010.

As alterações da função pulmonar mais precoces refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, demonstrado por diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapamento aéreo, conforme evidenciado por redução do fluxo expiratório forçado a 50% da CVF (FEF_{50%}), fluxo expiratório forçado a 75% da CVF (FEF_{75%}), FEF_{25-75%} e aumento da relação entre volume residual (VR) e capacidade pulmonar total (CPT). Ao longo de alguns anos, o declínio da função pulmonar sofre uma queda exponencial, sendo o FEF_{50%} o parâmetro que mostra as alterações mais precoces e significativas (**Figura 5**).

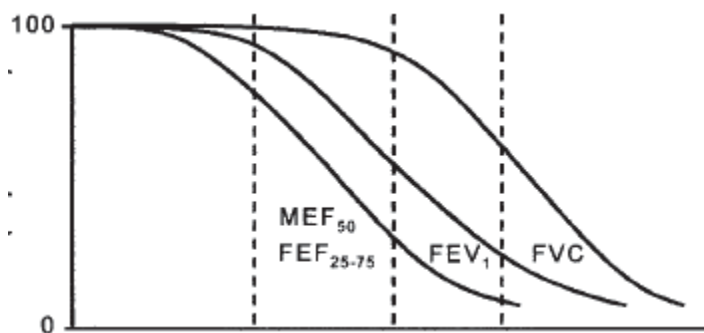


Figura 5. Parâmetros da espirometria e gravidade da FC retirado de Tiddens *et al.*, 2002.

Já o FEF_{25-75%} também demonstra uma redução precoce e progressiva, calculando-se uma queda de cerca de 8% ao ano em portadores de FC. Um pouco mais tarde, configura-se a obstrução difusa das vias aeríferas, com diminuição da relação VEF₁/CVF. Finalmente, na fase tardia da enfermidade, a fibrose pulmonar leva a redução dos volumes pulmonares, mas com persistência da importante obstrução das vias aeríferas (Ribeiro *et al.*, 2012).

Nos últimos cinco anos tem havido um grande interesse da comunidade científica em descobrir mecanismos para avaliar mais precocemente as alterações das pequenas vias aeríferas dos pulmões, pois quando há diminuição do FEF_{25-75%} pela espirometria, a obstrução de pequenas vias aéreas já vinha acontecendo antes, como sugere tomografia computadorizada e estudos com gases inertes. A heterogeneidade da ventilação, que pode ser determinada pela inclinação da curva de exalação de CO₂ ou de outros gases (inclinação do platô alveolar), tem sido motivo de análises (Tidens, 2002; Lum *et al.*, 2007).

1.3.1-Capnografia Volumétrica

A capnografia volumétrica (CapV) vem sendo estudada recentemente para avaliar a presença de distúrbios funcionais dos pulmões. Estudos anteriores têm mostrado algumas relações entre alterações pulmonares obstrutivas e índices obtidos com a capnografia (Lands, Heigenhauser e Jones, 1992; Grmec, Lah e Bunc, 2003; Romero *et al.*, 2007). Deste ponto de vista, autores encontraram que a CapV reflete o aumento da heterogeneidade alveolar com a doença, podendo ser usada assim como um método para detectar o comprometimento funcional nestes pacientes (Almeida, 2010; Ribeiro *et al.*, 2012). É fácil de ser executada, não requer nenhum esforço especial ou conhecimento específico da manobra, e pode ser realizada em pacientes com deficiências diversas (Pianos e Hochman, 1996).

O capnograma volumétrico representando uma alternativa na procura de vínculos entre danos estruturais e alterações funcionais, produz uma curva a partir da medida da concentração ou fração expirada de CO₂, representada na ordenada de um gráfico, contra

valores simultaneamente medidos de volumes expirados, durante um ciclo respiratório único, representados na abscissa como demonstrado na **Figura 6**.

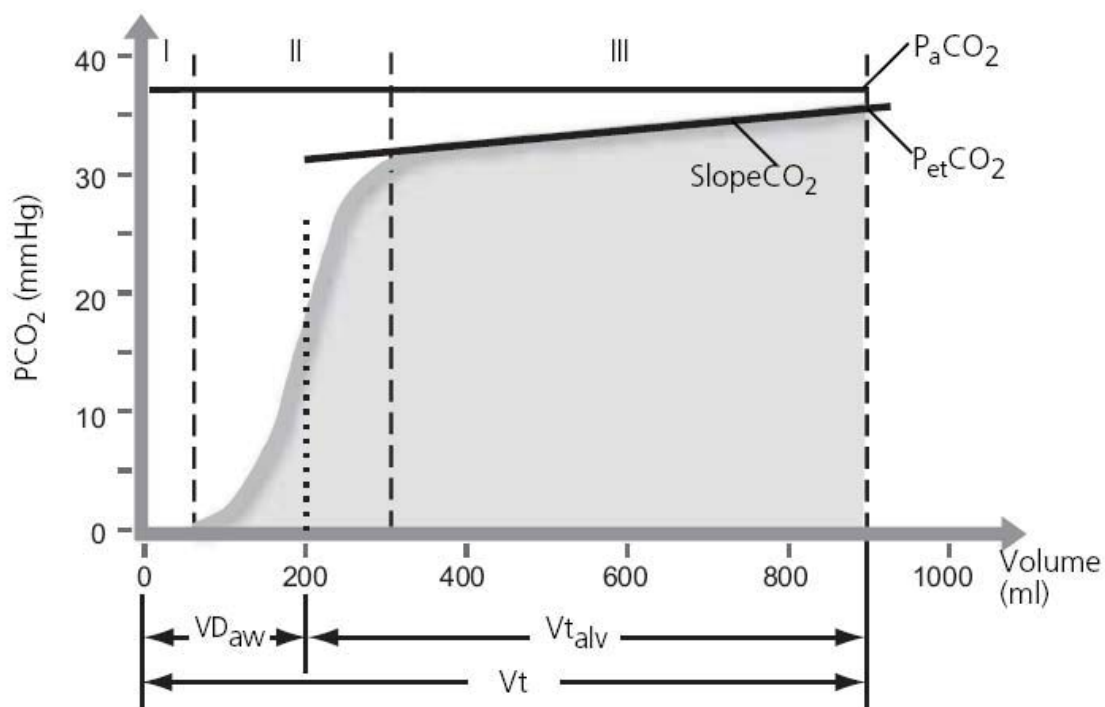


Figura 6: Relação do CO₂ exalado por volume de ar expirado e as três fases do traçado gráfico

A análise gráfica da CapV é determinada pelo programa (Analysis Plus - Novamatrix®), com base nos seguintes critérios demonstrados na **tabela 2**.

Tabela 2: Fases do traçado da curva

Fase 1	Inicia-se quando a mudança do fluxo é detectada pelo pneumotacógrafo, indicando o início da expiração, e termina quando a concentração de CO ₂ , no ar expirado, aumenta 0,1% acima da linha de base.
Fase 2	Tem início quando a concentração de CO ₂ , no ar expirado, aumenta 0,1% acima da linha de base. A inclinação da reta derivada da Fase mais ascendente (<i>Slope 2</i>) é calculada em cada ponto sucessivo da curva, por conversão analógico-digital, no momento de aquisição dos dados, até que estes sejam consistentes com o Slope máximo. O término da Fase 2 é determinado pela intersecção das retas de inclinação previstas para as Fases 2 e 3 (<i>Slope 2</i> e <i>Slope 3</i>).

Fase 3	Esta se inicia na intersecção das retas da Fase 2 e da Fase 3 e termina ao final da expiração, quando o pneumotacógrafo reconhece a mudança do fluxo. A inclinação (<i>Slope</i>) da Fase 3 é a regressão linear derivada pelo método dos mínimos quadrados, utilizando todos os pontos obtidos entre 50% (cinquenta por cento) e 70% (setenta por cento) do capnograma (Figura 8).
--------	--

Fonte: Schmalisch, 2004.



Figura 7: Equipamento CO₂SMO-Plus® DX-8100, Novamatrix, Medical Systems, USA, trata-se de um monitor não invasivo constituído de capnógrafo, pneumotacógrafo e oxímetro de pulso. No monitor são conectados os seguintes sensores: de CO₂, de fluxo e de oximetria de pulso.

A CapV foi testada e utilizada em adultos em diversas situações como demonstrado na **tabela 3** abaixo.

Tabela 3: Síntese de alguns estudos que utilizaram a capnografia volumétrica em adultos

Herholz <i>et al.</i> , 2002; Herholz <i>et al.</i> , 2003	Em modelo animal para classificar a gravidade das doenças pulmonares obstrutivas.
Burki, 1986; Moreira <i>et al.</i> , 2007, 2008, 2009	Em pacientes adultos, no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar
Verschuren <i>et al.</i> , 2004	Na avaliação de tratamento.
Ashutosh, Dev e Steele, 1995; Romero, 2007	Na avaliação do uso de broncodilatadores em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
Ortiz, 2008	Na avaliação da insuflação de gás traqueal em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

A confiabilidade da CapV já foi verificada por Verschuren e colaboradores (2005) em adultos saudáveis ou com doenças respiratórias, durante respiração espontânea. Ela foi comparada com a utilização de sensor de fluxo conectado a uma bolsa de neoprene, obtendo coeficiente de correlação de 0.98, mostrando assim, a reprodutibilidade e segurança do método.

Na população pediátrica, as medidas de espaço morto vêm sendo estudadas há duas décadas em pacientes intubados e ventilados, nas seguintes situações: avaliação do uso das medidas de espaço morto para detectar a presença de *shunt* pulmonar no intra-operatório de cirurgias em crianças com cardiopatias congênitas (Fletcher, 1989); avaliação da função pulmonar em pacientes após oxigenação extra-corpórea (Arnold, Thompson e Benjamin, 1993); para determinar a probabilidade de sobrevida em lactentes com hérnia diafragmática (Arnold, Bower e Thompson, 1995); como preditivo de sucesso na extubação de lactentes e crianças (Christopher *et al.*, 2000; Hubble *et al.*, 2000), na avaliação da intensidade da lesão pulmonar em crianças com SDRA (Coss-bu *et al.*, 2003) e na relação entre Relação entre o volume espaço morto total e o volume corrente (VD/VT) e medidas de oxigenação em lactentes com bronquiolite aguda (Almeida-Júnior *et al.*, 2007). Estes estudos sugerem que valores elevados de espaço morto estariam associados a uma pior evolução clínica,

maior chance de mortalidade, de falha na extubação e maiores distúrbios da oxigenação (Almeida, 2010).

Em 2011, Almeida, estudou alterações nas variáveis de CapV em 103 crianças e adolescentes asmáticos comparados com 40 voluntários saudáveis (grupo controle) e investigou suas mudanças com o uso do broncodilatador e do teste de broncoprovocação com metacolina. Concluindo que o aumento do *slope* da fase III normalizado pelo volume corrente nos pacientes asmáticos sugere que eles apresentam uma não homogeneidade da ventilação nos espaços aéreos distais, podendo refletir tanto distúrbios estruturais crônicos de vias aéreas como alterações agudas reversíveis observadas no teste de broncoprovocação (Almeida *et al.*, 2011).

A CapV apesar de constituir uma alternativa na procura de vínculos entre danos estruturais e alterações pulmonares funcionais precoces nos pacientes com doença pulmonar, tem sido pouco explorada na FC.

1.3.2-Capnografia volumétrica Versus Fibrose Cística

Foi realizada uma pesquisa de literatura utilizando a base de dados Pubmed (acesso em 20 de maio de 2014), utilizando as seguintes palavras chaves: *cystic fibrosis*, *volumetric capnography*, sendo encontrados somente 3 artigos, publicados em 2010, 2012 e 2013.

O primeiro estudo envolvendo CapV e FC surgiu em 2010, objetivando avaliar o uso da CapV na avaliação de 24 pacientes com FC e 21 pacientes fibrocísticos com bronquectasias, relacionadas ou não à FC, para verificar o comportamento de algumas medidas fornecidas pelo aparelho, mais especificamente, analisar a variável "*Slope* da fase 3" (P3Slp) e aquelas relacionadas à caracterização do padrão ventilatório (frequência e tempo expiratório), nos pacientes bronquectásicos, em comparação aos valores obtidos em 114 pacientes saudáveis, não fumantes, sem sintomas e antecedentes de doença respiratória. Os autores observaram que em relação ao grupo FC e grupo controle, houve diferença estatística ($p < 0,05$) para saturação periférica de oxigênio (SpO_2); frequência respiratória

(FR); volume expiratório normalizado pelo peso menor (VE/Kg); tempo expiratório (Te) menor e aumento do *Slope* 3 normalizado pelo volume expirado (P3Slp/VE). Comparados o grupo de pacientes com Bronquectasias com o grupo controle, os resultados significativos ($p < 0,05$) obtidos foram SpO₂, VE/kg, Te e VCO₂ menores nos pacientes; FR e P3Slp/VE maiores no mesmo grupo. Reunidos os grupos de pacientes (FC e bronquiectásicos) para comparação com os controles, os pacientes apresentaram valores significativos ($p < 0,05$) para as variáveis, SpO₂ menor; FR maior; VE/Kg menor; Te menor; P3Slp/VE maior; VCO₂ menor. Todas as variáveis capnográficas e espirométricas não mostraram diferenças significativas quando foram comparados os grupos de pacientes fibrocísticos e bronquectásicos. As conclusões encontradas pelos autores foram de que ambos os grupos apresentaram defeitos semelhantes na espirometria (obstrução com concomitante redução da capacidade vital forçada), o padrão respiratório revelado durante a capnografia sugeriu a presença de uma restrição verdadeira (FR alta, Te e VE baixos). As variáveis capnográficas nos grupos de pacientes mostraram aumentos do slope da fase 3 quando comparados aos controles, fato que provavelmente indica a presença de uma doença difusa de pequenas vias aéreas nas duas doenças, causadora de heterogeneidades de ventilação (Veronez, 2010).

Recentemente, Ribeiro e colaboradores (2012) compararam a espirometria com a CapV em crianças e adolescentes com e sem FC. Os pacientes foram divididos em dois grupos em função da idade: grupo I (42 fibrocísticos entre 6 e 12 anos) e grupo II (22 fibrocísticos entre 13 e 20 anos) e seus respectivos controles foram de 20 e de 74 indivíduos saudáveis. Os pacientes com FC mostraram maiores valores do *P3Slp/VT* em relação ao seu controle, nos dois grupos estudados. A CapV também evidenciou diferença no *P3Slp/VT* dos fibrocísticos que apresentavam espirometria normal, indicando precocemente disfunção da periferia das vias aéreas.

No ano passado Fuchs e colaboradores (2013), utilizando uma nova abordagem para extrair informações semelhantes as obtidas pela capnografia convencional através de um sensor de fluxo ultra-sônico, avaliou o *slope* da fase 2, *slope* da fase 3 e índice capnográfico ($(P3Slp/P2Slp) * 100$) para quantificar o comprometimento de vias aéreas periféricas em pacientes com FC. Resumidamente, o sensor de fluxo ultra-sônico utilizado

(Spiroson ®, NDD Medical Technologies, Zurich, Suíça), contém dois transdutores de ultra-som que são montados em lados opostos. Ambos os transdutores emitem pulsos ultrassônicos que viajam através do fluxo de ar inspirado e expirado. Esse movimento do ar provoca um aumento e uma diminuição do tempo de trânsito desse fluxo ajustado ao ultra-som. A variação nos tempos de trânsito está relacionada com a velocidade do gás do fluxo de ar. O sensor de fluxo do ultra-som com 200 Hz, tem um tempo de resposta rápido e não necessita de quaisquer processos de calibração antes da utilização. O EasyOne Pro, MBW Module (NDD Medical Technologies, Zurich, Suíça) utilizado para o presente estudo é adequado tanto para medições da capnografia e de índices derivados da “*multiple breath inert gas washout*” (MBW) . Os autores encontraram que o *slope* da fase 3, índice capnográfico, *lung clearance index* derivado da MBW, foram significativamente maiores em pacientes com FC quando comparados aos controles e o *slope* da fase 2 não diferiu entre os grupos. Não houve correlação entre o volume corrente por quilograma de peso corporal e *slope* da fase 3, índice capnográfico, *lung clearance index* derivado da MBW, nem em pacientes com FC, nem nos controles. *Slope* da fase 3, índice capnográfico, *lung clearance index* derivado da MBW, se correlacionou com volumes correntes absolutos (Fuchs *et al.*, 2013).

Tabela 4: Síntese dos artigos existentes que utilizam capnografia volumétrica em fibrose cística.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Veronez <i>et al</i> , 2010	Controlado	Analisar a variável “ <i>Slope</i> da fase 3” (P3Slp) em portadores de bronquectasias, relacionadas ou não à FC,	↑ P3Slp indicando a presença de doença difusa de pequenas VAs levando a não homogeneidade da ventilação.
Ribeiro <i>et al</i> , 2012	Controlado	Verificar parâmetros da espirometria e da CapV na identificação do padrão respiratório e da homogeneidade da ventilação em GFC e GC.	No GFC foram encontrado maiores valores do P3slp, indicando disfunção da periferia das VAs. Além disso, CapV identificou a não homogeneidade da distribuição da ventilação nas VAs periféricas dos pacientes com espirometria normal.
Fuchs <i>et al</i> , 2013	Controlado	Avaliar o P3Slp e Índice capnográfico (P3Slp/P2Slp) * 100 entre FC e GC	Os autores encontraram que o P3slp, índice capnográfico, lung clearance index derivado da MBW, foram significativamente maiores em pacientes com FC quando comparados aos controles. Índice capnográfico é viável e diferente entre FC e saudáveis além de ter correlação com <i>Lung clearance index</i> .

GFC: grupo fibrose cística; GC: Grupo controle; FC: fibrose cística; P2Slp: *slope* da fase 2; P3Slp: *slope* da fase 3; MBW: “multiple breath inert gas washout”, VAs: vias aeríferas periféricas

1.4.1-Teste de Esforço Físico

Cada vez mais utilizado para avaliar o nível de intolerância ao exercício em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares, o teste de esforço físico é considerado o padrão-ouro para o estudo da limitação ao exercício e suas causas (Silva e Filho, 2003; Ferraza, 2009; Sexauer, Cheng e Fiel, 2003).

O exercício físico como ferramenta de avaliação da função pulmonar e da capacidade cardiorrespiratória tem sido utilizado em exames como o teste de caminhada de seis minutos, teste do degrau, Glittre e a ergoespirometria (Chaves *et al.*, 2007; Pereira *et al.*, 2011; Corrêa *et al.*, 2011; Andrade *et al.*, 2012). A intolerância ao esforço provocado pelo exercício físico constitui um aspecto clínico essencial a uma ampla faixa de doenças, principalmente as cardiorrespiratórias, estando intimamente associada à deterioração da qualidade de vida e elevada morbimortalidade (ATS, 2002). O teste de esforço cardiorrespiratório, em esteira ou em cicloergômetro, é frequentemente utilizado em adultos e crianças como ferramenta para avaliar o desempenho cardíaco, vascular, respiratório e metabólico, na saúde e na doença, e em condições crônicas, além de determinar as causas fisiopatológicas que o limitam (Silva e Saraiva, 2004).

A base dessa escolha é a avaliação inicial da tolerância ao exercício apresentada pelo indivíduo, sendo o objetivo, no caso de doentes, a obtenção de uma resposta sintoma-limitada num intervalo de tempo de seis a quinze minutos (Tebexreni *et al.*, 2001).

O teste ergométrico é um procedimento de baixo risco e com complicações extremamente raras, principalmente na população pediátrica (Silva e Saraiva, 2004).

Embora tenha havido amplas pesquisas sobre o controle da respiração durante o exercício em adultos com doença pulmonar crônica, há pouca informação nesta área em crianças com FC.

1.4.2- Exercício X Fibrose Cística

O papel do exercício físico como um indicador de prognóstico e/ou instrumento terapêutico é uma área de interesse de pesquisa em diversas doenças, particularmente as respiratórias. Ao longo das três últimas décadas, o exercício na FC tornou-se bem estabelecido e um componente importante na gestão de todos os indivíduos com a doença (Rand e Prasad, 2012).

Na FC o exercício físico tem sido estudado como um marcador de prognóstico ou como ferramenta para melhorar a qualidade de vida, e morbidade respiratória (Flume e Devanter, 2012; Hulzebos *et al.*, 2014; Sanyor *et al.*, 2014).

Desde o nascimento, na FC existe a progressão da deterioração das estruturas pulmonares (Rand e Prasad, 2012; Flume e Devanter, 2012; Bernardi *et al.*, 2013; Chaves *et al.*, 2007). Ao longo da vida a deterioração progressiva das estruturas anatômicas causa alterações funcionais diretamente ligadas à função pulmonar como: SpO₂, VEF₁, a relação VD/VT, capacidade de exercício, aumento da frequência respiratória (FR), aumento da frequência cardíaca (FCar) e alterações em gases sanguíneos.

A redução da capacidade de exercício é uma característica da FC, porém os mecanismos exatos que levam a esta deficiência permanecem obscuros. Sabe-se que à medida que a doença progride, o aumento no espaço morto, requer alterações na ventilação para manter adequada ventilação alveolar durante o exercício. Essas alterações na função pulmonar ao longo do tempo têm sido associadas com alterações na capacidade de se realizar o exercício. Programas de exercícios tanto em crianças quanto em adultos com FC têm demonstrado que a aptidão a realização de exercício físico pode ser mantido em longo prazo, apesar da deterioração da função pulmonar desses pacientes. A capacidade de exercer atividade física é determinada principalmente pela função pulmonar e o estado nutricional desses pacientes. Mudanças longitudinais do estado nutricional dos fibrocísticos demonstraram estar correlacionada com as alterações na capacidade de exercício (Bradley, Moran e Elborn, 2006; Elbasan *et al.*, 2012).

Os pacientes com FC também demonstraram ter um gasto energético de repouso, que é 10-30% maior do que o previsto em comparação com indivíduos saudáveis. Os mecanismos que levam a esse aumento podem incluir o custo energético da respiração, os efeitos sistêmicos da inflamação pulmonar crônica, desnutrição (diante de insuficiência pancreática) e o defeito genético subjacente à FC (Flume e Devanter, 2012).

O exercício regular também tem o potencial tanto a curto como à longo prazo diminuindo a taxa anual de declínio da função pulmonar. Especificamente na FC, tem se

sugerido que o exercício deve ser complementar e não exclusivamente para desobstrução das vias aeríferas; sendo recomendado aos fibrocísticos por aumentar à limpeza mucociliar. O fluxo de ar, o aumento na ventilação e a geração de um pico de fluxo expiratório durante o exercício pode facilitar a circulação do muco a partir da periferia do pulmão para a orofaringe. O transporte mucociliar também é facilitado com a movimentação do corpo reduzindo a viscoelasticidade do muco (Flume e Devanter, 2012; Rand e Prasad, 2012).

Recentemente, Leeuwen e colaboradores (2013), afirmaram que o exercício exerce efeitos anti-inflamatórios. Programas específicos de exercício podem ser utilizados para modificar o curso de doenças inflamatórias e infecciosas crônicas tais como a FC. O que justifica encorajar os pacientes a participar de programas de exercícios para manter a forma física, a qualidade de vida, e a função pulmonar; mostrando que o exercício regular e moderado induz a ativação do sistema imunológico (Leeuwen *et al.*, 2013). Devendo ser estabelecido como parte da rotina de vida de todos os indivíduos FC no momento do diagnóstico juntamente com os pais, os educadores e a equipe médica que devem assegurar a incorporação da atividade física ou exercício contínuo ao longo da vida de um indivíduo com FC (Nixon *et al.*, 1992; Paranjape *et al.*, 2012).

Logo, atividades positivas do exercício físico incluem melhora do condicionamento aeróbico, diminuição da progressão da doença, terapia de higiene brônquica pelo aumento dos batimentos ciliares, ativação de células imunes, redução da susceptibilidade a infecções virais, aumento de atividade anti-inflamatória, proporcionando assim melhor qualidade de vida (Rand e Prasad, 2012; Leeuwen *et al.*, 2013; Bradley, Moran e Elborm 2006; Elbasan *et al.*, 2012). Entretanto, é essencial que o teste de esforço físico anual (no mínimo) seja realizado para facilitar o programa de treinamento adequado, individualizado, seguro e eficaz, e para permitir o monitoramento longitudinal da progressão da doença. Na doença pulmonar leve a moderada, as diretrizes atuais para atividade física para crianças e adultos saudáveis são aplicáveis também na FC e tem sido recomendado (Rand e Prasad, 2012; Flume e Devanter, 2012).

2-JUSTIFICATIVA

O aumento do nível de atividade física habitual tem demonstrado um retardo importante no declínio da função pulmonar em pacientes com FC, porém, sabe-se que esses indivíduos têm tolerância reduzida ao exercício devido à gravidade do quadro clínico.

As respostas cardiopulmonares em um teste de esforço são fundamentais para a compreensão dos mecanismos de limitação ao exercício, porque este requer adaptações cardíacas e ventilatórias para atender ao aumento das necessidades metabólicas dos músculos para realizá-lo. Por isso a relevância de se correlacionar o teste de esforço físico com índices prognósticos obtidos através da CapV. Além disso, a comparação dos resultados obtidos desses pacientes com indivíduos saudáveis permite demonstrar a importância e a necessidade de tratamentos de reabilitação física e pulmonar e justificar a incorporação de exercícios para o tratamento de rotina dos pacientes com FC.

3-OBJETIVOS

3.1-Objetivo geral

Avaliar e comparar variáveis da ventilação pulmonar através de índices obtidos pela CapV; espirometria; parâmetros cardiorrespiratórios; e escala de Borg no repouso e durante teste de esforço em crianças, adolescentes e adultos jovens entre 6 e 25 anos de idade, com (GFC) e sem fibrose cística (GC).

3.2-Objetivos específicos

- 1- Analisar se há correlação nas medidas de capnografia volumétrica, e espirometria, entre voluntários saudáveis e pacientes com FC.
- 2- Analisar se há diferença nas medidas dos índices obtidos pela capnografia volumétrica: VE, VCO₂, VE/VCO₂, VD/VT, PetCO₂, durante teste de esforço físico em pacientes com FC e indivíduos saudáveis.
- 3- Analisar se há diferença nas medidas dos parâmetros cardiorrespiratórios de FC, FR, SpO₂, durante teste de esforço físico em pacientes com FC e indivíduos saudáveis.
- 4- Analisar o efeito imediato do teste de esforço físico na percepção de esforço através da Escala de Borg em pacientes com FC e em indivíduos saudáveis.

4-CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1- Casuística

Foram estudados 64 pacientes com FC com idades entre 6 a 25 anos, de ambos os gêneros.

O diagnóstico de FC foi confirmado pela presença de pelo menos duas dosagens da concentração de cloro e sódio no suor maiores que 60 mEq/L pela técnica de iontoforese pela pilocarpina e/ou comprovado por estudo genético molecular pelo encontro de duas mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) (O'Sullivan BP & Freedman SD, 2009). O Setor de Genética Médica da FCM/Unicamp após o diagnóstico realiza, rotineiramente, a pesquisa de seis mutações do gene CFTR. Vale ressaltar que as mutações estudadas são de classes I, II e III.

O GC foi constituído de 64 indivíduos saudáveis com idades entre 6 a 25 anos, de ambos os gêneros, sem doenças respiratórias, cardíacas ou desnutrição protéico-calórica observados após a aplicação do questionário de qualidade de vida (**Anexo 7**).

Os grupos com FC e GC, formam divididos entre os gêneros e entre os grupos dividindo-os abaixo de 12 anos e acima ou igual à 12 anos.

4.2-Método

4.2.1-Critérios de inclusão

- Apresentar dois ou mais exames de cloro e sódio no suor com valores maiores que 60 mEq/L pelo método de iontoforese pela pilocarpina e/ou comprovação do diagnóstico de FC por estudo genético molecular (duas mutações do gene CFTR confirmadas) (O'Sullivan BP & Freedman 2009).
- Ter idade \geq seis anos e ser capaz de executar prova espirométrica e exame de capnografia volumétrica.

- Não ser dependente de oxigênio diurno ou noturno.
- Não estar em exacerbação da doença pulmonar no dia do exame, determinada pelo escore de 11 sinais e sintomas de exacerbação da *Cystic Fibrosis Foudation score* (Anexo 4 e 5).

4.2.2-Critérios de exclusão

- Pacientes sem diagnóstico confirmado de FC.

4.2.3-Tipo de estudo

Tratou se um estudo clínico, prospectivo, e controlado, realizado em pacientes do ambulatório de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas do HC/UNICAMP e voluntários saudáveis. O estudo ocorreu no Lafip e no ambulatório de fibrose cística do HC-Unicamp durante 2012-2013.

4.2.4-Delineamento do estudo

O cronograma se realizou de acordo com o agendamento de cada paciente no ambulatório de FC, que acontece todas as terças feiras no Hospital das Clínicas da UNICAMP.

No dia da consulta médica, o paciente foi encaminhado para o laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), onde se realizou as coletas. Inicialmente foi realizada a aplicação dos escores clínicos (CFCS- *cystic fibrosis clinical score* e CFFS-*cystic fibrosis foundation score*) para identificação de estabilidade do quadro pulmonar (CFCS<25 e CFFS<4) e aplicação da escala de Borg; em seguida foi realizada sequencialmente a avaliação nutricional (peso e altura), a espirometria e a mensuração dos volumes de gases exalados através da CapV por 4 minutos em repouso. Por último foi realizado o teste de esforço físico por 6 minutos associado a CapV.

O teste de esforço físico foi realizado em uma esteira ergométrica, com velocidade progressiva, de acordo com a tolerância de cada indivíduo por 6 minutos. A análise dos gases expiratórios foi feita durante todo o teste, utilizando bocal próprio e o uso de clipe nasal. Portanto, foi necessário um esclarecimento prévio da prova a ser feita. Finalizando o teste de esforço foi aplicada novamente a escala de Borg e em seguida continuou a mensuração dos volumes dos gases exalados por mais 4 minutos em repouso.

Para os indivíduos saudáveis que constituíram o GC não foi necessária a aplicação dos escores clínicos. Os participantes iniciaram a coleta diretamente pela aplicação da escala de Borg, seguindo a mesma sequência realizada pelos pacientes com FC.

É importante ressaltar que nenhum dos procedimentos trouxe risco algum tanto aos pacientes com FC como para os participantes saudáveis.

4.2.5-Fluxograma esquemático

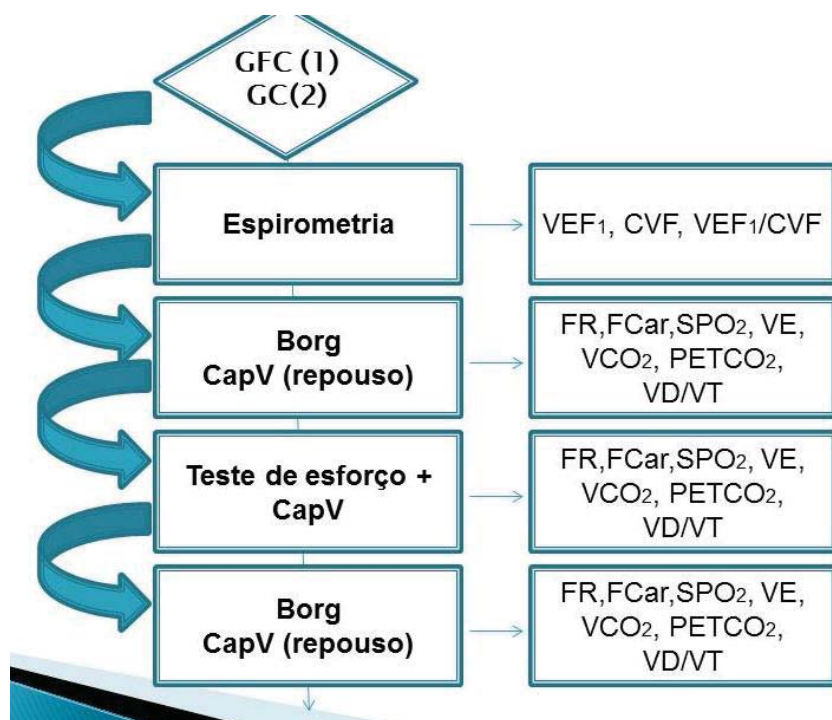


Figura 8: Fluxograma esquemático do presente estudo.

GFC: grupo fibrose cística; GC: grupo controle; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Pico fluxo expiratório forçado no primeiro segundo; FCar: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; SpO₂: saturação

periférica de oxigênio; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF₁/CVF%: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo; VE: volume minuto; PETCO₂: pressão expiratória final de dióxido de carbono; VCO₂: dióxido de carbono exalado; VE/VCO₂: volume minuto pela produção de dióxido de carbono

4.2.6-Avaliação da gravidade da doença

O escore de gravidade foi aplicado pela equipe multiprofissional, previamente, em consultas de rotina, para classificação da gravidade da doença fibrocística.

4.2.6.1-Escore de Swachman

Esse escore foi desenvolvido por Shwachman e Kulczycki em 1958 e é utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico dos pacientes com FC (**Anexo 3**). O escore é graduado de 0 a 100 pontos e avalia 4 itens: atividade geral, nutricional, Raio-X (RX) e exame físico. Cada item é pontuado de 5 a 25, recebendo menos pontuação o quadro mais grave. A escala de pontuação é dividida de forma que os pacientes são classificados conforme a gravidade (**Tabela 5**).

Tabela 5: Escala de pontuação Shwachman e Kulczycki

EXCELENTE	100-86
BOM	85-71
LEVE	70-56
MODERADO	55-41
GRAVE	<40

Fonte: Scwachman e Kulczycki, 1958.

4.2.7-Escores de exacerbação pulmonar

Para verificação do quadro de exacerbação pulmonar aguda nos pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa* foi utilizados dois escores clínicos.

4.2.7.1-Cystic Fibrosis Foundation Score (11 sinais de exacerbação pulmonar- CFFS)

Esse escore foi desenvolvido pela *Cystic Fibrosis Foundation Score* (1996). Seu sistema de avaliação consiste em avaliar a presença ou ausência de sinais e sintomas de exacerbação pulmonar, sendo constituído da avaliação de 11 sinais clínicos, sendo que a presença de mais de cinco sinais sugere quadro de exacerbação pulmonar (Santos, 2008). Nesse estudo foram considerados 10 sinais, excluindo a alteração no padrão do raio-x de tórax por não ser um exame solicitado em todas as consultas médicas. Foi considerado fora do quadro de exacerbação pulmonar aguda indivíduos com presença de menos de 4 sinais (**Anexo 4**).

4.2.7.2-Cystic Fibrosis Clinical Score (Escore clínico da Fibrose Cística-CFCS)

O Escore Clínico da Fibrose Cística (CFCS) foi desenvolvido por Kanga em 1999. É um escore de exacerbação pulmonar aguda, que pretende identificar a agudização da doença, prever melhora ou piora da função respiratória e controlar os efeitos terapêuticos. O escore inclui 5 sintomas comuns e subjetivos como: tosse, produção de secreção, apetite, dispnéia e energia, e 5 sinais físicos objetivos: temperatura, peso, frequência respiratória e retrações, ausculta pulmonar e crepitações. O paciente pode receber de 1 a 5 pontos em cada critério e quanto mais agudizado, maior será sua pontuação. Será considerado fora de exacerbação pulmonar, com quadro respiratório estável, pacientes que apresentarem a somatória do escore menor que 25 pontos (**Anexo 5**).

4.2.8-Parâmetros de avaliação

Os parâmetros de avaliação utilizados para verificação da eficácia ventilatória foram analisados na seguinte sequência:

4.2.8.1- Avaliação nutricional

Para a avaliação nutricional, foram obtidas as medidas de peso e estatura. A partir dessas aferições, calculou-se o índice de massa corporal (kg/m^2), operacionalizado

conforme os valores de referência do Centers for Disease Control (CDC), de acordo com sexo e idade (Mattiello et al, 2008).

4.2.8.2-Escala Análoga visual de percepção de esforço-Escala de Borg

A Escala de Borg modificada (**Anexo 6**) é um método que avalia a percepção subjetiva do esforço mensurada através de um questionário. Os participantes foram orientados a levar em consideração o grau de esforço subjetivo percebido, onde 0 significa nenhum cansaço, 1 cansaço extremamente fraco e 10 cansaço exaustivo, ou seja, quanto maior a pontuação maior seu cansaço físico, sendo o esforço físico percebido diretamente proporcional ao número respondido (Hommerding *et al.*, 2010). Essa escala foi aplicada em repouso (antes) e imediatamente após o teste de esforço físico.

4.2.8.3-Dados cardiorrespiratórios (FR, FCar e SpO₂):

A FR, FCar e a SpO₂ foram obtidas através do monitor CO2SMO-Plus®, modelo DX-8100, Novametrix, Medical Systems, USA, que é constituído também de oxímetro de pulso.

4.2.8.4-Espirometria

A prova espirométrica foram realizadas pela mesma técnica em espirometria do Lafip, utilizando o espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA, software BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT) e os resultados obedeceram as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS).

Para cada participante foi solicitada a realização de manobra expiratória vigorosa e prolongada, de maneira a atingir o critério de reprodutibilidade da manobra de capacidade vital forçada (CVF). O equipamento foi calibrado imediatamente antes da realização do primeiro exame do período da manhã, e os parâmetros avaliados foram:

- Capacidade vital forçada (CVF): é a diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, medidas ao nível da boca, realizada rapidamente e com esforço máximo, medida em litros. Obtida solicitando-se que a criança realize uma inspiração máxima, até o nível da CPT, seguida por uma expiração rápida e intensa, mas prolongando sua duração, até que todo o ar seja expirado.

- Volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF_1): é o volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF, sendo obtido a partir da manobra para obtenção da CVF.

- Relação entre o VEF_1 e a CVF (VEF_1/CVF).

4.2.8.5-Capnografia volumétrica-CapV

O monitor utilizado foi o CO₂SMO-Plus®, modelo DX-8100, Novametrix, Medical Systems, USA. Trata-se de um monitor não invasivo constituído de capnógrafo, pneumotacógrafo e oxímetro de pulso. No monitor são conectados os seguintes sensores: de CO₂, de fluxo e de oximetria de pulso. Os mesmos sensores de CO₂ e de oximetria podem ser utilizados em todos os indivíduos, sendo trocado para cada paciente, seguindo especificações no Manual do Usuário. Os sensores de fluxo e de CO₂ são combinados e encaixados em suas porções distais, acoplados a um bocal. O modelo do sensor de fluxo utilizado foi o pediátrico/adulto (nº de catálogo 6719).

As medidas de capnografia e pneumotacografia foram obtidas em tempo real, pela análise dos gases respirados. O CO₂SMO-Plus foi conectado a um computador equipado com um “software” para registro das medidas e das curvas de fluxo, volume, pressão, pressão-volume, volume-fluxo e capnografia.

Todos os exames foram realizados pela autora do projeto, familiarizada com o monitor e treinada para sua utilização. Após a realização da espirometria, os pacientes foram submetidos ao exame de capnografia volumétrica no monitor CO₂SMO-Plus-Analyser® Respiromics, Murrsville, PA (**Figura 7**). O sensor do monitor foi conectado a um bocal sendo utilizado um clipe nasal para evitar escape de ar pelo nariz. Os pacientes encontravam-se sentados em ambiente tranquilo e respiraram inicialmente por um minuto a

fim de se adaptarem ao equipamento, quando então se iniciava o registro da monitorização no computador pelo software Analysis Plus®. Os pacientes permaneceram respirando a volume corrente por um período de quatro minutos sendo as variáveis registradas e armazenadas no computador. Sequencialmente mantiveram-se com o bocal e o clipe nasal para realização do teste de esforço de 6 minutos na esteira, imediatamente após o teste de esforço continuou-se a monitorização em repouso por mais 4 minutos. Ao final da coleta, foi selecionada uma seqüência off-line dos ciclos respiratórios dos pacientes de forma que fosse admitido um coeficiente de variação para o volume corrente expirado < de 25% da média do volume corrente e para a PetCO₂ foi admitido um coeficiente de variação de <10% em milímetros de mercúrio (mmHg). Foram também eliminados os ciclos respiratórios que apresentassem na variável do *slope 3* um valor igual a zero.

Dos dados fornecidos pelo monitor, foram analisadas as seguintes medidas:

- Frequência respiratória (FR): medida em respirações por minuto (rpm).
- Volume minuto expirado (VE): É determinado pelo produto da frequência respiratória e o volume de ar exalado a cada ventilação (VT) (Neto, Tebexreni e Tambeiro, 2001). Fisiologicamente, durante o exercício, o incremento da VE é proporcional à produção de dióxido de carbono (VCO₂). A VE, durante o teste, aumenta progressivamente atingindo um platô máximo, caracterizando uma maior produção de CO₂ (Yazbek et al, 1998).
- VCO₂: O dióxido de carbono produzido pelo organismo (VCO₂) durante o exercício, expresso pelo capnógrafo em mililitros por minuto (ml/min), é gerado a partir de duas fontes. A primeira, o CO₂ metabólico, é produzido pelo metabolismo oxidativo. Aproximadamente 75% do oxigênio consumido pelo organismo é convertido em dióxido de carbono, que é eliminado pelos pulmões. Uma segunda fonte, chamada de CO₂ não metabólico, resulta do tamponamento do lactato, que ocorre em níveis mais elevados de exercício. Uma elevação do CO₂ no sangue pode, rapidamente, resultar em acidose respiratória. Os principais determinantes da ventilação durante o exercício são essas duas fontes de CO₂, as quais são refletidas no ar expirado como VCO₂.

- VE/VCO_2 : índice de eficiência ventilatória. Durante o esforço crescente, a relação VE/VCO_2 diminui progressivamente, para depois aumentar até o final do esforço. A relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono (inclinação VE/VCO_2) pode ser usada para caracterizar a resposta ventilatória à capacidade do exercício (Witte, 2003). A relação VE/VCO_2 aumentada está relacionada à diminuição da capacidade de perfusão pulmonar e ao débito cardíaco, contribuindo com o valor do prognóstico (Guimarães et al, 2007; Arena, Humphrey e Peberdy, 2003).
- $PetCO_2$: Pico de pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado medido em milímetros de mercúrio (mmHg). Índice não invasivo que é considerado um bom indicador para avaliar a relação ventilação/perfusão em pacientes em várias condições patológicas. Variações no $PetCO_2$ refletem mudanças no débito cardíaco e fluxo sanguíneo pulmonar (Rocco *et al.*, 2012).
- VD_{anat}/VT : Relação entre o volume espaço morto anatômico e o volume corrente. A relação VD/VT , medida pelas trocas gasosas, é uma estimativa da fração do volume corrente que representa o espaço morto fisiológico, portanto, reflete a eficiência ventilatória. Ao avaliar a relação VD/VT , a tensão arterial do CO_2 é estimada a partir da pressão expiratória final desse gás, muito embora, a pressão expiratória final do CO_2 tenda a superestimar a tensão arterial do CO_2 durante o exercício, resultando em valores VD/VT erroneamente altos. Por outro lado, quando o espaço morto estiver elevado, a pressão expiratória final do CO_2 estará reduzida, levando a uma subestimação do CO_2 arterial e, conseqüentemente, a uma subestimação do VD/VT . A ventilação do espaço morto fisiológico representa a diferença entre a ventilação minuto e a ventilação alveolar, portanto, a VD/VT estima como a ventilação se relaciona com a perfusão nos pulmões. A VD/VT é baixa quando existe uma adequação uniforme entre a ventilação alveolar e a perfusão e, quando ocorre um desequilíbrio, há elevação dessa relação (Neto, Tebexreni e Tambeiro, 2001).

Como o monitor CO2SMO-Plus possui oximetria de pulso, coletamos também:

- Frequência cardíaca (FCar): medida em batimentos por minuto (bpm).
- Saturação de oxigênio por oximetria de pulso (SpO_2): medida em porcentagem (%).

4.2.8.6-Teste submáximo de 6 minutos

O teste de esforço físico foi realizado em esteira ergométrica (Caloi® Eletrônica Pro CL 5004), com velocidade progressiva, por 6 minutos, de acordo com a tolerância de cada indivíduo, objetivando-se um teste submáximo onde nenhum indivíduo deveria ultrapassar 75% de FCar máxima que foi calculada subtraindo 220 pela idade do indivíduo (ATS, 2002 e Silva e Saraiva, 2004).

4.2.9-Análise Estatística

A análise estatística foi realizada para os GC e GFC em cinco tempos distintos em relação ao exercício: 1-basal; 2- minutos 1 e 2 do teste; 3- minutos 3 e 4 do teste; 4- minutos 5 e 6 do teste e 5- imediatamente pós exercício. Os dados foram processados com o software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Determinou-se a média, intervalo de confiança, desvio padrão, mediana e valores de mínimo e máximo; em relação aos dados categóricos temos os valores extremos das variáveis quantitativas.

A comparação entre os GC e GFC foi realizada pelos testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para as variáveis com distribuição numérica e para o cálculo da diferença entre os grupos para as variáveis categóricas o teste de χ^2 . A regressão linear foi realizada para comparar o VEF₁(%) e os valores do VCO₂ da CapV para todos os momentos do estudo. A regressão linear também foi realizada para o VCO₂ em relação ao índice de massa corpórea do indivíduos estudados.

Para todas as análises foi adotado o valor de $\alpha = 0,05$ com correção por múltiplos testes pelo método de Bonferroni.

4.2.10-Aspectos Éticos

Este estudo foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque (2000).

O trabalho foi realizado após aprovação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP sob o número (#1182/2009) (**Anexo 1**).

Para participação no estudo das crianças e adolescentes saudáveis, e das crianças e adolescentes com FC foi apresentado e explicado aos pais ou responsáveis legais o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo 2**). A inclusão de todos os sujeitos foi condicionada à autorização escrita de um dos pais ou responsáveis legais. Após a assinatura do TCLE, os responsáveis receberam uma cópia do mesmo. A não identificação nominal dos sujeitos avaliados, quando da divulgação dos dados obtidos, foi garantida aos pais ou responsáveis legais, mantendo-se, assim, o sigilo.

5.0-RESULTADOS

5.1- Características gerais da população

Foram incluídos no estudo 64 pacientes com FC, 32 do gênero masculino (50%), com idades entre 6 e 19 anos ($12,12 \pm 3,54$); 32 pacientes do gênero feminino (50%), com idades entre 6 e 23 anos ($12,56 \pm 3,60$) e 64 voluntários do GC, 30 do gênero masculino (47%), com idades entre 10 e 19 anos ($12,23 \pm 3,26$) e 34 do gênero feminino (53%), com idades entre 10 e 25 anos ($14,58 \pm 5,32$) (Tabela 6 e 7), sem diferenças estatísticas quanto à idade e gênero nos dois grupos ($p > 0,05$).

Tabela 6: Distribuição da população em relação ao gênero

Gênero	N	%
Masculino (pacientes)	32	50
Feminino (pacientes)	32	50
Total	64	100
Masculino (GC)	30	47
Feminino (GC)	34	53
Total	64	100

N: frequência absoluta; %: frequência relativa

Tabela 7: Média, desvio padrão, mínimo e máximo da idade dos grupos participantes

	N	Media	DP	Min	Max
Idade (GFC)	64	12,34	3,46	6	23
Idade (GC)	64	13,48	4,60	9	25

O perfil de mutações do gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) está descrita na Tabela 8.

Tabela 8. Genótipos das mutações do gene CFTR de pacientes com fibrose cística do presente estudo (n= 64)

Mutação	Número de pacientes	Porcentagem (%)	percentual acumulado
F508del/F508del	22	34.4	34.4
F508del/G542X	7	10.9	45.3
F508del/1812-1G>A	2	3.1	48.4
F508del/c.1717-1G>A	2	3.1	51.5
F508del/N1303K	2	3.1	54.6
3120+1G>A/R1066C	2	3.1	57.7
F508del/2183AA>G	1	1.6	59.3
F508del/R1066C	1	1.6	60.9
F508del/R1162X	1	1.6	62.5
F508del/R553X	1	1.6	64.1
2183AA>G/2183AA>G	1	1.6	65.7
R1162X/R1162X	1	1.6	67.3
F508del/NMI	8	12.5	79.8
G542X/NMI	1	1.6	81.4
I507V/NMI	1	1.6	83
R1162X/NMI	1	1.6	84.6
NMI/NMI	10	15.6	100

5.2-Associação das variáveis espirométricas e cardiorrespiratórias

Na **tabela 9** esta a descrição das variáveis analisadas entre o GFC e o GC incluídos no estudo, havendo diferença estatisticamente significativa entre eles ($p \leq 0,001$) nas variáveis peso, IMC, CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, SpO₂, VE/VCO₂, PetCO₂ e escala de Borg.

O peso (Kg), a altura (m²) e o IMC foram significativamente menores no GFC (34,80±13,30; 1,42±0,19; 16,72±3,15, respectivamente) em relação ao GC (46,39±14,44; 1,52 ± 0,13; 19,56±3,33, respectivamente), respectivamente (p≤0,001) (**Tabela 9**).

O escore de Shwachman-kulczycki para o GFC variou de 60 a 90 (77,93±6,94) (**Tabela 9**).

Em ambos os grupos, a avaliação da dispneia pela escala de Borg modificada (**Tabela 9**) demonstrou diferenças estatisticamente significantes antes (p≤0,001) e depois do teste (p≤0,005).

Os valores das variáveis da espirometria, em repouso, para os dois grupos estudados estão mostrados na **Tabela 9**. O GFC apresentaram variáveis espirométricas: CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF (78,61± 20,68; 68,98±22,45; 85,66 ±11,56, respectivamente), significativamente menores em relação ao GC (95,78±11,56; 91,94±16,96; 98,23±8,95, respectivamente) (p≤0,001) (**Tabela 9**).

A FCar não apresentou diferença estatística (p=0,204) entre o GFC (111,33±11,93) em relação ao GC (106,06±21,66) durante o repouso (**Tabela 9**).

A FR foi maior no GFC (26,48±9,19) em relação ao GC (22,73±6,09) durante o repouso, apresentando diferença estatística (p=0,028) (**Tabela 9**).

Mesmo no repouso a SpO₂ foi menor no GFC (93,98±7,22) em relação ao GC (95,90±5,32) com diferença estatisticamente significativa p≤0,001 (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição do GFC e GC incluídos no estudo de acordo com todas as variáveis analisadas			
	GFC	GC	p-value
Gênero (masculino)	32	30	0,860
Gênero (feminino)	32	34	
Idade	12,34 (11,48 – 13,21) ± 3,47 12 (6 – 23)	13,51 (12,34 – 14,68) ± 4,64 11 (9 - 25)	0,490
Peso	34,80 (31,47 – 38,12) ± 13,30 33,75 (12,70 – 74,20)	46,39 (42,75 – 50,02) ± 14,44 44 (25,80 – 87,90)	≤ 0,001
Altura	1,42 (1,37 -1,46) ± 0,19 1,45 (1 – 1,74)	1,52 (1,49 – 1,56) ± 0,132 1,58 (1,20 – 1,87)	0,003
IMC	16,72 (15,93 – 17,50) ± 3,15 15,87 (11,30 – 28,63)	19,56 (18,72 – 20,40) ± 3,33 19,01 (13,46 – 27,13)	≤ 0,001
Escore de Shwachman – Kulczycki	77,93 (76,20 – 79,67) ± 6,94 80 (60 -90)	- -	-
CVF(%)	78,61 (73,44 – 83,78) ± 20,68 80,50 (32 – 121)	95,78 (92,89 – 98,67) ± 11,56 93 (69 – 130)	≤ 0,001
VEF ₁ (%)	68,98 (63,38 - 74,59) ± 22,45 65,50 (19 – 117)	91,94 (87,70 – 96,17) ± 16,96 90 (41,0 – 125)	≤ 0,001
VEF ₁ /CVF	85,66 (82,77 – 88,54) ± 11,56 87,50 (52 – 107)	98,23 (95,99 – 100,47) ± 8,95 100 (74 – 125)	≤ 0,001

CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO₂ = saturação de oxigênio transcutânea; VE = volume expiratório; VCO₂ = fração de CO₂ expirada; PETCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado ao final da expiração completa; VDVT = razão entre o espaço morto e o volume corrente, IMC= índice de massa corpórea; FR= frequência respiratória; FCar= frequência cardíaca; VEF₁/CVF= Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada . Para as variáveis sexo e escala de borg, os valores representam, respectivamente, o valor absoluto (porcentagem). Para as variáveis com distribuição numérica, os dados estão descritos como: média (intervalo de confiança) ± desvio padrão; mediana (mínimo – máximo). A diferença entre os grupos foi calculada pelos teste de χ^2 para as variáveis categóricas, e pelo teste de Mann-Whitney para as numéricas, considerando $\alpha = 0,05$. Valores com associação positiva estão em negrito.

Tabela 10. Distribuição do GFC e GC incluídos no estudo de acordo com todas as variáveis analisadas			
	GFC	GC	p-value
F _{Car}	111,33 (107,60 – 115,06) ± 14,93 113 (55 – 156)	106,06 (100,60 – 111,51) ± 21,66 109 (100 – 135)	0,204
FR	26,48 (24,19 – 28,78) ± 9,19 25 (10 – 49)	22,73 (21,19 – 24,27) ± 6,09 22 (11 - 39)	0,028
SpO ₂	93,98 (92,18 – 95,79) ± 7,22 96 (41 – 98)	95,90 (94,56 – 97,24) ± 5,32 97 (55,84 – 99)	≤ 0,001
VE	12,19 (11,47 – 12,90) ± 2,86 11,77 (5,56 – 18,58)	12,97 (11,57 – 14,36) ± 5,53 12,46 (4,97 – 49)	0,331
VCO ₂	338,03 (308,66 – 367,39) ± 117,55 316,95 (128 – 695,91)	391,16 (358,67 – 423,64) ± 128,98 383,94 (55,84 – 778,71)	0,003
VE/VCO ₂	38,81 (36,61 – 41,02) ± 8,83 36,50 (25 – 70)	32,72 (31,52 – 33,90) ± 4,74 32 (24 - 48)	≤ 0,001
PETCO ₂	38,41 (36,98 – 39,84) ± 5,73 38,86 (18 – 50,75)	42 (41,05 – 42,97) ± 3,82 42,30 (26,96 – 53,66)	≤ 0,001
VDVT	0,20 (0,19 – 0,215) ± 0,05 0,19 (0,11 – 0,37)	0,20 (0,18 – 0,21) ± 0,06 0,19 (0,09 – 0,35)	0,854
Borg inicial			
0	48 (75%)	64 (100%)	< 0,001
1	12 (19%)	0	
2	3 (5%)	0	
3	1 (1%)	0	
Borg final			
0	33 (52%)	56 (88%)	< 0,005
1	6 (9%)	1 (1%)	
2	14 (22%)	4 (63%)	
3	6 (9%)	0	
4	2 (3%)	0	
5	1 (1%)	0	
6	1 (1%)	2 (3%)	
7	0	1 (1%)	
10	1 (1%)	0	

CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO₂ = saturação de oxigênio transcutânea; VE = volume expiratório; VCO₂ = fração de CO₂ expirada; PETCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado ao final da expiração completa; VDVT = razão entre o espaço morto e o volume corrente, IMC= índice de massa corpórea; FR= frequência respiratória; F_{Car}= frequência cardíaca; VEF₁/CVF= Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada. Para as variáveis sexo e escala de borg, os valores representam, respectivamente, o valor absoluto (porcentagem). Para as variáveis com distribuição numérica, os dados estão descritos como: média (intervalo de confiança) ± desvio padrão; mediana (mínimo – máximo). A diferença entre os grupos foi calculada pelos teste de χ^2 para as variáveis categóricas, e pelo teste de Mann-Whitney para as numéricas, considerando $\alpha = 0,05$. Valores com associação positiva estão em negrito.

5.3-Associação das variáveis por momento analisado

Os valores completos da associação entre os grupos das variáveis da espirometria e capnografia distribuídos pelo gênero e a idade esta descrito na **tabela 10**, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos em diferentes momentos da capnografia.

Observa-se que sem considerar variáveis secundárias o VCO_2 , VE/VCO_2 e o $PETCO_2$ apresentaram diferença estatisticamente significativa em todos os momentos analisados. Em relação ao gênero, observou-se diferença estatística entre os grupos durante o teste as variáveis: SpO_2 , VCO_2 , VE/VCO_2 e $PetCO_2$. O mesmo ocorreu ao considerar como marcador a idade dos pacientes com todas as variáveis durante o teste de esforço conforme demonstrado na tabela abaixo (**Tabela 11**).

Tabela 11. Associação das variáveis estudadas entre o GFC e GC, considerando gênero e idade, em diferentes momentos da capnografia.

Grupo analisado	Variável	Momento analisado				
		1	2	3	4	5
Sem considerar variáveis secundários	FR	0,301	0,018	0,049	0,002	0,038
	FCar	0,819	0,819	0,635	0,250	0,066
	SpO ₂	≤0,001	≤0,001	0,002	0,014	0,998
	VE	0,317	0,432	0,199	0,782	0,035
	VCO ₂	0,003	0,005	0,001	0,002	≤0,001
	VE/VCO ₂	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	PETCO ₂	0,002	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	VD/VT	0,424	0,918	0,484	0,905	0,989
	CVF (%)	≤0,001				
	VEF ₁ (%)	≤0,001				
VEF ₁ /CVF	≤0,001					
Considerando gênero dos pacientes	FR	0,152	0,100	0,223	0,015	0,171
	FCar	0,401	0,134	0,362	0,360	0,276
	SpO ₂	0,003	0,003	0,004	0,005	0,156
	VE	0,007	0,592	0,050	0,283	0,192
	VCO ₂	0,001	0,034	0,006	0,016	0,001
	VE/VCO ₂	0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	PETCO ₂	0,022	≤0,001	≤0,001	0,003	≤0,001
	VD/VT	0,556	0,962	0,718	0,839	0,393
	CVF (%)	≤0,001				
	VEF ₁ (%)	≤0,001				
VEF ₁ /CVF	≤0,001					
Considerando idade dos pacientes	FR	0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	FCar	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,074
	SpO ₂	0,002	0,003	≤0,001	0,010	0,125
	VE	0,002	≤0,001	0,001	≤0,001	≤0,001
	VCO ₂	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	VE/VCO ₂	0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	PETCO ₂	0,012	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,002
	VD/VT	0,325	0,035	0,002	0,005	0,230
	CVF	≤0,001				
	VEF ₁	≤0,001				
VEF ₁ /CVF	≤0,001					

FR = frequência respiratória; FCar = frequência cardíaca; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO₂ = saturação de oxigênio transcutânea; VE = volume expiratório; VCO₂ = fração de CO₂ expirada; PetCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado ao final da expiração completa; VDVT = razão entre o espaço morto e o volume corrente. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de exercício; (3) 3 – 4 minutos de exercício; (4) 4 – 6 minutos de exercício e; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,05, exceto para as variáveis analisadas nos diferentes momentos, sendo neste caso, utilizado o valor de $\alpha < 0,01$ (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Os valores de positivos estão em negrito. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Considerando os grupos em todos os momentos em que foram realizados a CapV houve diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,001$) nas seguintes variáveis estudadas: FR, FCar, SpO₂, VE, VCO₂, VE/VCO₂, PetCO₂ e VD/VT conforme demonstrado abaixo (**Tabela 12**). Considerando os diferentes gêneros a FCar, VE, VCO₂, VE/VCO₂ e PetCO₂ apresentaram diferença estatística ($p \leq 0,001$). Ao considerar os diferentes grupos por idade

acima e abaixo de 12 anos, a FCar, VE, VCO₂ e PetCO₂ apresentaram diferença estatística (p≤0,001) sendo que o VE/VCO₂ somente não apresentou no repouso (momento 1).

Tabela 12. Associação das variáveis estudadas entre os pacientes com fibrose cística e indivíduos controles, nos diferentes momentos da capnografia fixando os grupos gênero e idade dos pacientes e controles como fator de risco.

Grupo analisado	Variável	Grupos			
		Pacientes com FC		Controles saudáveis	
Sem considerar variáveis secundários	FR	0,001		0,025	
	FC	≤0,001		≤0,001	
	SpO ₂	≤0,001		≤0,001	
	VE	≤0,001		≤0,001	
	VCO ₂	≤0,001		≤0,001	
	VE/VCO ₂	≤0,001		≤0,001	
	PETCO ₂	≤0,001		≤0,001	
	VD/VT	≤0,001		≤0,001	
Considerando gênero dos pacientes		FC/Masc	FC/Fem	Controle/Masc	Controle/Fem
	FR	0,076	0,056	0,194	0,144
	FC	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	SpO ₂	0,100	0,003	≤0,001	0,052
	VE	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	VCO ₂	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	VE/VCO ₂	0,002	0,007	≤0,001	≤0,001
	PETCO ₂	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
VD/VT	0,016	0,009	0,045	≤0,001	
Considerando idade dos pacientes		FC/<12 anos	FC/≥ 12 anos	Controle/<12 anos	Controle/≥ 12 anos
	FR	≤0,001	0,178	0,001	0,993
	FC	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	SpO ₂	0,201	0,002	0,001	0,001
	VE	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	VCO ₂	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	VE/VCO ₂	0,113	≤0,001	≤0,001	≤0,001
	PETCO ₂	0,011	≤0,001	≤0,001	≤0,001
VD/VT	0,166	≤0,001	0,036	≤0,001	

FR = frequência respiratória; FC = frequência cardíaca; SpO₂ = saturação de oxigênio transcutânea; VE = volume expiratório; VCO₂ = fração de CO₂ expirada; PETCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado ao final da expiração completa; VDVT = razão entre o espaço morto e o volume corrente. Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,05/4 = 0,125 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Os valores de positivos estão em negrito. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Ao realizar a associação da FR e de valores espirométricos comparando os pacientes com FC e controles sem considerar o sexo e a idade do paciente observou-se que somente no momento 4 (2 últimos minutos do teste) apresentou diferença estatística entre os grupos e os valores de CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF foram maiores no GC (95,78 ±11,56;

91,94±16,96; 98,23±8,95) em relação ao GFC (78,61±20,68; 68,98±22,45; 85,66±11,56)

(Tabela 13).

Tabela 13. Associação da frequência respiratória e de valores da espirometria comparando os pacientes com fibrose cística e controles sem considerar o sexo e a idade do paciente.

Variável	Momento	Grupo	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo de confiança de 95%		Mínimo	Máximo	p-value
							Limite inferior	Limite superior			
FR	4	FC	64	27,57	9,46	22	25,21	29,94	13,00	52,00	0,002
		Controles	64	22,62	6,24	20,50	21,06	24,18	8,00	40,00	
		Total	128	25,10	8,36		23,63	26,56	8,00	52,00	
CVF ₁ (%)		FC	64	78,61	20,68	80,50	73,44	83,78	32,00	121,00	≤0,001
		Controles	64	95,78	11,56	93,00	92,89	98,67	69,00	130,00	
		Total	128	87,19	18,78		83,91	90,48	32,00	130,00	
VEF ₁ (%)	1	FC	64	68,98	22,45	65,50	63,38	74,59	19,00	117,00	≤0,001
		Controles	64	91,94	16,96	90,00	87,70	96,17	4,10	125,00	
		Total	128	80,46	22,92		76,45	84,47	4,10	125,00	
VEF ₁ /CVF		FC	64	85,66	11,56	0,34	82,77	88,54	52,00	107,00	≤0,001
		Controles	64	98,23	8,95	0,31	95,99	100,47	74,00	125,00	
		Total	128	91,94	12,08		89,83	94,06	52,00	125,00	

FR = frequência respiratória; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo. Momentos analisados: (1) basal – repouso; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,05, exceto para a variável FR analisadas nos diferentes momentos, sendo neste caso, utilizado o valor de $\alpha < 0,01$ (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Os valores de positivos estão em negrito. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wall.

Os valores completos da prova de CapV de acordo com o momento de análise e comparação entre os GFC e GC está presente na **Tabela 14**, observando que todas as variáveis quando analisadas entre os grupos em todos os momentos apresentaram diferença estatística.

Tabela 14. Variáveis da capnografia volumétrica considerando os grupos (GC e GFC). Momentos analisados por grupos

Variáveis da CapV	Grupos*	Dados	Momento					p-value [#]
			1	2	3	4	5	
FCar (bpm)	GFC	Media ± DP	90.33 ± 15.88	106.35 ± 15.17	110.16 ± 14.66	113.34 ± 14.91	94.32 ± 14.59	0.001
		Mediana	87	103.5	108	112	93	
	GC	Median ± DP	89.35 ± 12.13	103.78 ± 11.07	107.64 ± 14.79	110.92 ± 11.73	97.50 ± 12.49	0.025
		Median	89	101	108	108.5	98	
		p-value	0.819	0.819	0.635	0.250	0.066	
FR (rpm)	GFC	Media ± DP	21.83 ± 5.36	26.30 ± 8.79	26.71 ± 9.60	27.57 ± 9.46	24.11 ± 13.34	≤ 0.001
		Mediana	22	25	24	27.5	22	
	GC	Media ± DP	20.63 ± 5.79	21.57 ± 5.94	22.80 ± 6.21	22.62 ± 6.24	20.09 ± 5.49	≤ 0.001
		Mediana	20.50	22	23	23	20	
		p-value	0.301	0.018	0.049	0.002	0.038	
SpO ₂ (%)	GFC	Media ± DP	95.79 ± 3.46	94.81 ± 3.11	95.30 ± 2.26	94.92 ± 2.59	96.44 ± 1.79	≤ 0.001
		Mediana	97	96	96	95	97	
	GC	Media ± DP	96.80 ± 2.83	96.57 ± 1.23	96.75 ± 0.70	96.09 ± 2.00	96.52 ± 1.92	≤ 0.001
		Mediana	97	97	97	97	97	
		p-value	≤ 0.001	≤ 0.001	0.002	0.014	0.998	
VE (L/min)	GFC	Media ± DP	7.23 ± 1.94	10.90 ± 2.19	12.27 ± 2.82	13.53 ± 3.63	8.43 ± 2.46	≤ 0.001
		Mediana	7.05	10.78	11.36	12.53	7.84	
	GC	Media ± DP	7.60 ± 2.26	10.78 ± 2.60	12.60 ± 3.63	13.38 ± 3.92	9.25 ± 3.60	≤ 0.001
		Mediana	7.58	10.94	12.82	13.28	9.33	
		p-value	0.317	0.432	0.199	0.782	0.035	
VCO ₂ (mL/min)	GFC	Media ± DP	169.16 ± 57.26	281.57 ± 93.76	341.67 ± 120.66	384.37 ± 155.51	220.43 ± 88.31	≤ 0.001
		Mediana	156.49	261.09	338.60	363.62	201.26	
	GC	Media ± DP	196.99 ± 59.52	322.24 ± 93.34	405.42 ± 141.58	451.00 ± 162.43	290.91 ± 128.54	≤ 0.001
		Mediana	185.95	317.25	399.94	441.69	299.15	
		p-value	0.03	0.005	0.001	0.002	≤ 0.001	
Ve/VCO ₂	GFC	Media ± DP	43.98 ± 7.53	41.42 ± 9.94	38.47 ± 9.20	37.85 ± 8.68	40.81 ± 7.81	≤ 0.001
		Mediana	43	39.50	36	36	39.27	
	GC	Media ± DP	39.31 ± 6.91	34.78 ± 5.83	32.36 ± 4.67	30.75 ± 4.35	34.40 ± 8.48	≤ 0.001
		Mediana	37.50	34	32	30.50	32	
		p-value	≤ 0.001	≤ 0.001	≤ 0.001	≤ 0.001	≤ 0.001	
PETCO ₂ (mmHg)	GFC	Media ± DP	35.82 ± 16.03	37.60 ± 5.37	38.76 ± 5.06	39.52 ± 4.83	34.61 ± 3.45	≤ 0.001
		Mediana	34.14	38	38.82	39.95	34.88	
	GC	Media ± DP	36.07 ± 4.03	41.01 ± 3.63	42.12 ± 3.90	42.58 ± 4.28	37.13 ± 3.83	≤ 0.001
		Mediana	37.25	41.84	42.53	42.30	37.13	
		p-value	0.002	≤ 0.001	≤ 0.001	≤ 0.001	≤ 0.001	
VD/VT	GFC	Media ± DP	0.26 ± 0.13	0.21 ± 0.06	0.19 ± 0.06	0.19 ± 0.06	0.22 ± 0.06	≤ 0.001
		Mediana	0.24	0.21	0.19	0.18	0.22	
	GC	Media ± DP	0.25 ± 0.06	0.21 ± 0.05	0.20 ± 0.05	0.19 ± 0.06	0.22 ± 0.05	≤ 0.001
		Mediana	0.25	0.20	0.19	0.18	0.21	
		p-value	0.424	0.918	0.484	0.905	0.989	

SpO₂ = saturação de oxigênio transcutânea; bpm= batimentos por minuto; rpm= respirações por minuto; VE = volume expiratório; VCO₂ = fração de CO₂ expirada; PETCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado ao final da expiração completa; L/min: litros por minuto; mL/min= mililitros por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; VDVT = razão entre o espaço morto e o volume corrente; FR= frequência respiratória; FC= frequência cardíaca; VEF₁/CVF= Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada. Dados estão descritos como: média ± desvio padrão; mediana. * A diferença entre os grupos foi calculada pelo teste de Mann-Whitney. [#] A diferença entre os momentos foi calculado pelo teste de Kruskal-Wallis. Para todas análises o valor de $\alpha = 0,05$ foi considerado. Valores com associação positiva estão em negrito

5.4- Espirometria

5.4.1-Em relação a gênero e idade

Os valores espirométricos foram estatisticamente diferentes para os gêneros e quando os pacientes foram divididos em maiores e menores de 12 anos de idade $p < 0,001$ (Figuras 10, 11, 12, 13, 14 e 15).

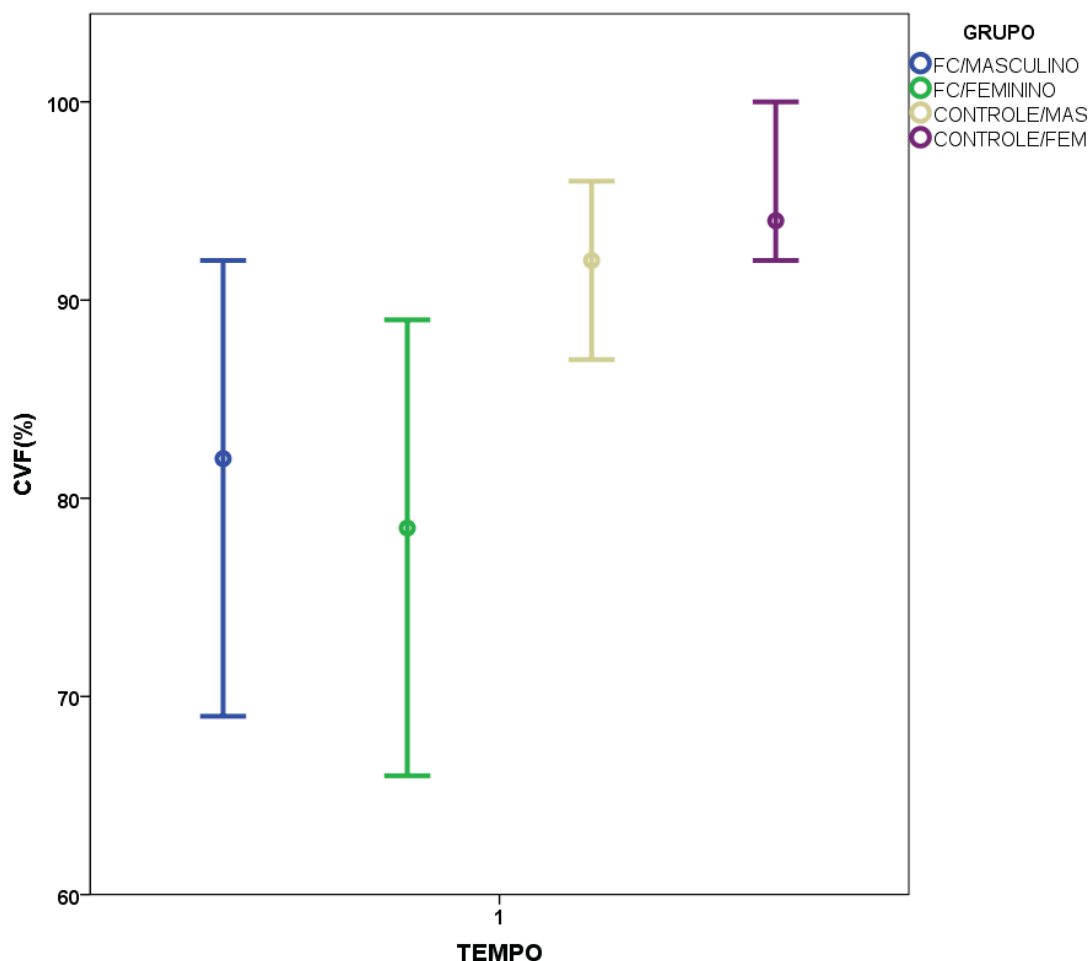


Figura 10: Gráfico da Associação da capacidade vital forçada (CVF) entre GFC e GC, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença, sendo que, os pacientes apresentaram menores valores em relação ao GC. Valor de $p \leq 0,001$. Foi apenas analisado o momento (1) basal – repouso. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

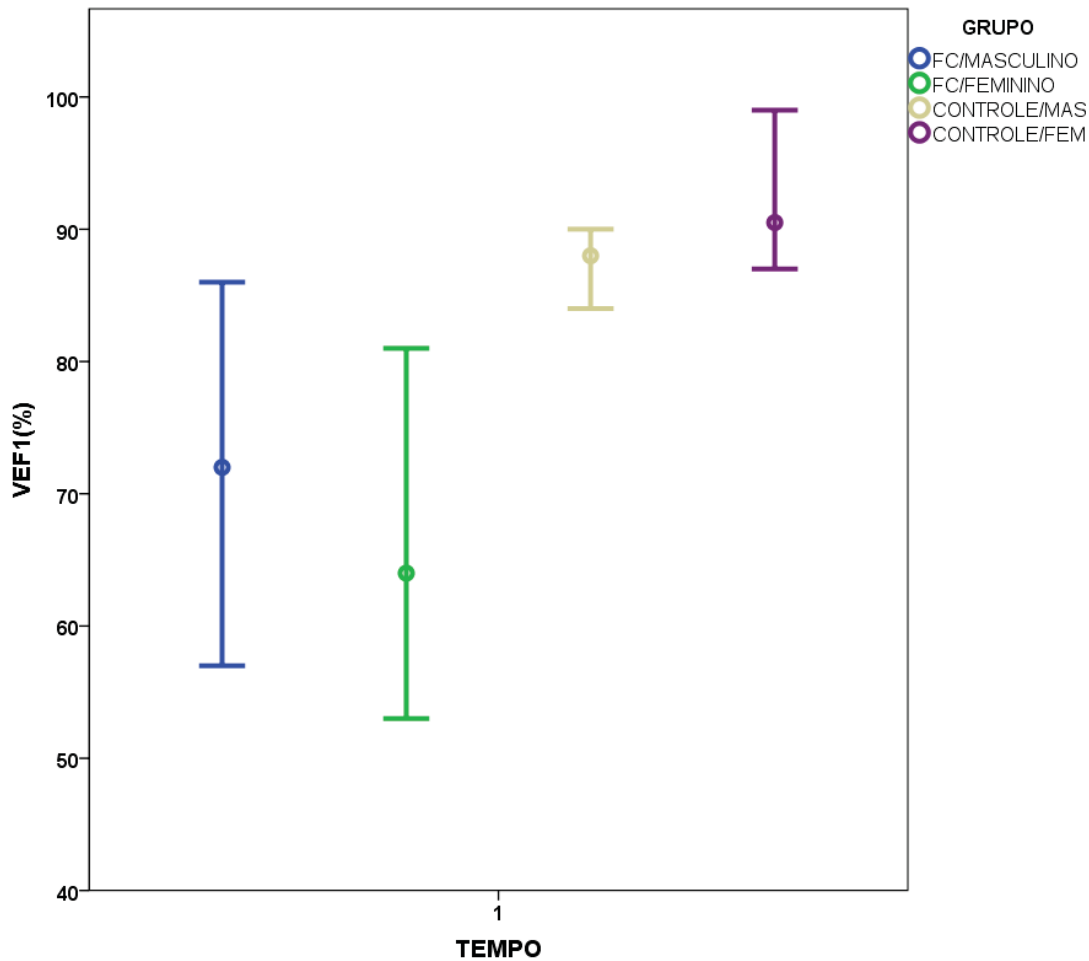


Figura 11: Gráfico da associação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) entre GFC e GC, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença, sendo que, os pacientes apresentaram menores valores em relação aos grupos controles. Valor de $p \leq 0,001$. Foi apenas analisado o momento (1) basal – repouso. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

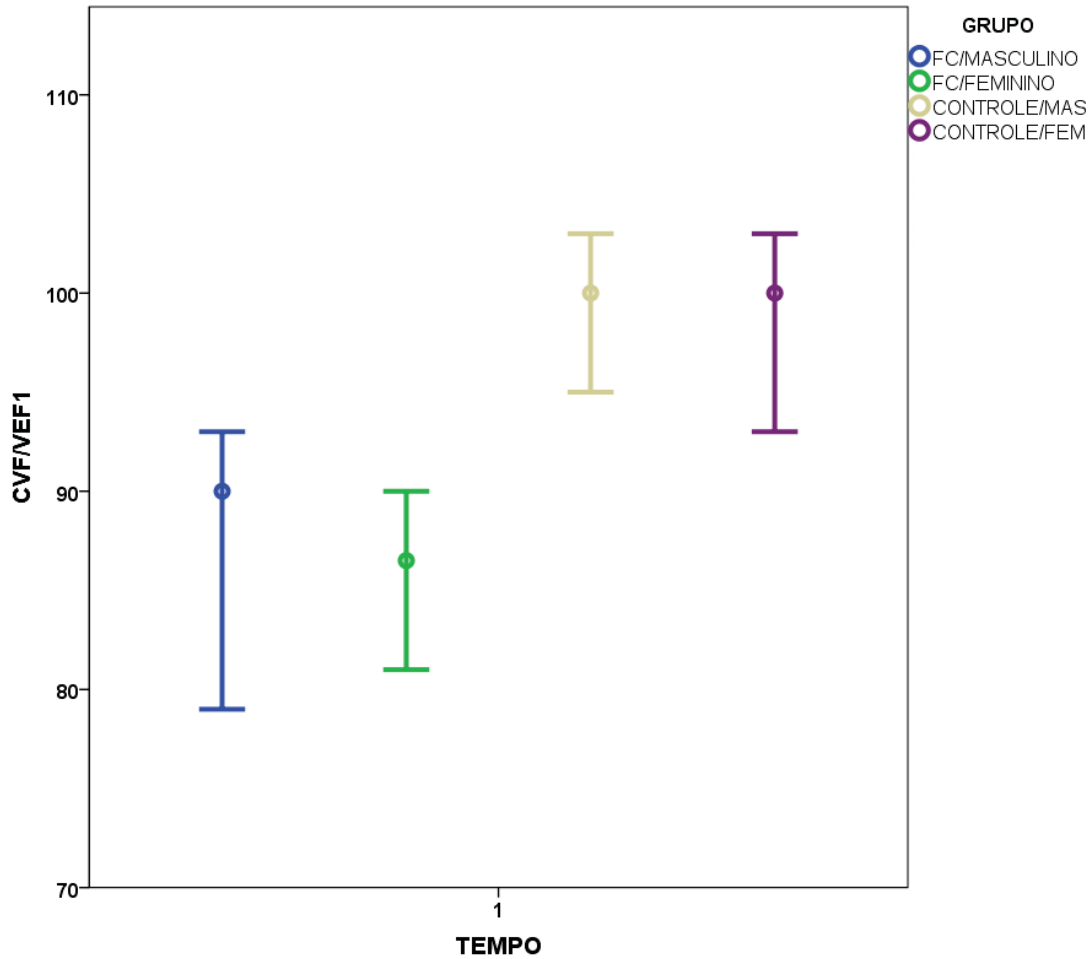


Figura 12: Gráfico da associação da razão VEF_1/CVF entre GFC e GC, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença, sendo que, os pacientes apresentaram menores valores em relação aos grupos controles. Valor de $p \leq 0,001$. Foi apenas analisado o momento (1) basal – repouso. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

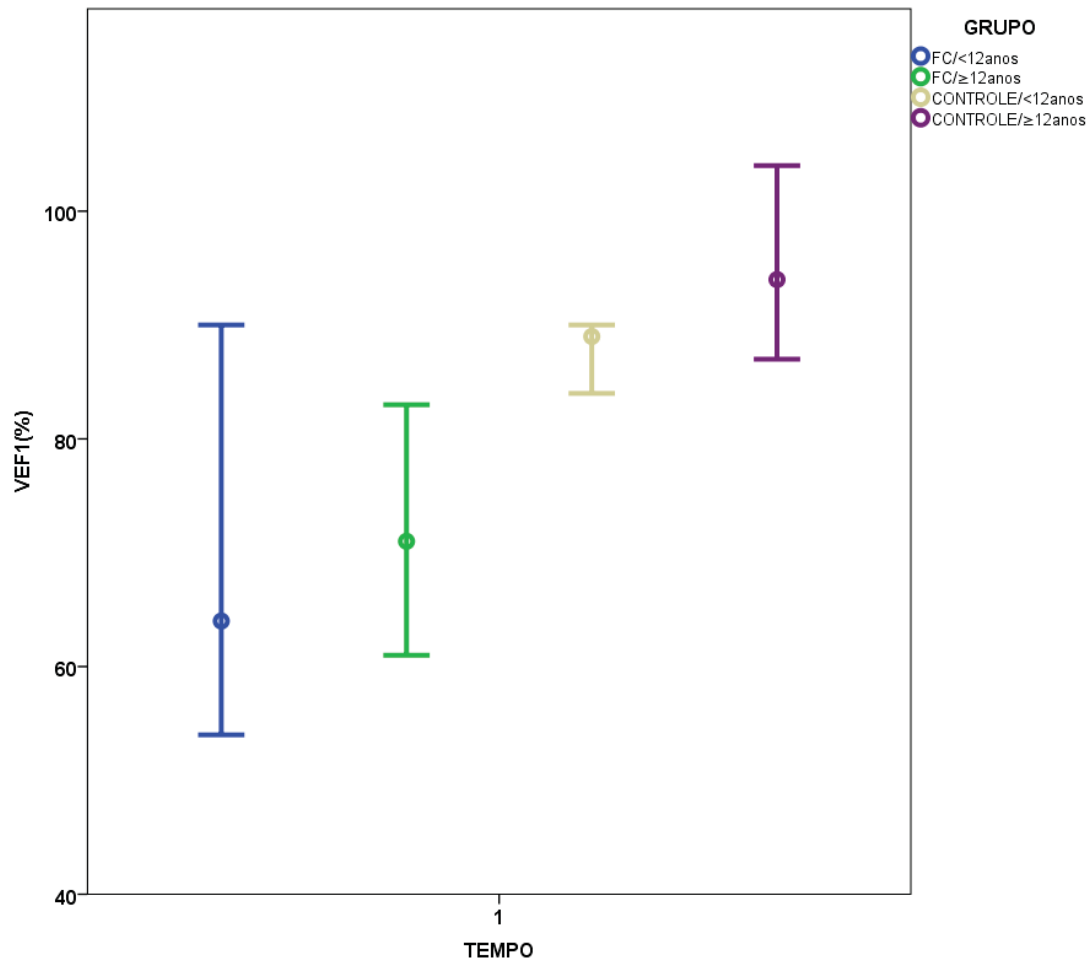


Figura 13: Associação do VEF₁(%) entre GFC e GC, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/>=12 anos = 27; FC/>=12 anos e Controle/<12 anos = 37], por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença sendo: FC/<12 anos e FC/>=12anos ≠ grupos controles (p≤0,001). Foi apenas analisado o momento (1) basal – repouso. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

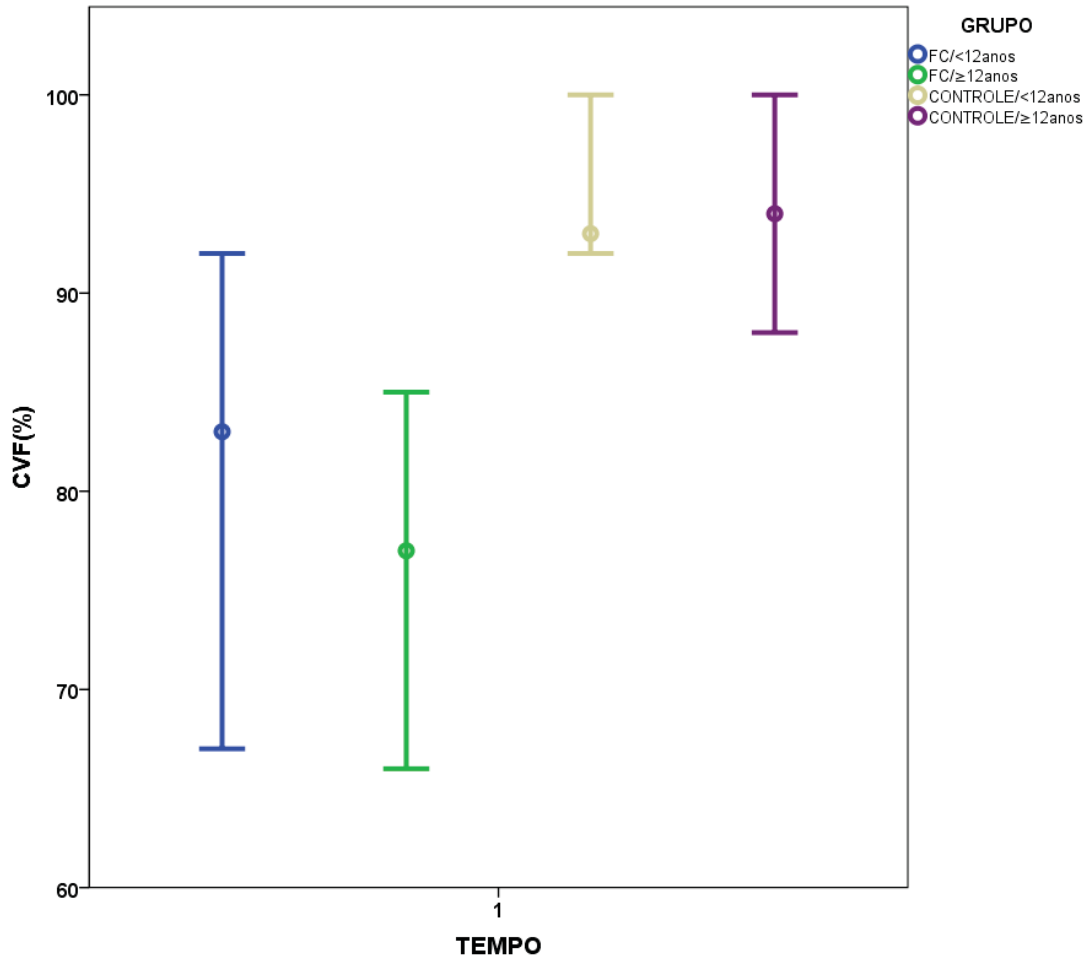


Figura 14: Associação do CVF(%) entre GFC e GC, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/>=12 anos = 27; FC/>=12 anos e Controle/<12 anos = 37], por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença sendo: FC/<12 anos e FC/>=12anos \neq grupos controles ($p \leq 0,001$). Foi apenas analisado o momento (1) basal – repouso. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

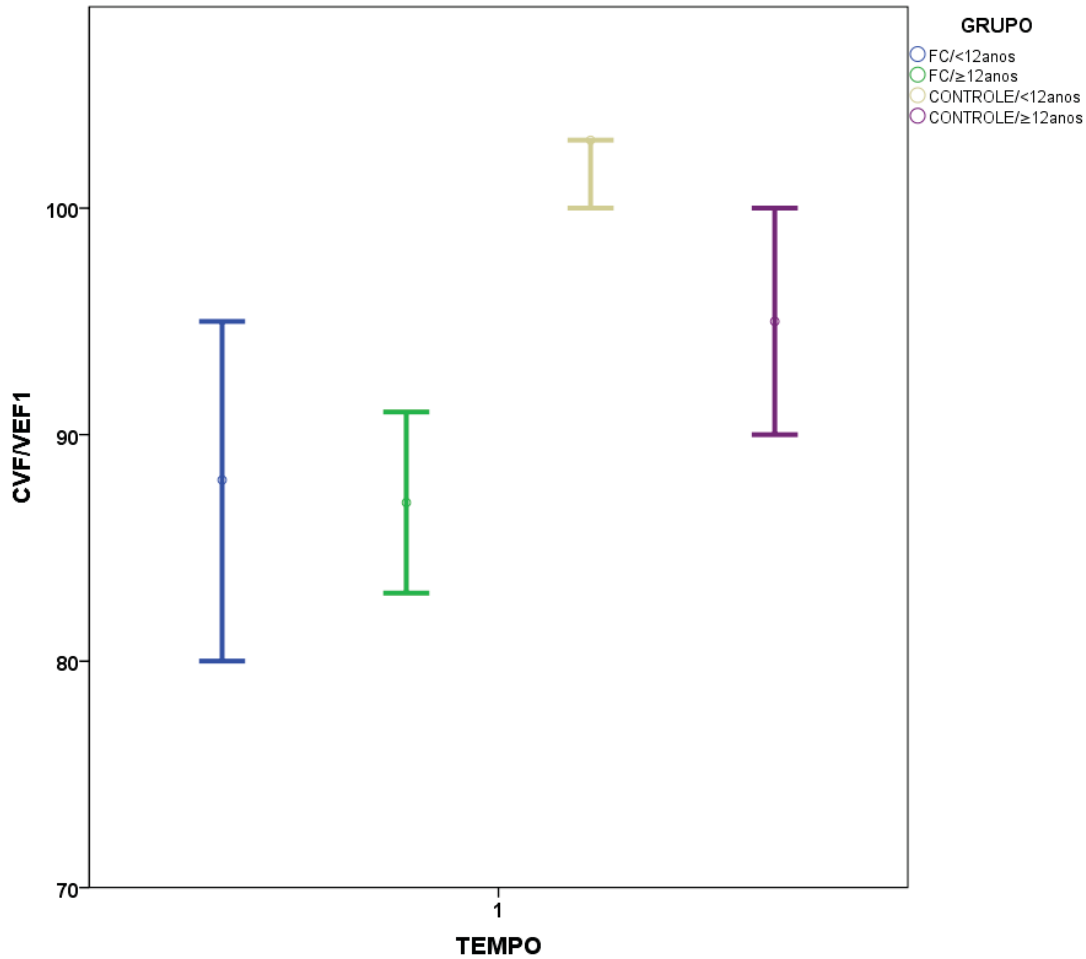
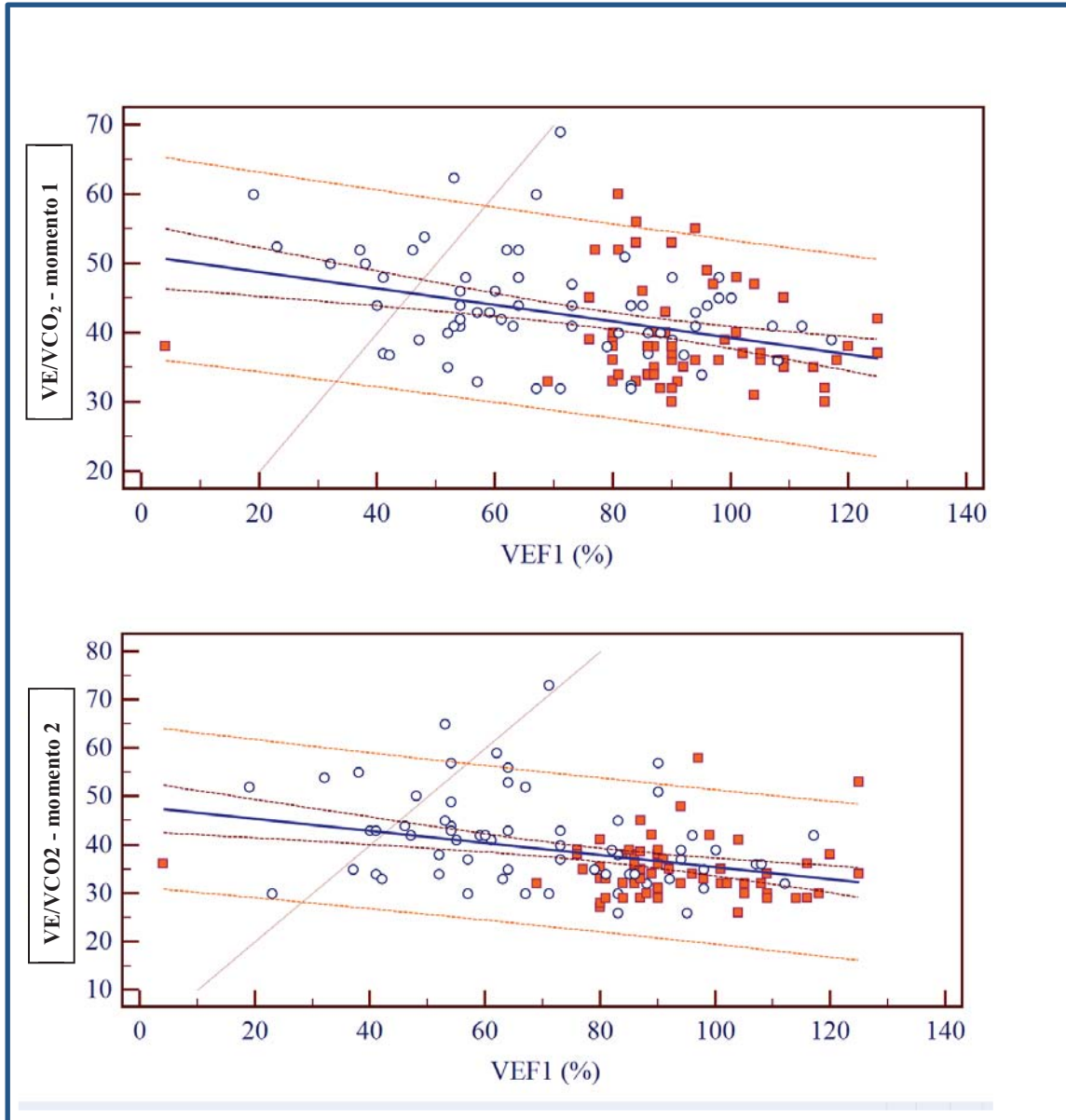


Figura 15: Gráfico da associação da razão VEF_1/CVF entre GFC e GC, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/≥12 anos = 27; FC/≥12 anos e Controle/<12 anos = 37]. Houve diferença sendo: FC/<12 anos e FC/≥12anos ≠ grupos controles, e grupos de controles diferentes entre si ($p \leq 0,001$). Foi apenas analisado o momento (1) basal – repouso. Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

5.4.2-Espirometria e índices obtidos pela capnografia

A distribuição dos valores de VEF_1 , com o índice VE/VCO_2 mostrou correlação inversa em todos os momentos tanto os GFC quanto para o GC (Figura 16).



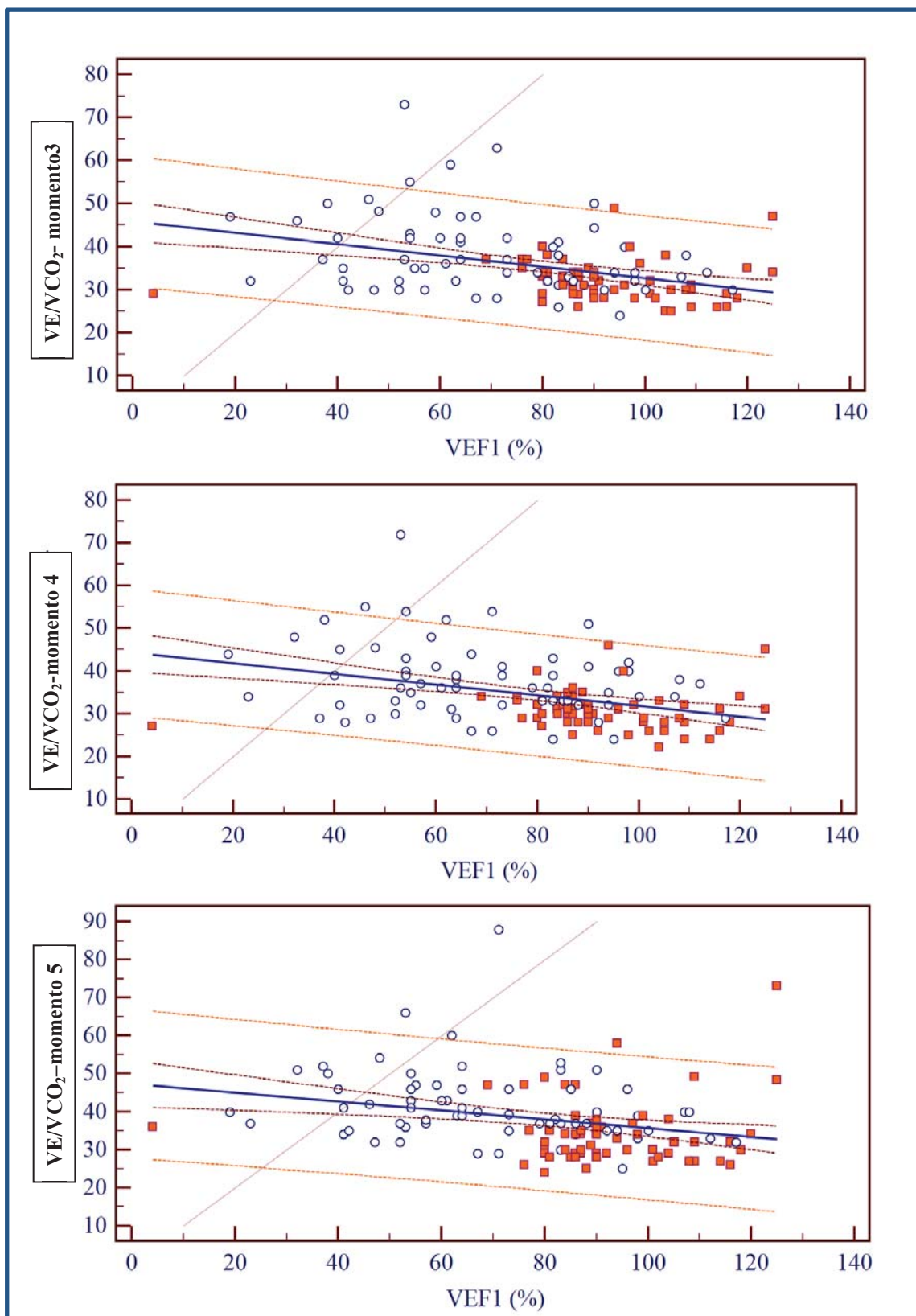


Figura 16: Distribuição da relação VE/VCO_2 em relação ao VEF_1 (%).

Para cada momento foi gerada uma equação de regressão linear:

Momento 1. $y = 51,1618 - 0,1182x$ $p < 0,0001$ – F-ratio= 18,6895

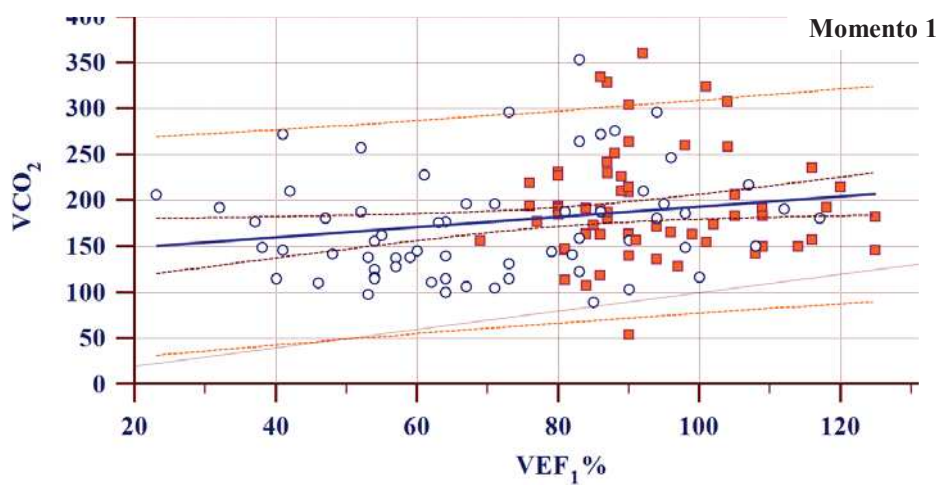
Momento 2. $y = 47,9774 - 0,1253x$ $p = 0,0001$ – F-ratio= 16,2774

Momento 3. $y = 45,8978 - 0,1317x$ $p < 0,0001$ – F-ratio= 21,8020

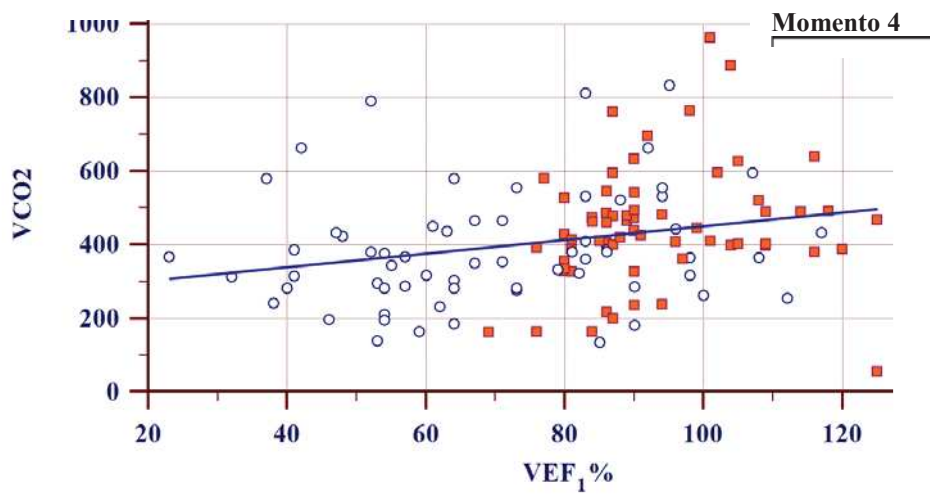
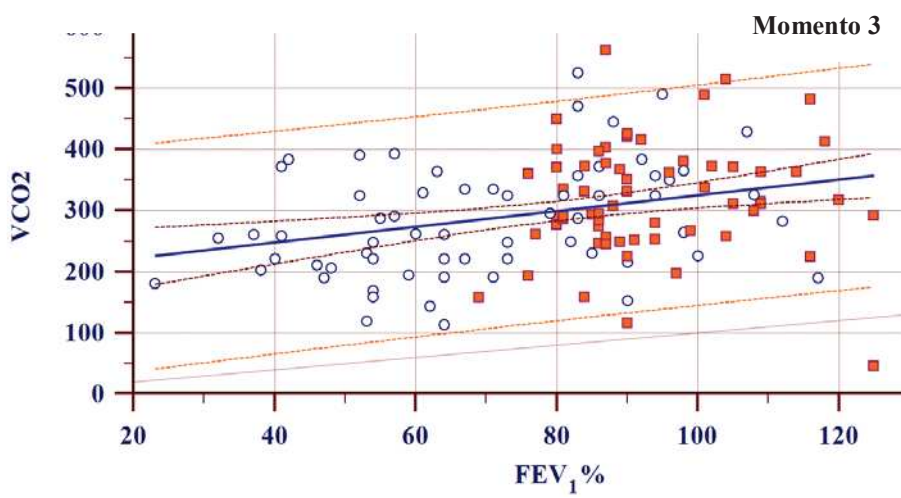
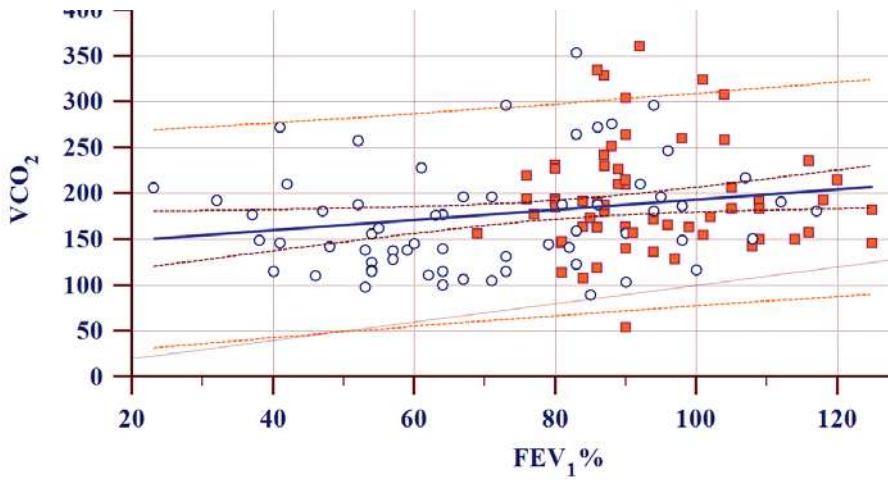
Momento 4. $y = 44,3875 - 0,1254x$ $p < 0,0001$ – F-ratio= 20,3230

Momento 5. $y = 47,4272 - 0,1175x$ $p = 0,0017$ – F-ratio= 10,3399

A distribuição dos valores de VEF_1 , com o VCO_2 mostrou correlação direta em todos os momentos, sendo diretamente proporcional as duas variáveis (**Figura 17**).



Momento 2



Momento 5

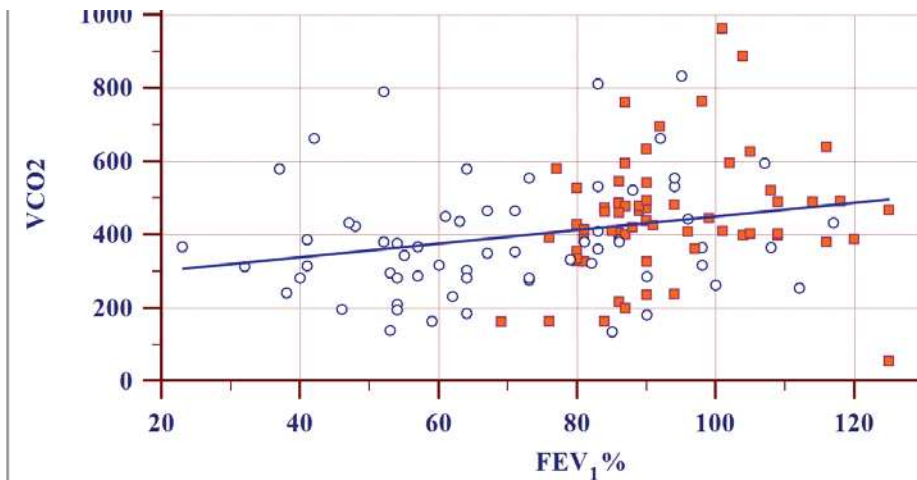


Figura 17: Distribuição do VCO₂ em relação ao VEF₁(%)

Para momento foi gerada uma equação de regressão linear:

Momento 1: $p=0,0238$ $y=137.9920+0,5562x$

Momento 2: $p=0,0009$ $y=196.4729+1,2903x$

Momento 3: $p=0,0016$ $y=230.2464+1.7407x$

Momento 4: $p=0,0058$ $y=265.3082+1.8548x$

Momento 5: $p=0,008$ $y=129.7403+1,4701x$

5.5-Variáveis Cardiorrespiratórias e Associações com Gênero e Idade

As **Figuras 18 (A, B)** apresentam o gráfico por intervalo de confiança mediante mediana da FR entre os grupos com FC e GC e entre grupos de idade respectivamente. As **Figuras 19 (A, B e C)** e **20 (A, B e C)** apresentam o gráfico por intervalo de confiança mediante mediana da FCar e SPO₂ entre o GFC e GC, entre os gêneros e grupos de idade respectivamente.

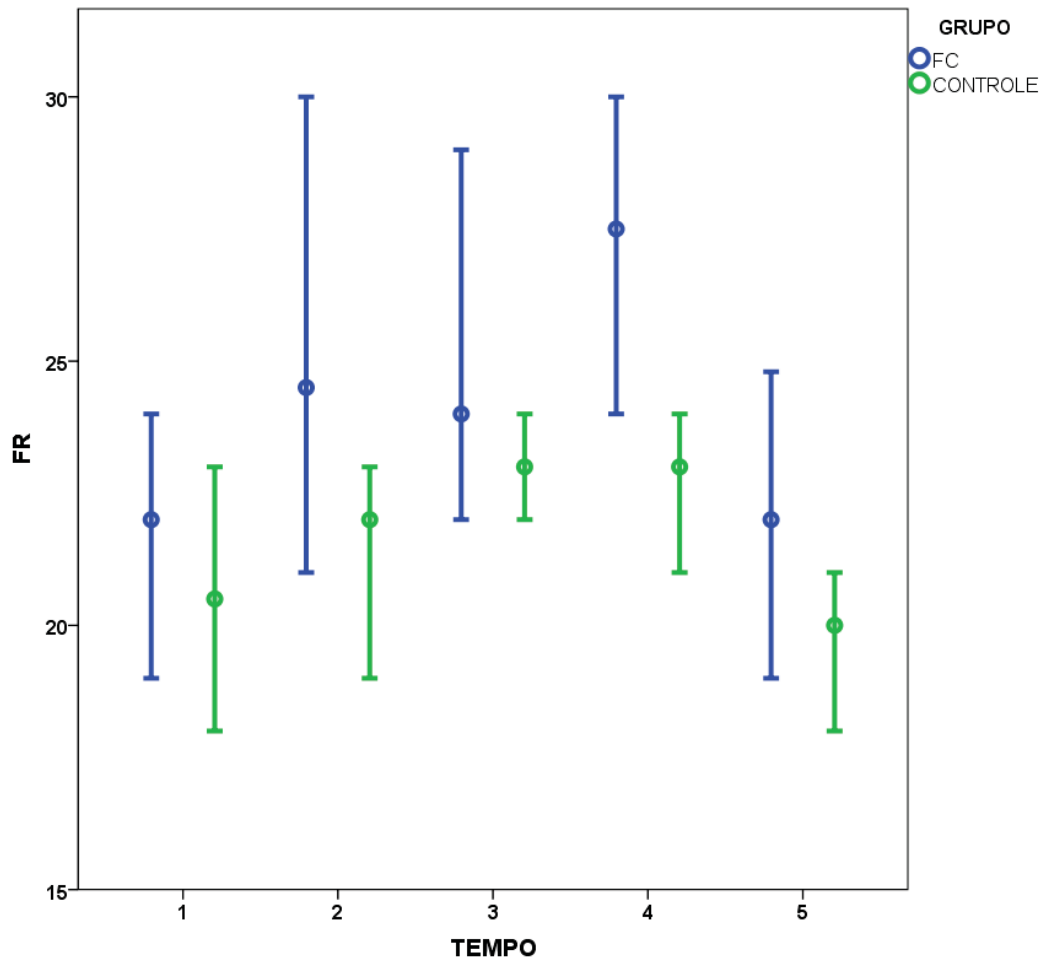


Figura 18A-Gráfico da Associação da frequência respiratória (FR) entre pacientes com fibrose cística (n= 64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os diferentes tempos analisados. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momentos 3 e 4 diferem de 5; momento 5 difere de 3 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

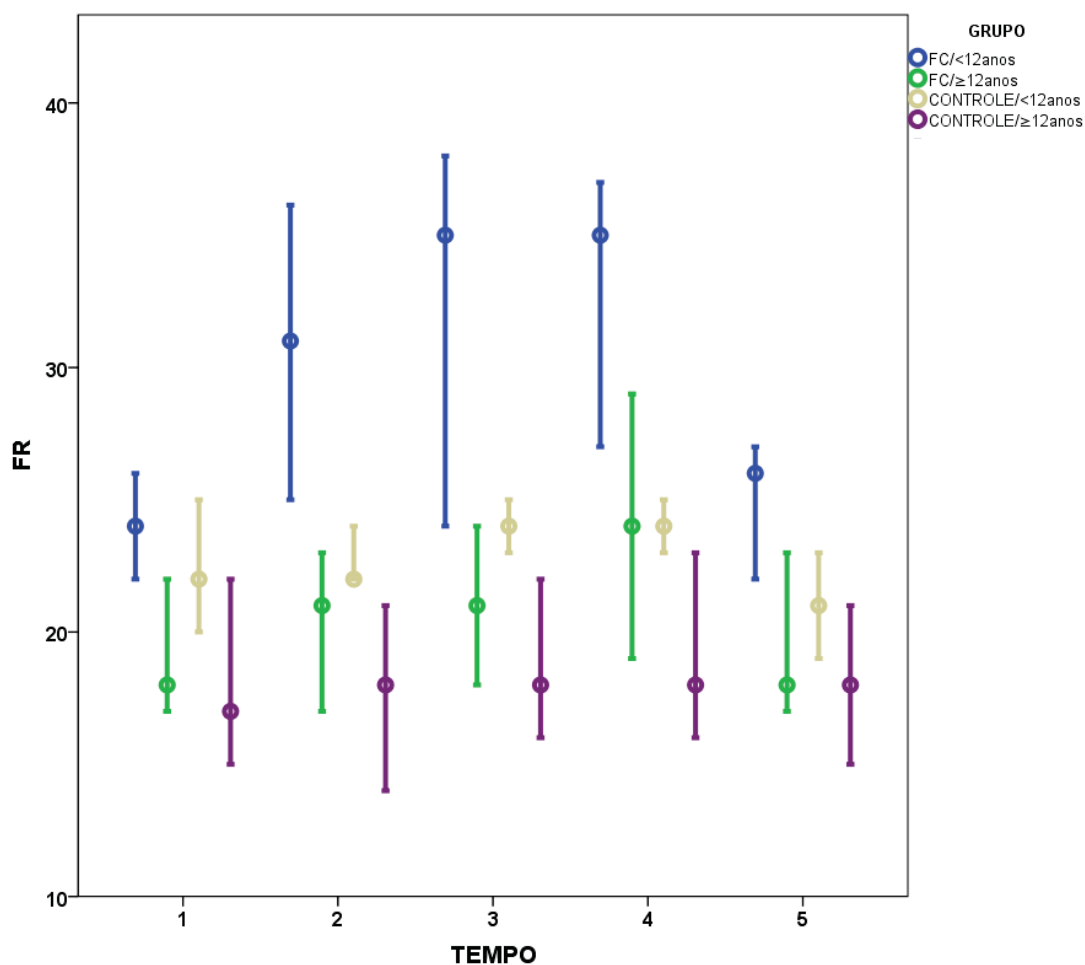


Figura 18B: Associação da frequência respiratória (FR) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/>=12 anos = 27; FC/>=12 anos e Controle/<12 anos = 37],] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença para todos os momentos, sendo: (1) FC/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12anos; FC/>=12anos \neq FC/<12 anos; Controle/<12 anos \neq Controle/>=12anos; Controle/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p=0,001$); (2)

FC/<12 anos \neq demais grupos; FC/ \geq 12anos \neq FC/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/ \geq 12anos; Controle/ \geq 12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p \leq 0,001$); (3) FC/<12 anos \neq demais grupos; FC/ \geq 12 anos \neq demais grupos; Controle/<12 anos \neq demais grupos; Controle/ \geq 12 anos \neq demais grupos ($p \leq 0,001$); (4) FC/<12 anos \neq demais grupos; FC/ \geq 12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/ \geq 12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/ \geq 12 anos; Controle/ \geq 12 anos \neq demais grupos ($p \leq 0,001$); (5) FC/<12 anos \neq demais grupos; FC/ \geq 12 anos \neq FC/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/ \geq 12; Controle/ \geq 12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12anos ($p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) momento 1 difere 2, 3 e 4; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Idade \geq 12 anos) ($p = 0,178$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 3 e 4; momento 2 difere de 5; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Idade \geq 12 anos) ($p = 0,993$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

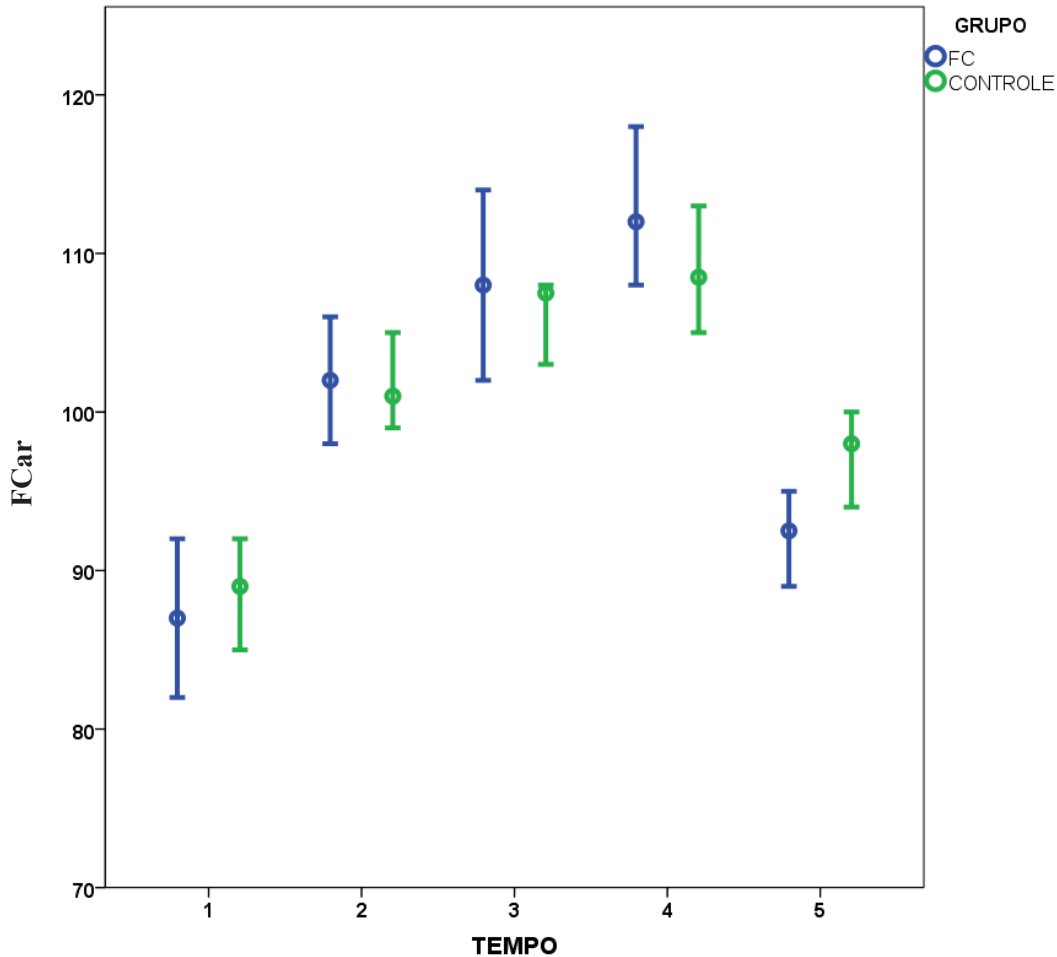


Figura 19A- Gráfico da Associação da frequência cardíaca (FCar) entre pacientes com fibrose cística (n= 64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os diferentes tempos analisados. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

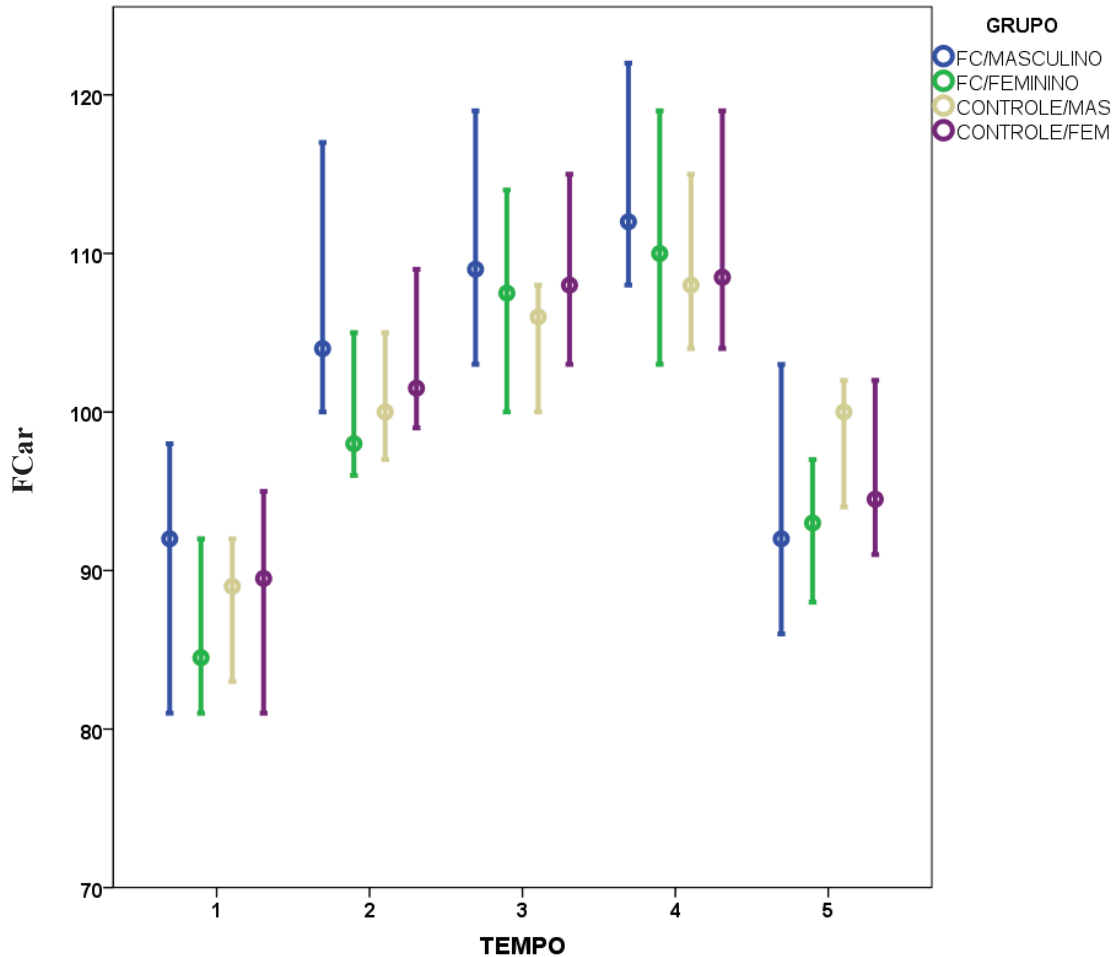


Figura 19B: Gráfico da Associação da frequência cardíaca (FCar) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os momentos analisados. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Masculino) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Feminino) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momentos 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1 e 4; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1, 5; momento 4 difere 1, 2 e 5; momento 5 difere 1 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

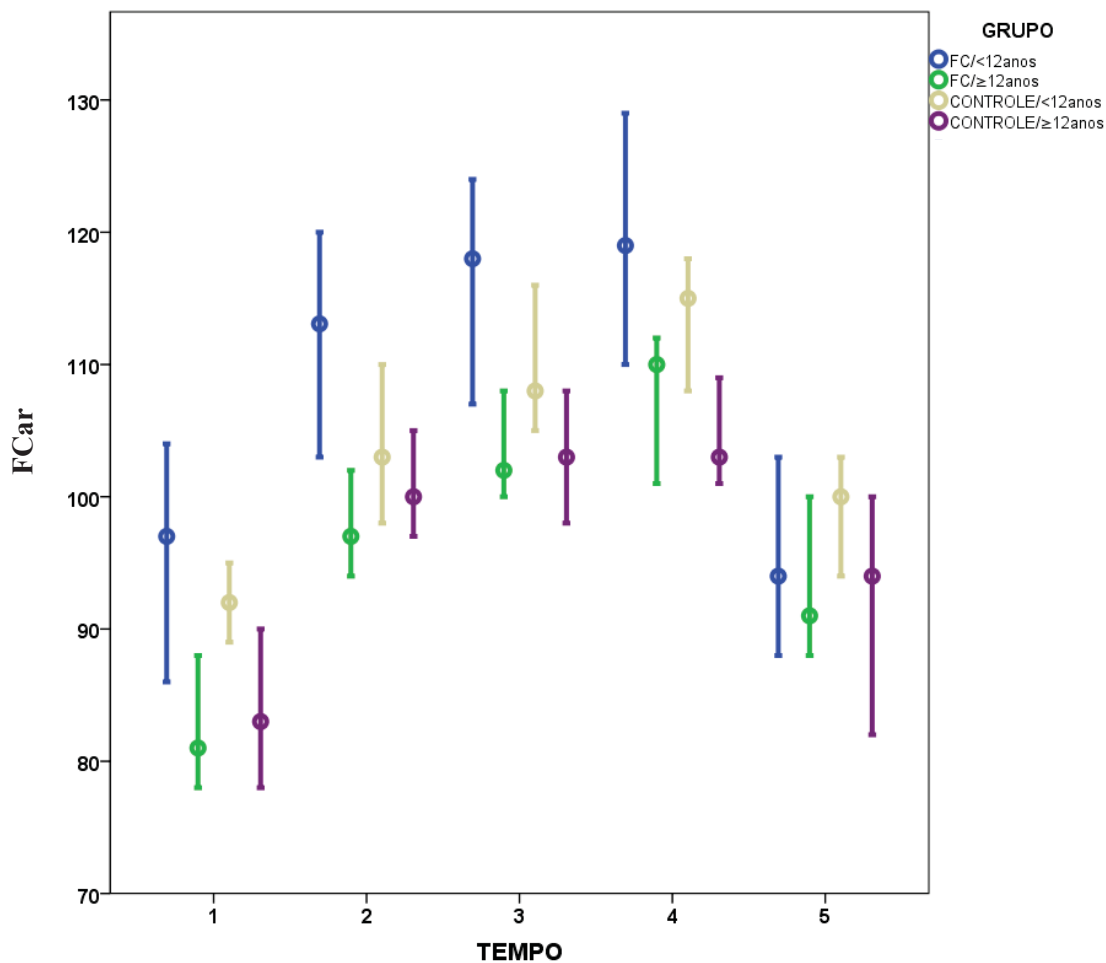


Figura 19C: Associação da frequência cardíaca (FCar) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/>=12 anos = 27; FC/>=12 anos e Controle/<12 anos = 37],] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para o momento 5. Para os demais momentos foi observada diferença, sendo: (1) FC/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12anos; FC/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12anos; Controle/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p \leq 0,001$); (2) FC/<12 anos \neq demais grupos; FC/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12anos; Controle/<12 anos \neq FC/<12 anos e FC/>=12anos; Controle/>=12anos \neq FC/<12 anos ($p \leq 0,001$); (3 e 4) FC/<12 anos \neq FC/>=12 anos e Controle/>=12 anos; FC/>=12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/>=12 anos e Controle/>=12 anos; Controle/>=12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados

como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis

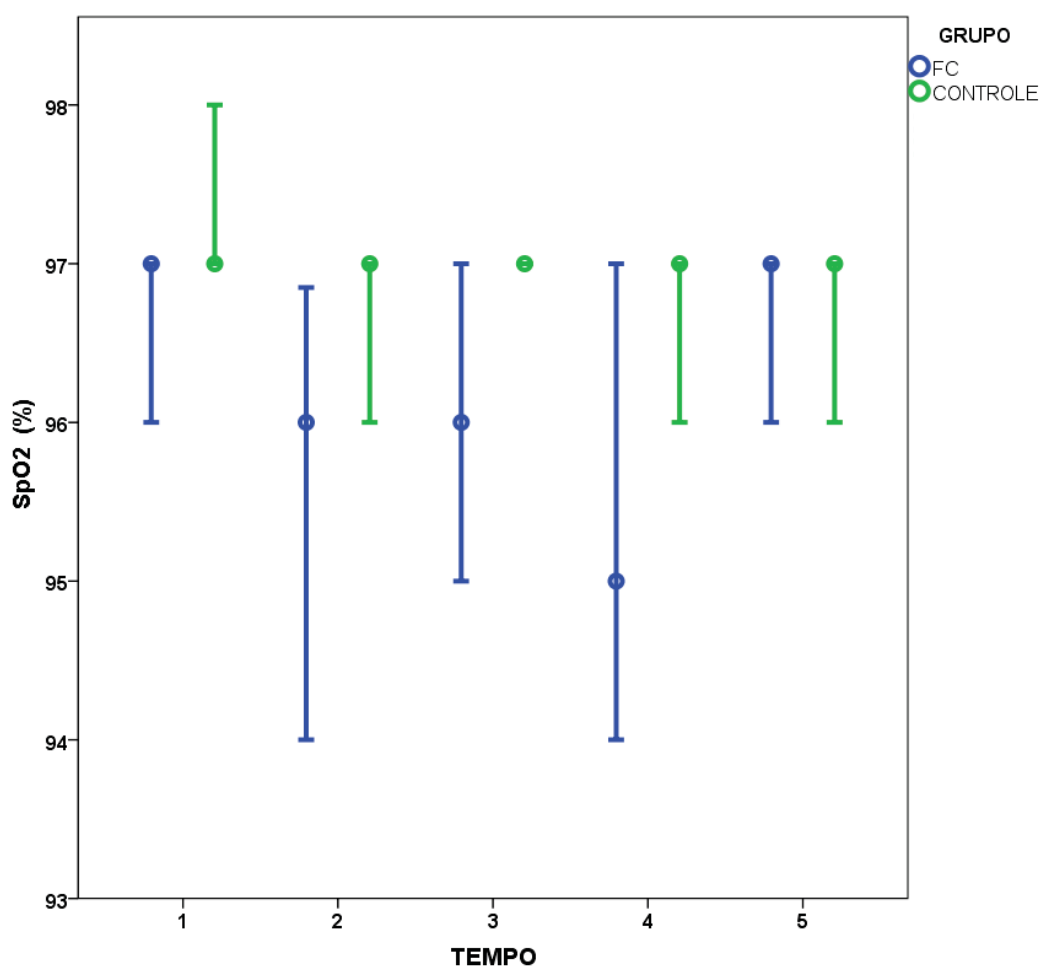


Figura 20A- Gráfico da Associação da saturação de oxigênio transcutâneo (SpO₂) entre pacientes com fibrose cística (n= 64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os tempos 4 e 5. Para os demais períodos houve maiores valores para o grupo de controles

(Momentos - tempo 1 e 2: $p \leq 0,001$; tempo 3: $p = 0,002$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2 e 4; momento 2 difere de 1 e 5; momento 3 difere de 5; momento 4 difere de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2 a 5 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

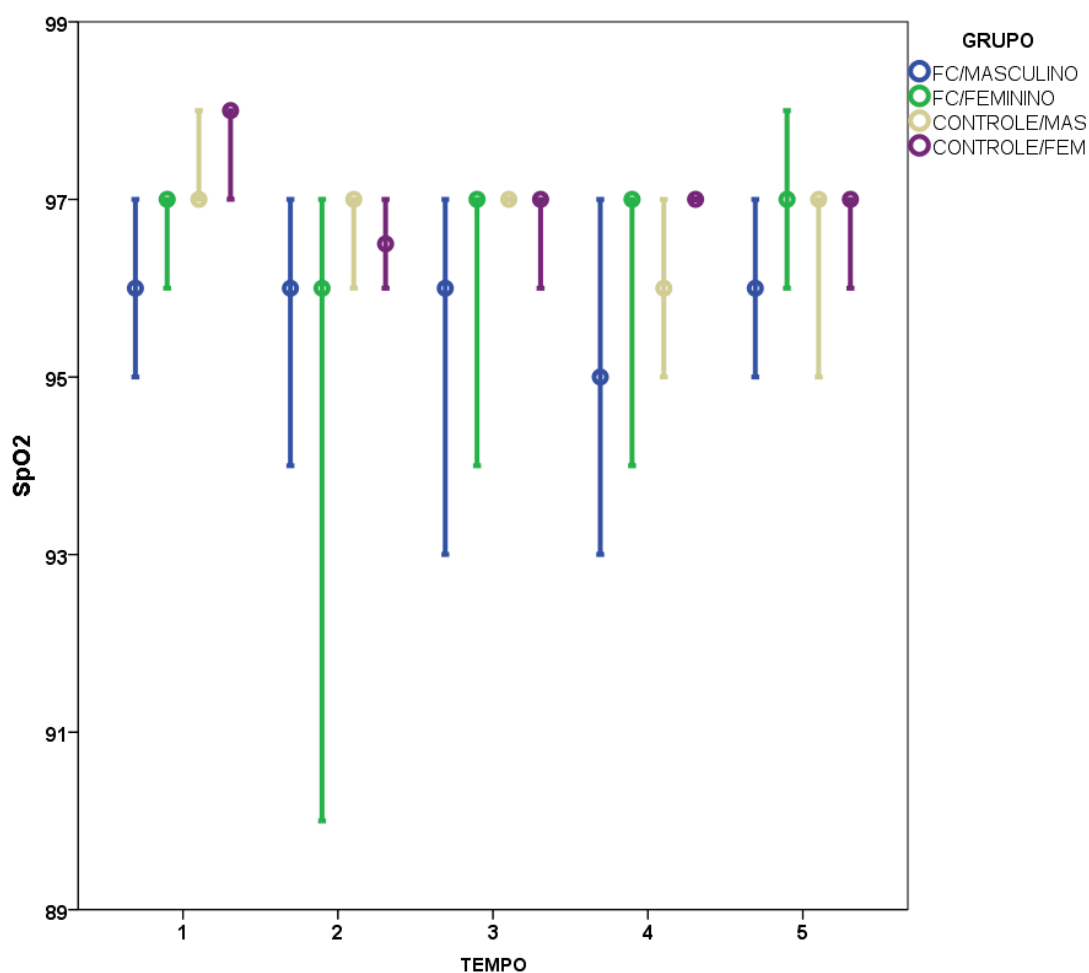


Figura 20B: Gráfico da Associação da saturação de oxigênio transcutânea (SpO₂) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34],] por intervalo de

confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para o tempo 5 por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Nos demais momentos houve diferença, sendo: (1 e 2) FC/Masculino e FC/Feminino \neq ambos os controles ($p=0,003$ em ambos os casos); (3) FC/Masculino \neq ambos os controles ($p=0,004$); (4) Controle/feminino \neq dos demais grupos ($p=0,005$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Masculino) ($p=0,10$); (FC/Feminino) momento 1 difere de 2; momento 2 difere de 1 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p=0,003$); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 2 a 5; momentos 2 e 3 diferem de 1 e 4; momento 4 difere de 1, 2 e 3; momento 5 difere de 1 ($p=0,004$); (Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 e 3; momentos 2 e 3 diferem de 1 ($p=0,052$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

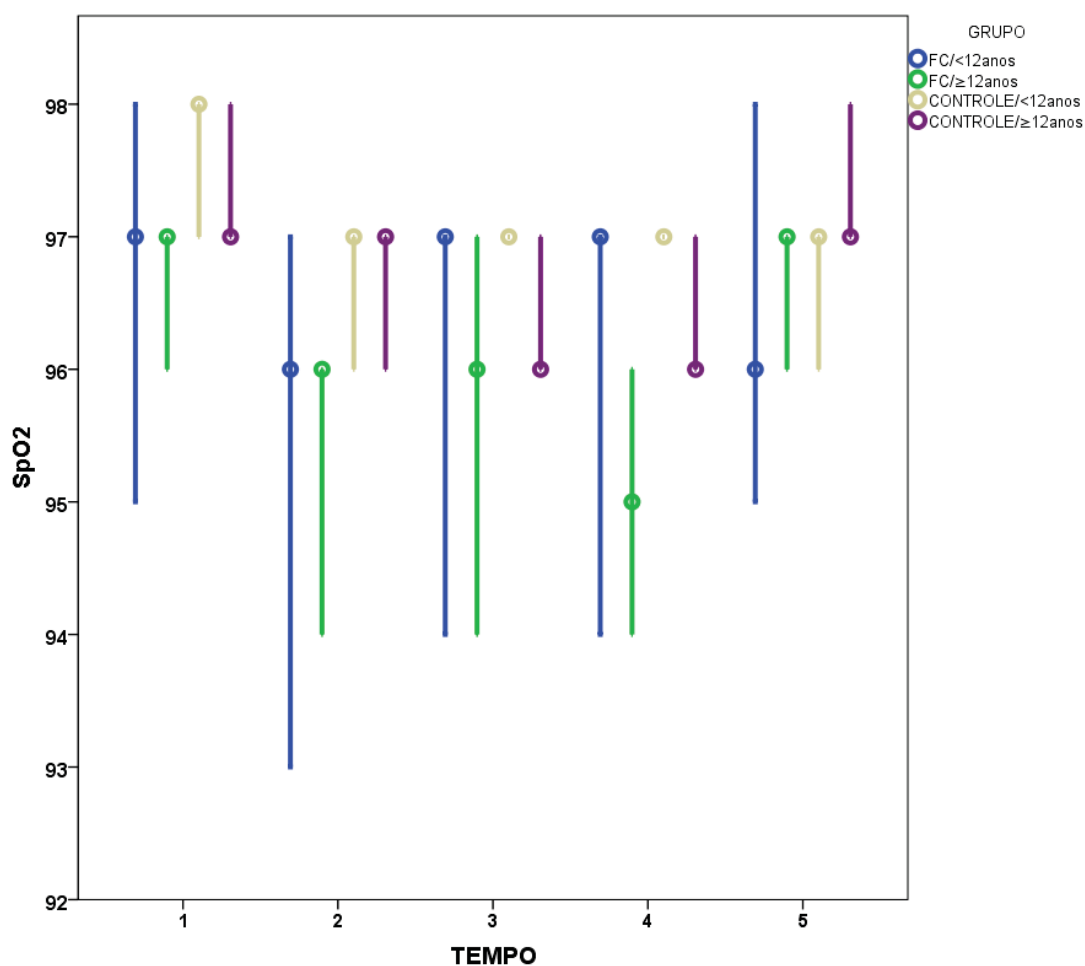


Figura 20C: Associação da saturação de oxigênio transcutânea (SpO_2) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/ \geq 12 anos = 27; FC/ \geq 12 anos e Controle/<12 anos = 37],] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. No momento 5 não houve diferença. Para demais, houve diferença, sendo: (1 e 2) FC/<12 anos \neq Controle/<12anos; FC/ \geq 12anos \neq ambos controles; Controle/<12anos \neq ambos grupos de pacientes; Controle/ \geq 12anos \neq FC/ \geq 12anos ($p=0,002$ e $p=0,003$, respectivamente para o tempo 1 e 2); (3) Controle/<12 anos difere em relação aos demais grupos ($p\leq 0,001$); (4) FC/<12 anos \neq Controle/<12 anos ($p=0,010$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) ($p= 0,201$); (FC/Idade \geq 12 anos) momento 1 difere de 2 e 4; momento 2 difere de 1 e 5; momento 3 difere de 5; momento 4 difere de 1 e 5; momento 5 difere 2, 3 e 4 ($p=0,002$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2, 4 e 5; momento 2 difere de 1; momento 3 difere de 5; momento 4 difere de 1; momento 5 difere de 1 e 3 ($p\leq 0,001$); (Controle/Idade \geq 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p\leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

5.6-Índices obtidos pela Capnografia Volumétrica em todos os momentos analisados entre os grupos, entre os gêneros e idade

As Figuras 21 (A, B e C) , 22 (A, B e C), 23 (A, B e C), 24 (A, B e C) e 25 (A, B e C) apresentam o gráfico por intervalo de confiança mediante mediana do VE, VCO_2 , VE/VCO_2 , $PetCO_2$ e VD/VT entre os grupos, entre os gêneros e grupos de idade respectivamente.

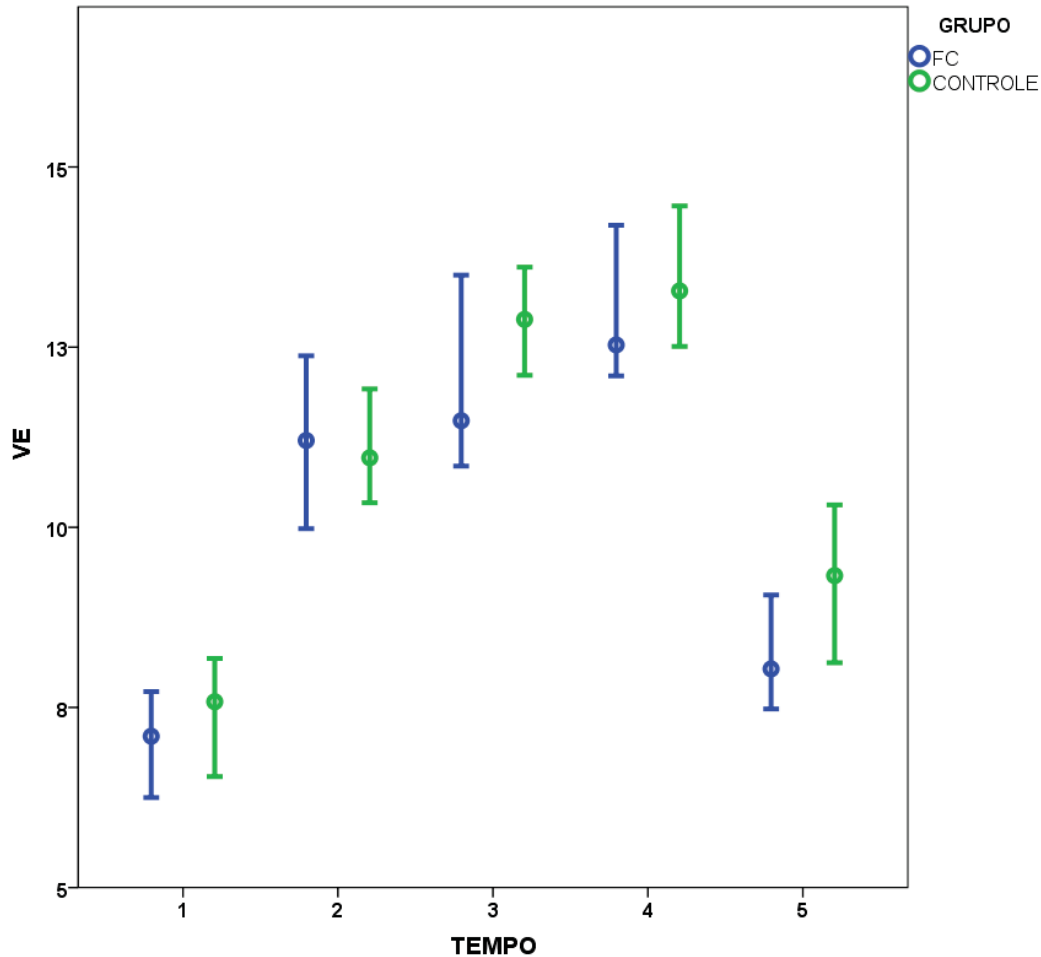


Figura 21A: Gráfico da associação do volume expiratório (VE) entre pacientes com fibrose cística (n= 64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os diferentes tempos analisados. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

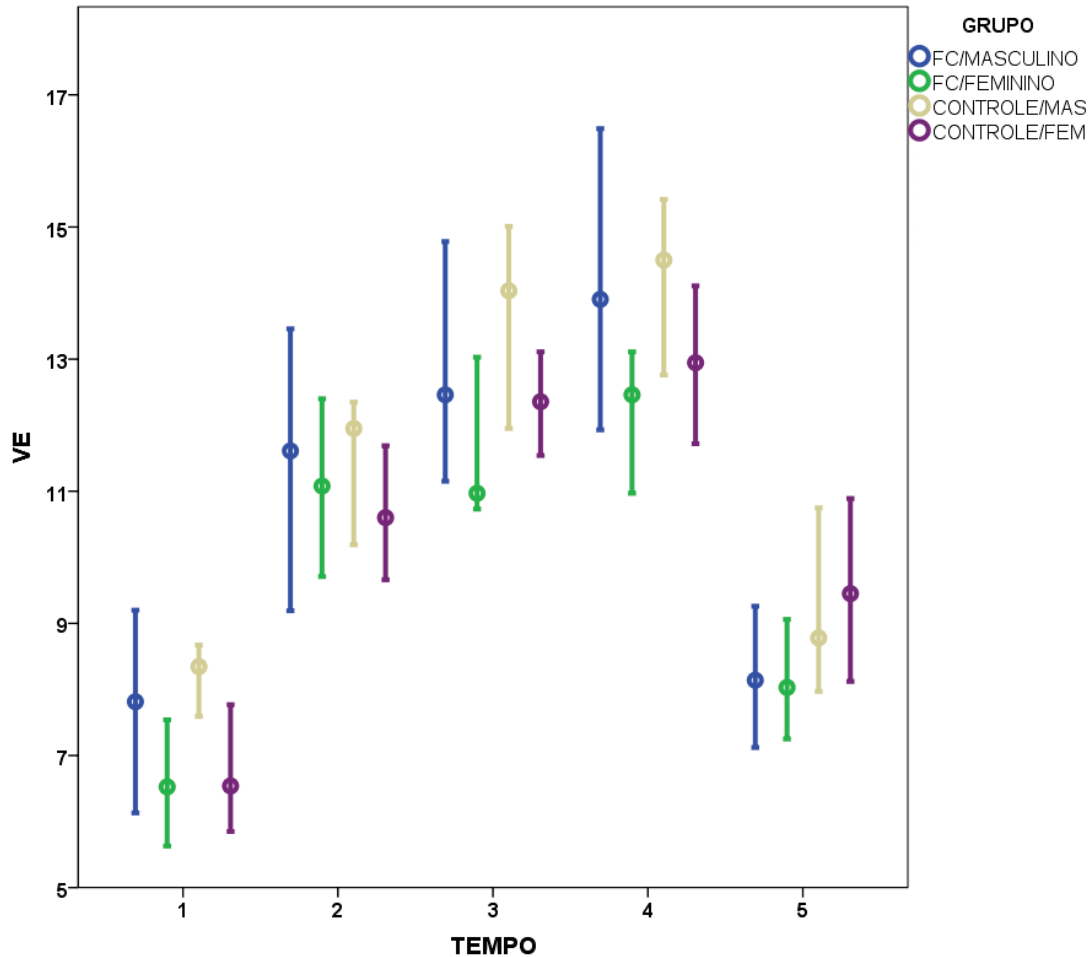


Figura 21B: Gráfico da associação do volume expiratório (VE) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34]. Não houve diferença para os tempos 2, 3, 4 e 5 por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. No momento 1 houve diferença, sendo: (1) FC/Masculino \neq FC/Feminino; FC/Feminino \neq FC/Masculino e Controle/Masculino; Controle/Masculino \neq FC/Feminino e Controle/Feminino; Controle/Feminino \neq Controle/Masculino ($p=0,007$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (4) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Masculino) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2 a 4 ($p\leq 0,001$); (FC/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p\leq 0,001$); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 2 a 4; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p\leq 0,001$);

(Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2, 5; momento 5 difere 1 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

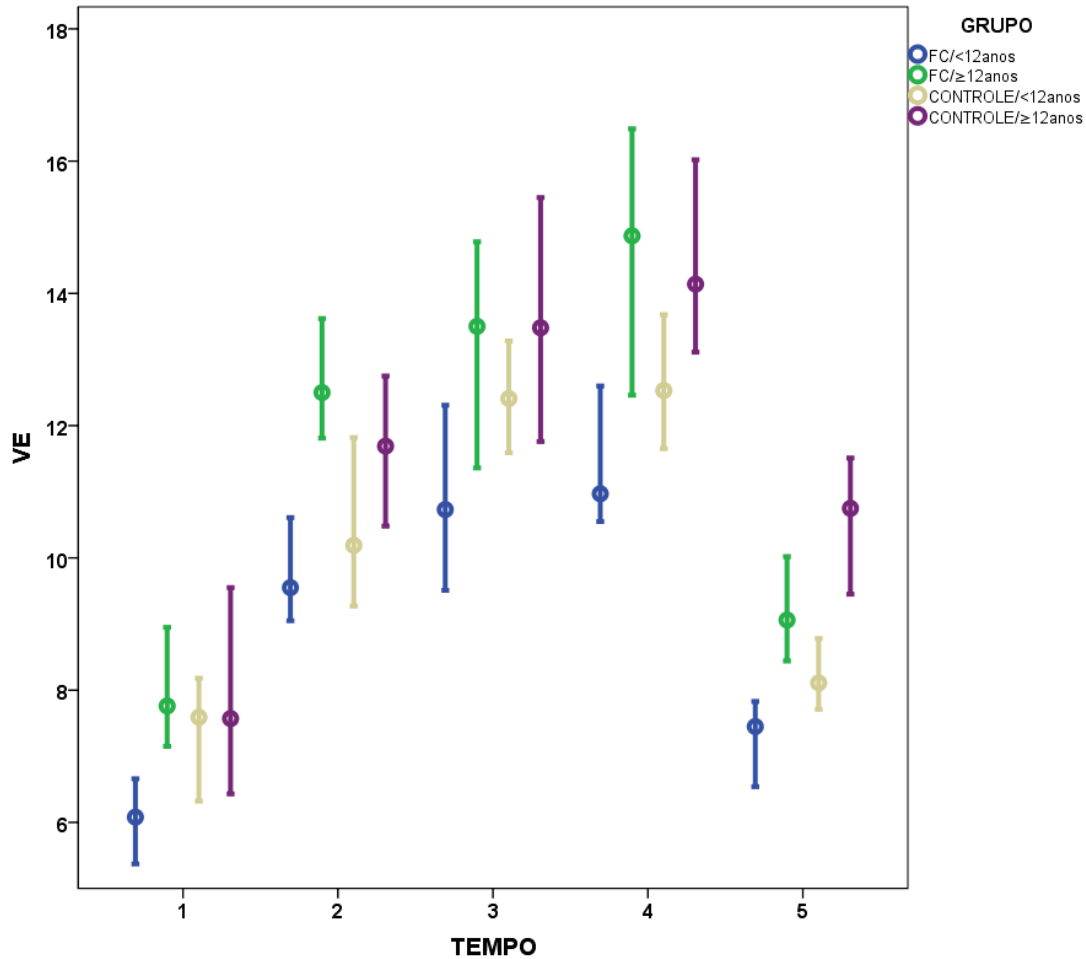


Figura 21C: Associação do volume expiratório (VE) entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/>=12 anos = 27; FC/>=12 anos e Controle/<12 anos = 37] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Para todos os momentos foi observada diferença, sendo: (1) FC/<12 anos \neq dos demais momentos ($p=0,002$); (2) FC/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12anos; FC/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12anos; Controle/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12 anos; Controle/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p \leq 0,001$); (3) FC/<12 anos \neq dos demais momentos; FC/>=12anos \neq FC/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/>=12 anos; Controle/>=12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p=0,001$); (4) FC/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12anos; FC/>=12anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12anos; Controle/<12 anos \neq FC/>=12anos e Controle/>=12 anos; Controle/>=12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/<12 anos ($p \leq 0,001$); (5)

FC/<12 anos \neq dos demais momentos; FC/ \geq 12anos \neq FC/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/<12 anos e Controle/ \geq 12 anos; Controle/ \geq 12 anos \neq dos demais momentos ($p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) momento 1 difere 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Idade \geq 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Idade \geq 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

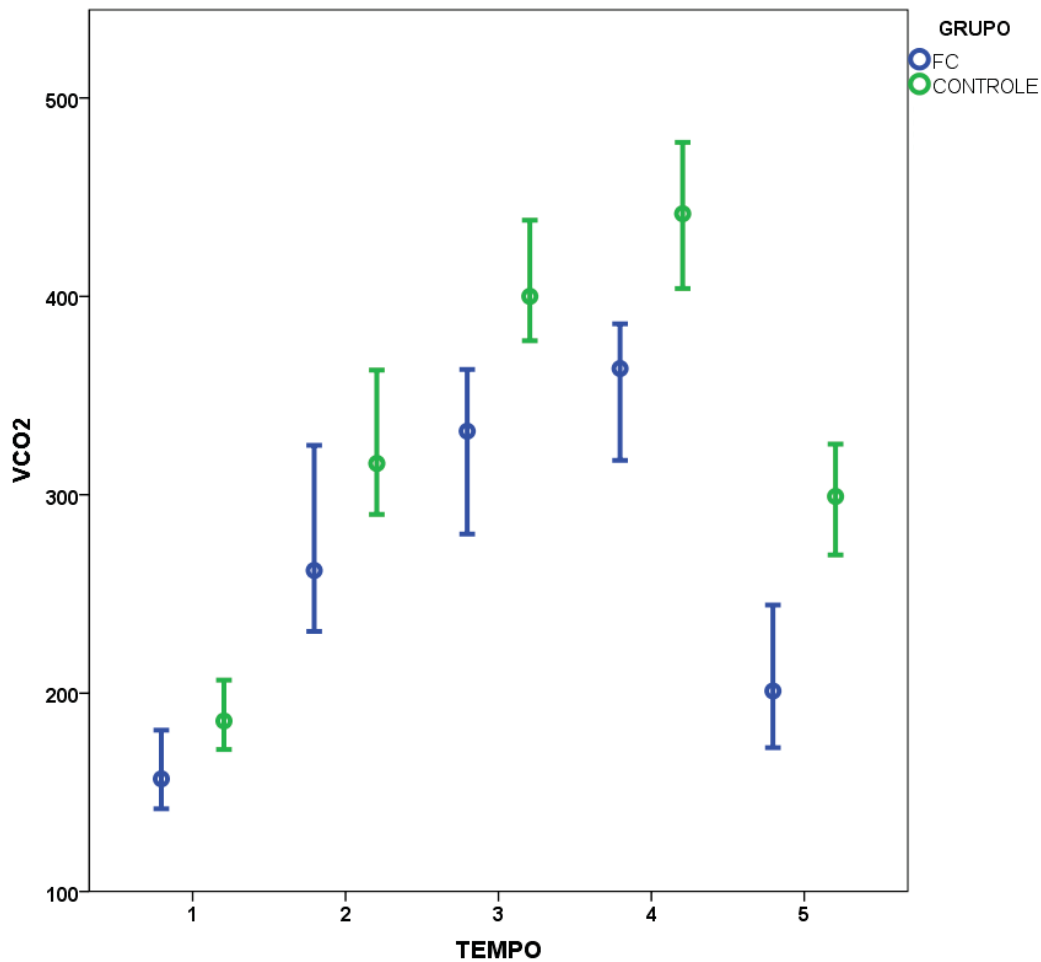


Figura 22A: Gráfico da Associação da VCO_2 entre pacientes com fibrose cística (n=64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve maiores valores para o grupo de controles (Momentos - tempo 1: 0,003; tempo 2: 0,005; tempo: 0,001; tempo 4: 0,002; tempo 5: $p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1, 3 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

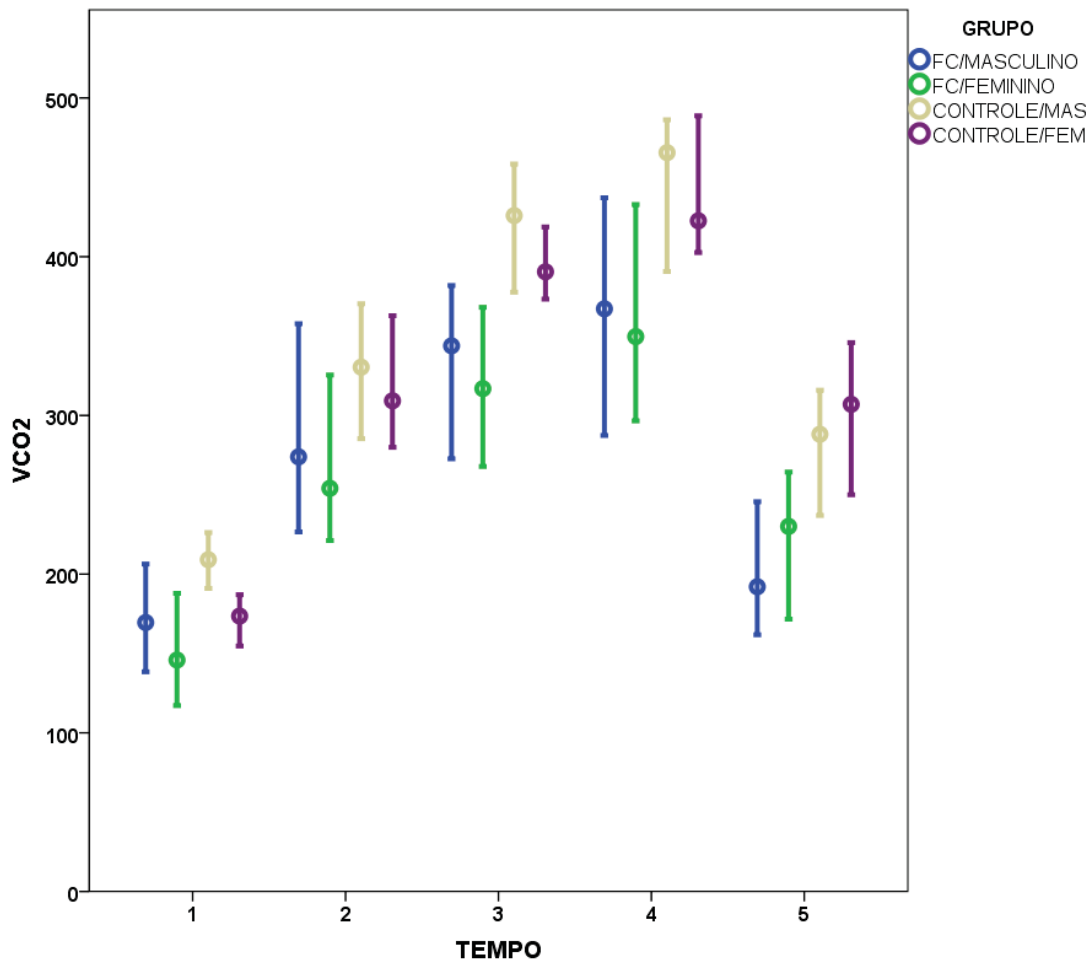


Figura 22B: Gráfico da associação da VCO_2 entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32;

Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os tempos 2 e 4. Nos demais momentos houve diferença, sendo: (1) Controle/Masculino \neq demais grupos ($p=0,001$); (3) FC/Masculino \neq Controle/Masculino; FC/Feminino \neq ambos os controles; Controle/Masculino \neq grupos de pacientes; Controle/Feminino \neq FC/Feminino ($p=0,006$); (4) Ambos os grupos de pacientes diferem com os grupos de controles ($p=0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Masculino) momento 1 difere de 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 3 e 4 ($p=0,02$); (FC/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p\leq 0,001$); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1, 3 e 4 ($p\leq 0,001$); (Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere 1, 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere 1, 3 e 4 ($p\leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

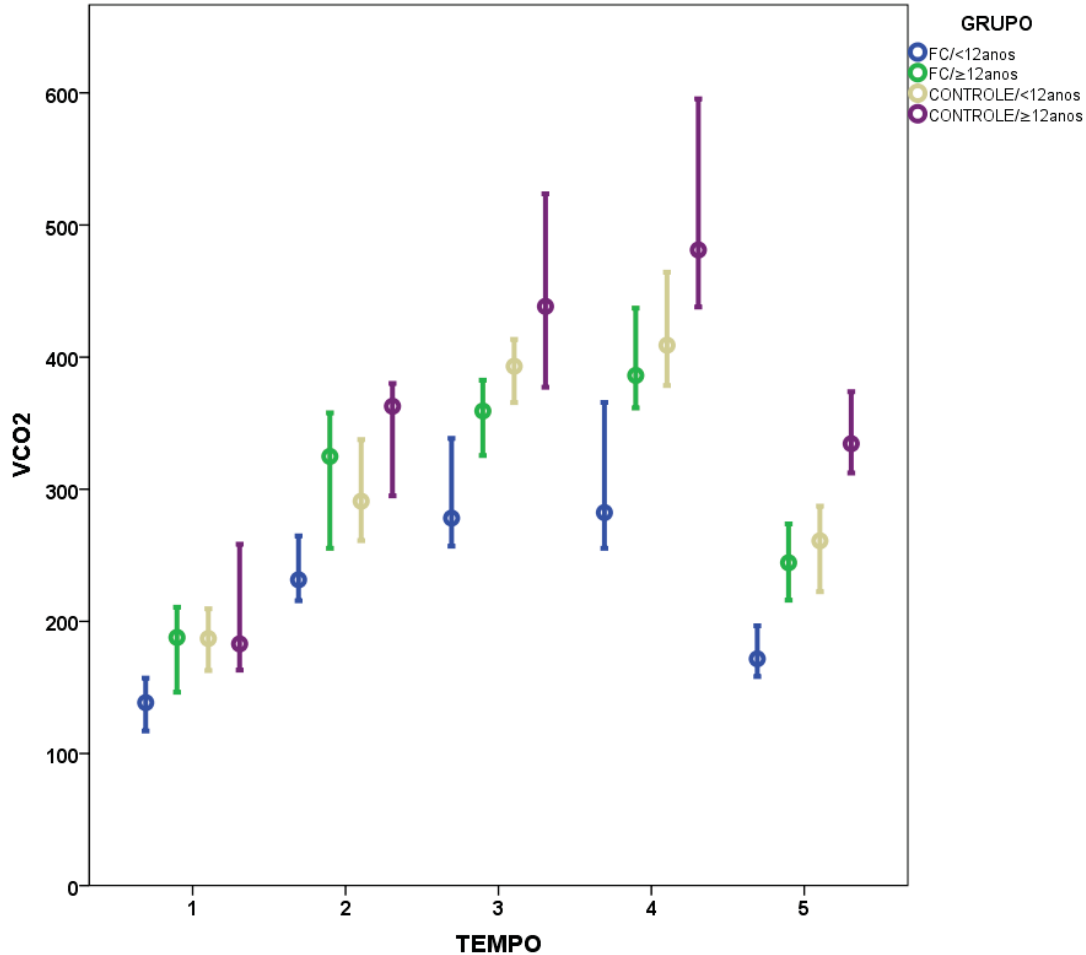


Figura 22C: Associação do VCO_2 entre GFC e GC, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/≥12 anos = 27; FC/≥12 anos e Controle/<12 anos = 37]] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Para todos os momentos foi observada diferença, sendo: (1) FC/<12 anos ≠ dos demais grupos ($p \leq 0,001$); (2, 3, 4 e 5) FC/<12 anos ≠ dos demais grupos; FC/≥12 anos ≠ FC/<12 anos e Controle/≥12 anos; Controle/<12anos ≠ FC/<12 anos e Controle/≥12 anos; Controle/≥12 anos ≠ demais grupos analisados ($p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) momento 1 difere 2 a 5; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Idade ≥ 12 anos)

momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1, 3 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

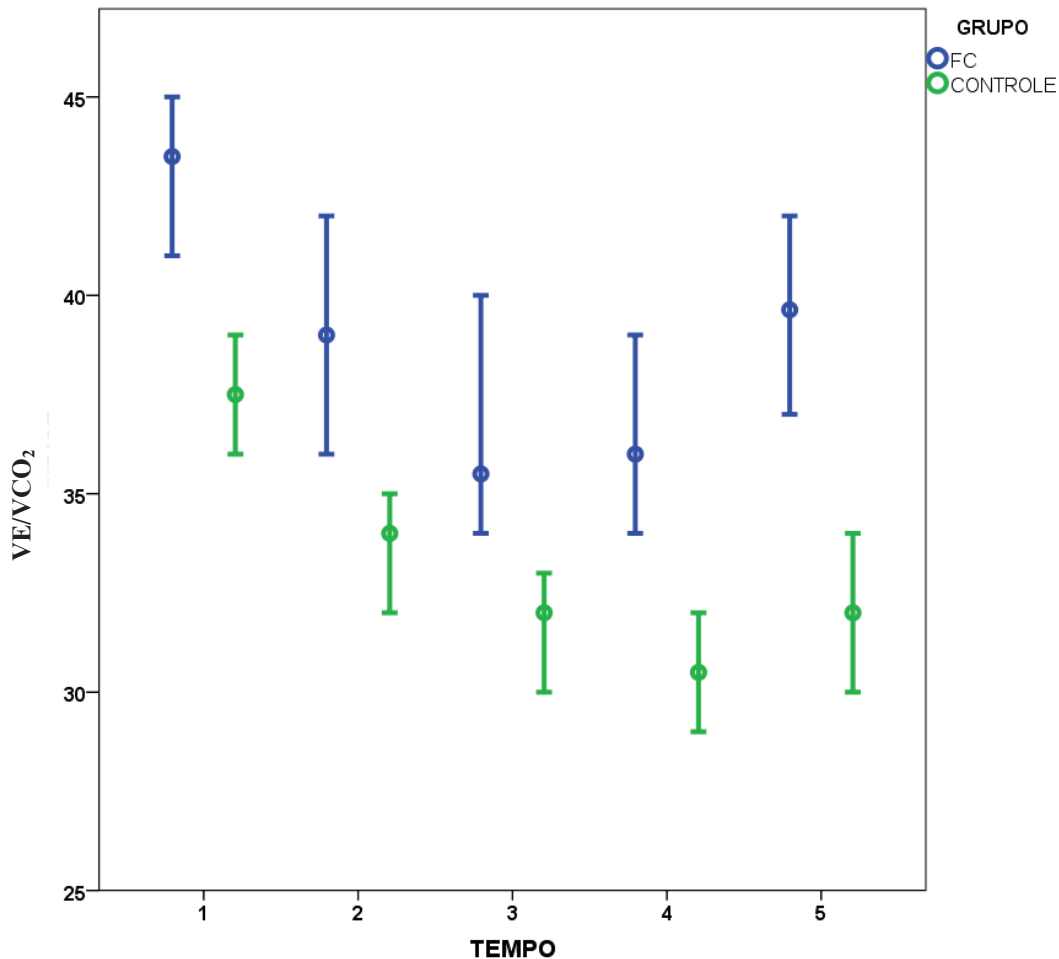


Figura 23A: Gráfico da Associação da relação VE/VCO₂ entre pacientes com fibrose cística (n=64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve maiores valores para o grupo de controles (para todos os momentos $p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1 e 4; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momento 3 difere de 1, 2 e 4; momento 4 difere de 1, 2, 3 e 5; momento 5 difere de 1 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

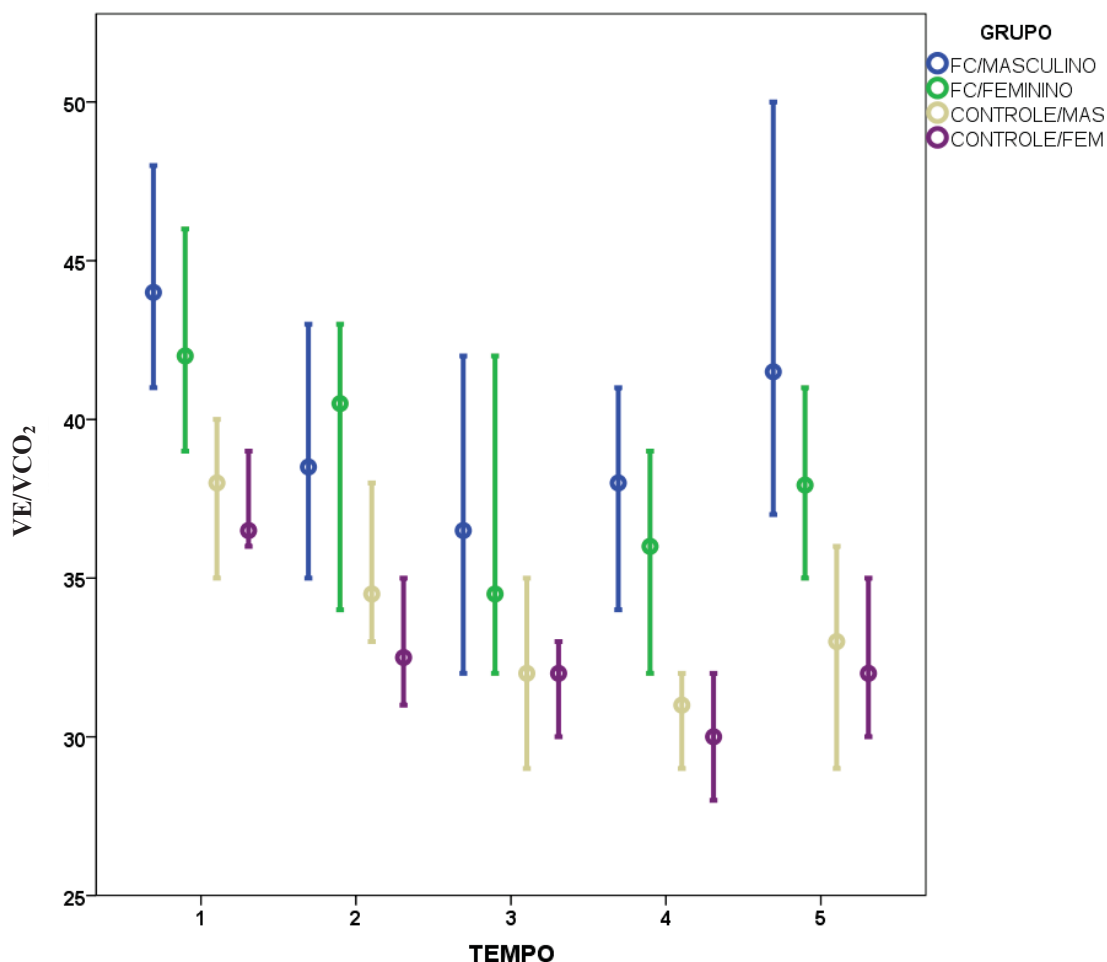


Figura 23B: Gráfico da Associação da relação VE/VCO_2 entre GFC e GC, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Houve diferença para todos os momentos analisados, sendo que, todos os pacientes tiveram diferença em relação aos grupos controles, apresentando maiores valores. Para os diferentes tempos, temos os seguintes valores de p: 1=0,001; 2,3,4 e 5 \leq 0,001. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (4) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Masculino) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 3 e 4 (p=0,02); (FC/Feminino) momento 1 difere de 3, 4 e 5; momento 2 difere de 4; momento 3 difere de 1; momento 4 difere de 1 e 2; momento 5 difere de 1 (p=0,007); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momento 3 difere de 1 e 2; momento 4 difere de 1, 2 e 5;

momento 5 difere de 1 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere 1 e 4; momento 3 difere de 1; momento 4 difere 1, 2 e 5; momento 5 difere 1 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

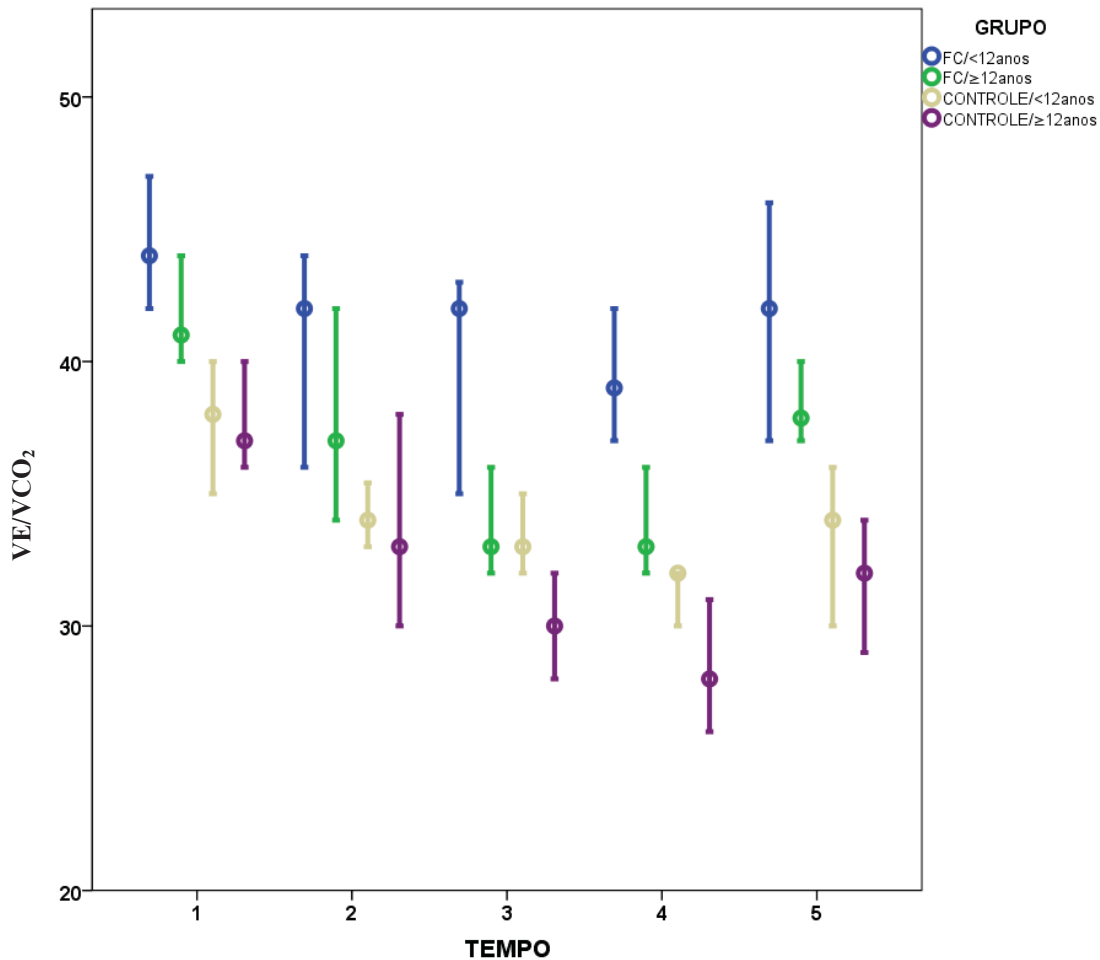


Figura 23C: Associação da relação VE/VCO_2 entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/≥12 anos = 27; FC/≥12 anos e Controle/<12 anos = 37]; por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Para todos os momentos foi observada diferença, sendo: (1 e 2) FC/<12 anos e FC/≥12anos ≠ dos grupos controles (valor de p igual a 0,001 e ≤0,001, respectivamente para os tempos 1 e 2); (3) FC/<12 anos ≠ dos demais momentos; FC/≥12anos e Controle/<12 anos ≠ FC/<12 anos e Controle/≥12 anos; Controle/≥12 anos ≠ demais grupos ($p \leq 0,001$); (4) todos os grupos apresentam diferença entre si; (5) FC/<12 anos e FC/≥12anos ≠ dos grupos controles ($p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) ($p = 0,113$); (FC/ Idade

≥ 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 3 e 4; (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1 e 4; momento 3 difere de 1; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1, 3 e 4; momento 3 difere de 1 e 2; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 1 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

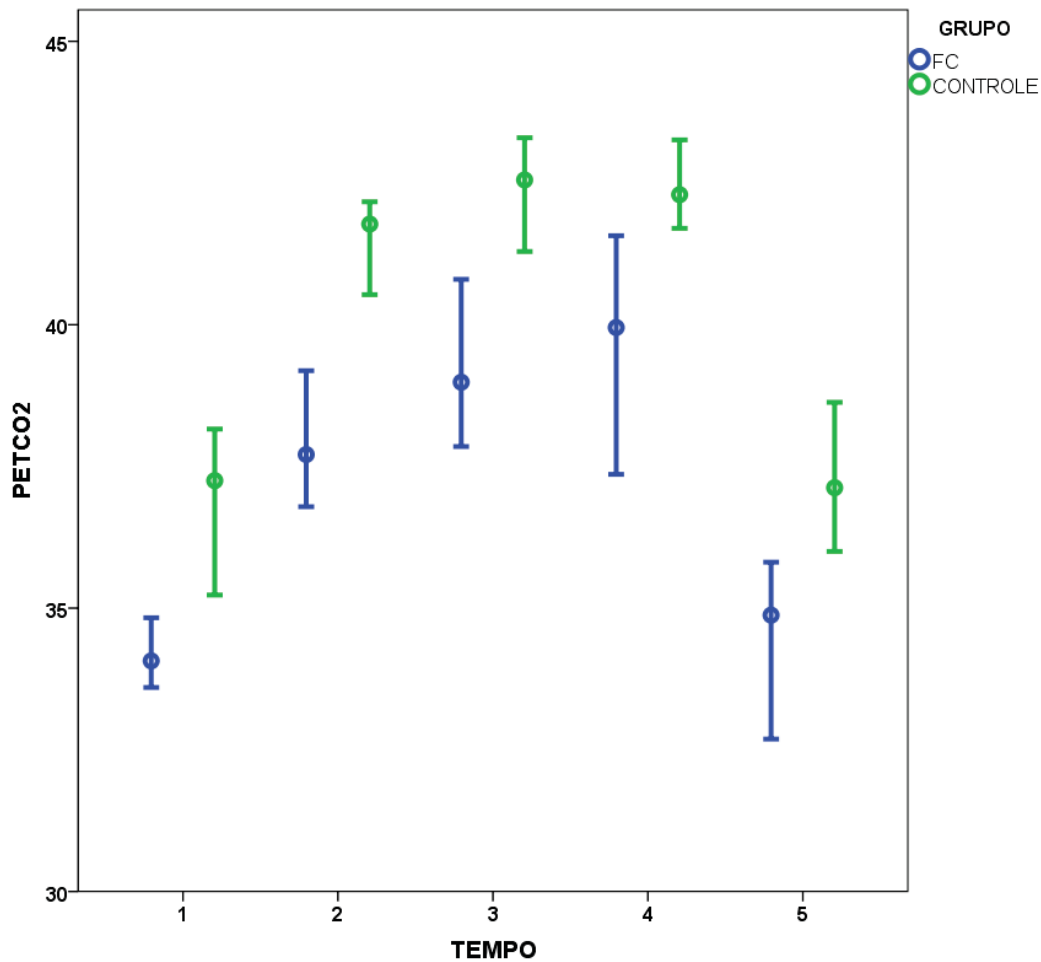


Figura 24A: Gráfico da Associação da PetCO₂ entre GFC(n=64) e GC (n=64). Houve maiores valores para o grupo de controles (Momentos - tempo 1: 0,002; para demais tempos: $p \leq 0,001$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (4) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momentos 2, 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento

2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

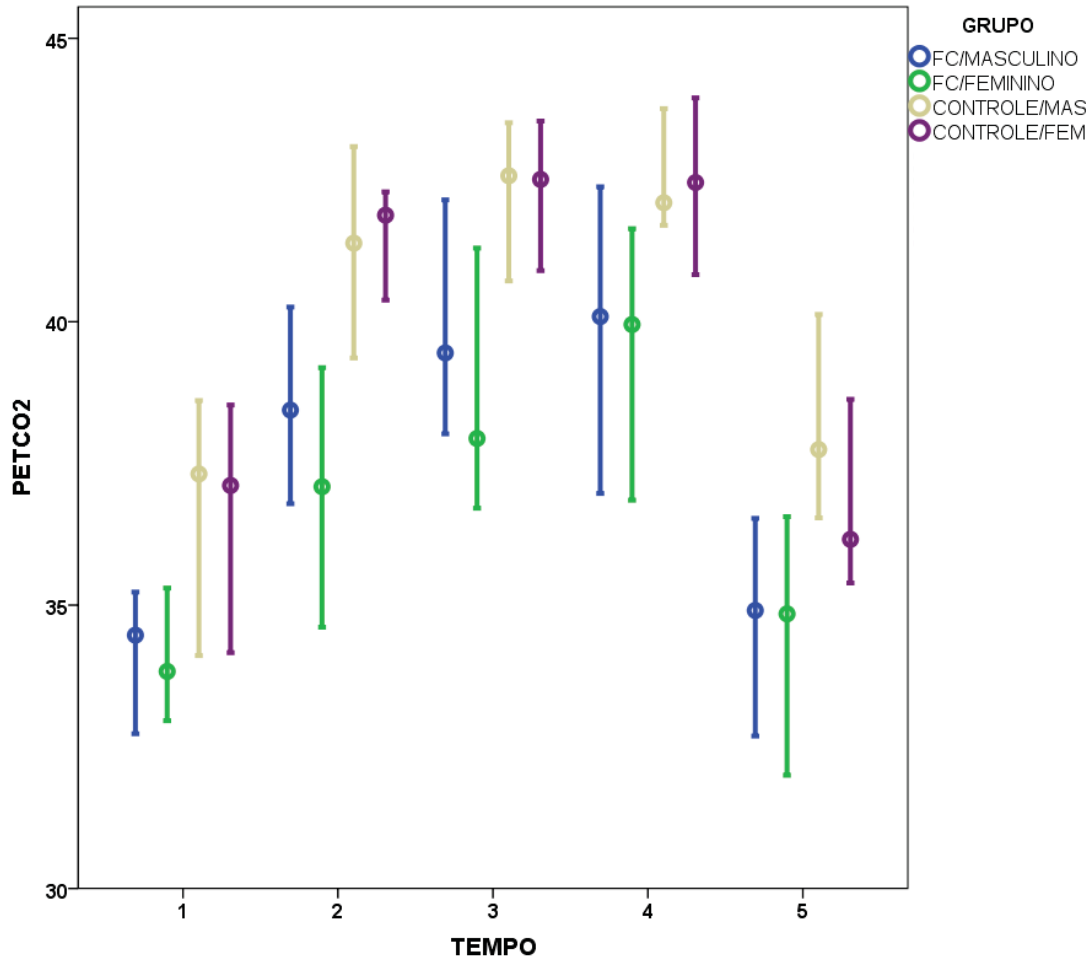


Figura 24B: Gráfico da associação do PetCO₂ entre GFC e GC, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. No momento 1 não foi observada diferença, para os demais houve diferença sendo que, todos os pacientes tiveram diferença em relação aos grupos controles, apresentando menores valores. Para os diferentes tempos, temos os seguintes valores de p: 2 e 3=0,001; 4=0,003; 5 ≤0,03. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Masculino) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Feminino) momento 1 difere de 2, 3 e 5; momentos 2 a

4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2 a 4 ($p \leq 0,001$); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 2 a 5; momentos 2 a 3 diferem de 1 e 5; momento 5 difere 1 a 4; (Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 a 4; momentos 2 a 3 diferem de 1 e 5; momento 5 difere 2 a 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

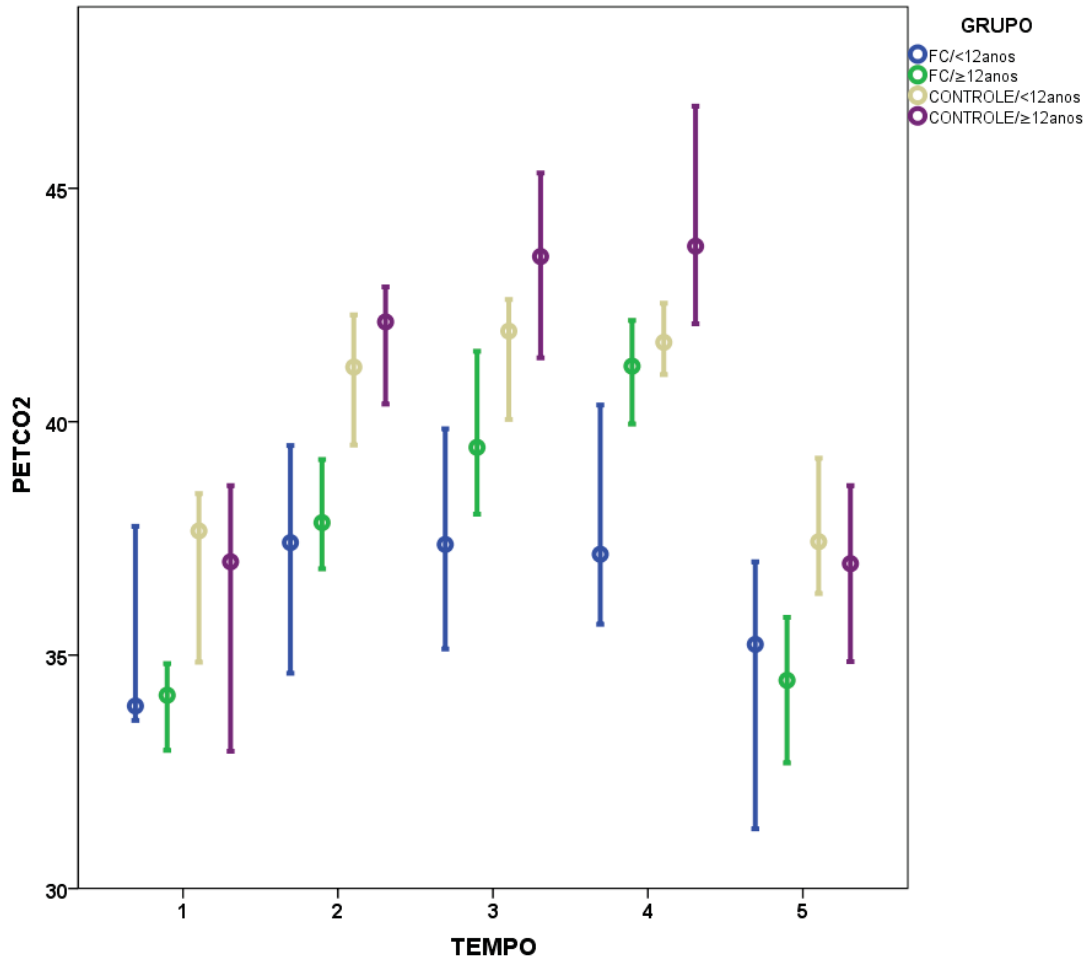


Figura 24C: Associação do PetCO₂ entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/≥12 anos = 27; FC/≥12 anos e Controle/<12 anos = 37];] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para o tempo 1. Para todos os demais momentos foi observada diferença, sendo: (2) FC/<12 anos e FC/≥12anos ≠ dos grupos controles ($p \leq 0,001$); (3 e 4) FC/<12 anos ≠ dos demais momentos; FC/≥12anos e Controle/<12 anos ≠ FC/<12 anos e Controle/≥12 anos; Controle/≥12 anos ≠ demais grupos ($p \leq 0,001$); (5) FC/<12 anos e FC/≥12anos ≠ dos grupos controles ($p = 0,002$). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (4) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni)

para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) momento 1 difere 2, 3 e 4; momentos 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p=0,011$); (FC/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 4 e 5; momento 3 difere de 1 e 5; momento 4 difere de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p\leq 0,001$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 a 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p\leq 0,001$); (Controle/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1, 3, 4 e 5; momentos 3 e 4 diferem de 1, 2 e 5; momento 5 difere de 2, 3 e 4 ($p\leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

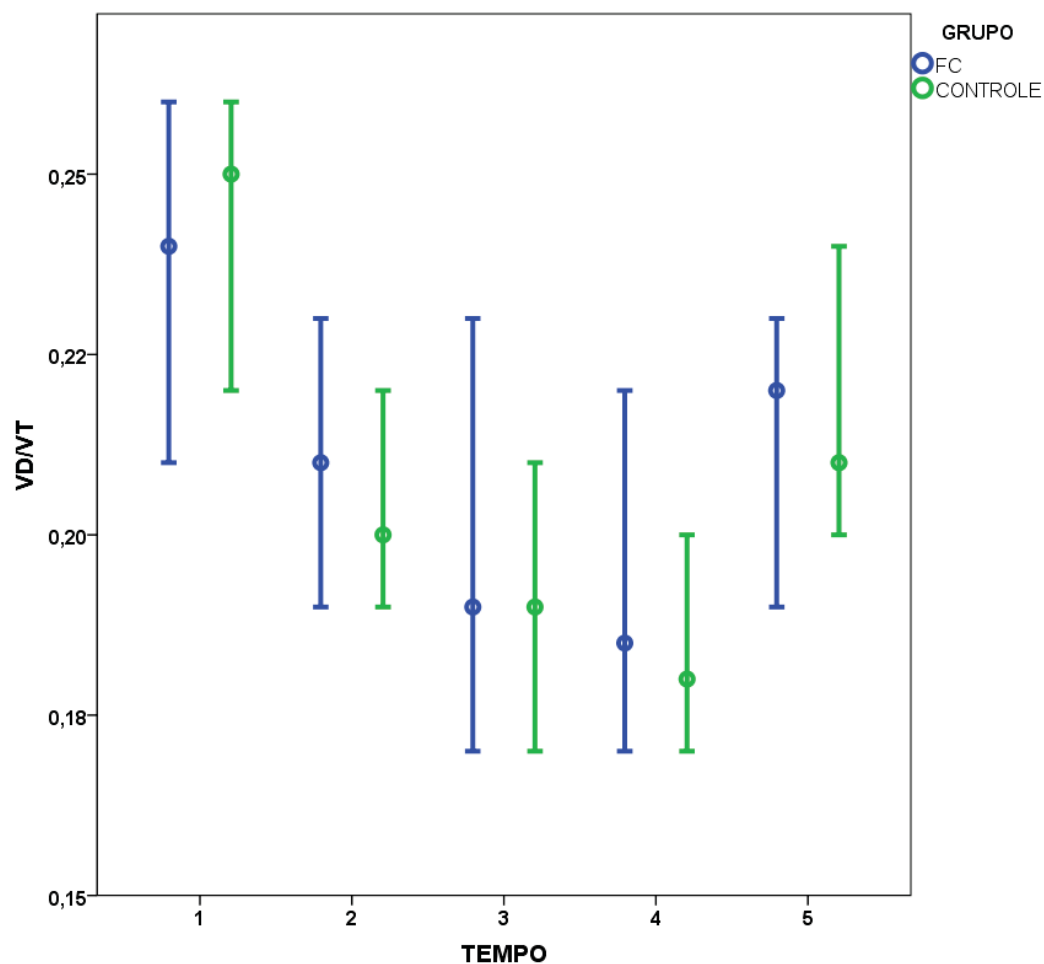


Figura 25A: Gráfico da Associação da VD/VT entre pacientes com fibrose cística (n= 64) e controles (n=64) por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os diferentes tempos analisados. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni

para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (Controle) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 difere de 1; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 1, 3 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

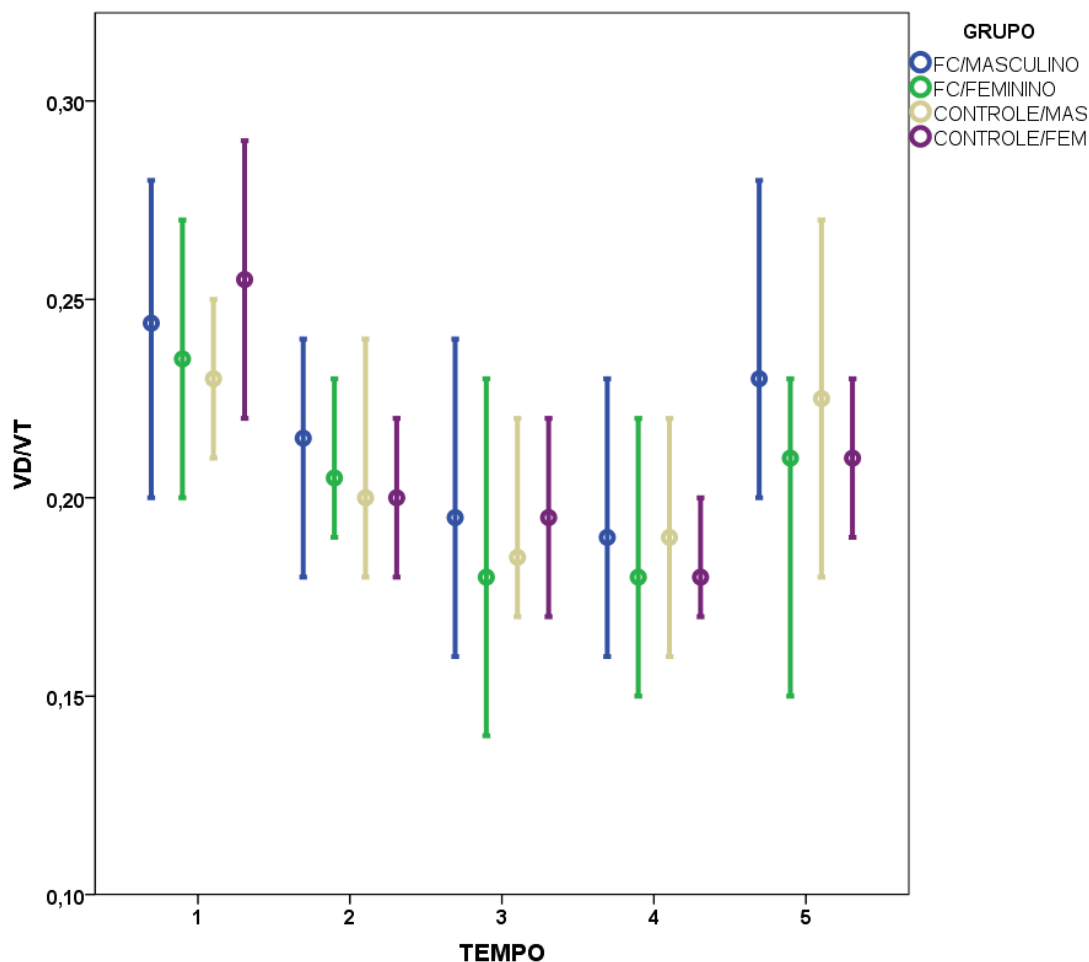


Figura 25B: Gráfico da Associação da VD/VT entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando o gênero [n: FC/Masculino e FC/Feminino = 32; Controle/Masculino = 30; Controle/Feminino = 34] por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para os momentos analisados. Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2 minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (4) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos:

(FC/Masculino) momento 1 difere de 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 3 e 4 ($p \leq 0,001$); (FC/Feminino) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momentos 2 a 4 diferem de 1 ($p = 0,009$); (Controle/Masculino) momento 1 difere de 3 e 4; momento 3 e 4 diferem de 1 ($p = 0,045$); (Controle/Feminino) momento 1 difere de 2 a 5; momentos 2 e 3 diferem de 1; momento 4 difere 1 e 5; momento 5 difere 1 e 4 ($p \leq 0,001$). Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

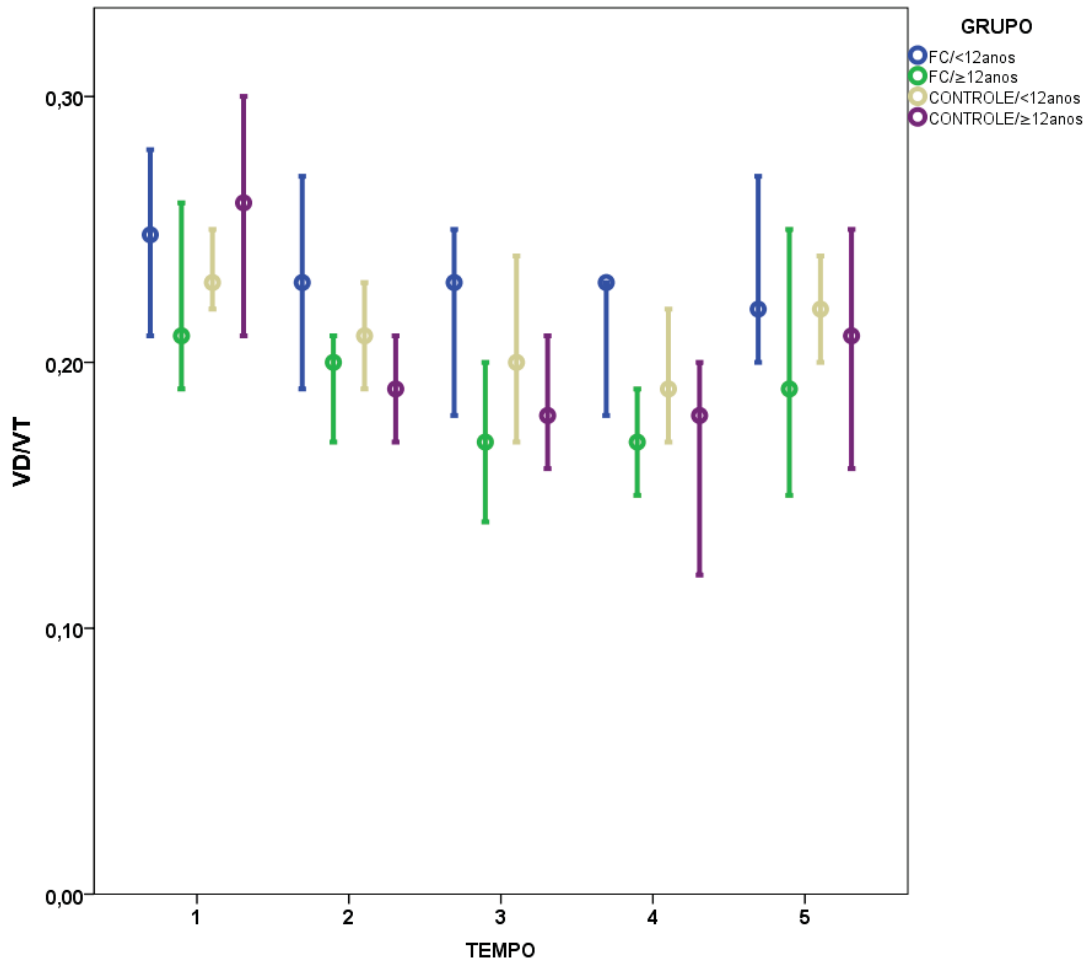


Figura 25C: Associação do VD/VT entre pacientes com fibrose cística e controles, considerando a idade [n: FC/<12 anos e controle/≥12 anos = 27; FC/≥12 anos e Controle/<12 anos = 37], por intervalo de confiança mediante mediana em relação aos momentos analisados. Não houve diferença para o tempo 1 e 5. Para todos os demais momentos foi observada diferença, sendo: (2) FC/<12 anos \neq FC/≥12anos e Controle/≥12anos; FC/≥12anos e Controle/≥12anos \neq FC/<12 anos ($p = 0,035$); (3 e 4) FC/<12 anos \neq FC/≥12anos e Controle/≥12anos; FC/≥12anos \neq FC/<12anos e Controle/<12 anos; Controle/<12 anos \neq FC/≥12anos e Controle/≥12anos; Controle/≥12 anos \neq FC/<12anos e Controle/<12 anos (valores de p igual a 0,002 e 0,005, respectivamente para os tempos 3 e 4). Momentos analisados: (1) basal – repouso; (2) 1 – 2

minutos de atividade; (3) 3 – 4 minutos de atividade; (3) 4 – 6 minutos de atividade; 5 (após o término do exercício). Os valores de α foram considerados como positivos para valores inferiores a 0,01 (correção de Bonferroni para múltiplos testes em mesma amostra). Na análise de grupos, temos: (FC/Idade < 12 anos) ($p= 0,166$); (FC/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2, 3 e 4; momento 2 difere de 1; momentos 3 e 4 diferem de 1 e 5; momento 5 difere de 3 e 4 ($p\leq 0,001$); (Controle/ Idade < 12 anos) momento 1 difere de 3 e 4; momentos 3 e 4 diferem de 1 ($p=0,036$); (Controle/Idade ≥ 12 anos) momento 1 difere de 2 a 5; momento 2 e 3 diferem de 1; momento 4 difere de 1 e 5; momento 5 difere de 1 e 4 ($p\leq 0,001$).

Na análise foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

6-DISSCUSSÃO

O exercício físico tem sido estudado como ferramenta para avaliar melhora ou piora de marcadores da função cardiorrespiratória (Paranjape *et al.*, 2012; Schneiderman-Walker *et al.*, 2005, Leroy *et al.*, 2011; Pianosi *et al.*, 1996). Em nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que verificou pela capV a eficácia ventilatória antes, durante e após exercício físico entre pacientes com FC e GC; fornecendo evidências de que as respostas cardiorrespiratórias podem ser medidas de forma não invasiva durante o teste de esforço em crianças, adolescentes e adultos jovens com FC . Além de ser um dos poucos estudos realizados utilizando capV e FC (Ribeiro *et al.*, 2012; Fuchs *et al.*, 2013; Veronez, 2011).

É muito bem conhecido o fato de que a FC causa deterioração progressiva da capacidade para realização de exercício físico. Em contrapartida, independente da gravidade, tanto crianças quanto adultos aumentam a capacidade de tolerância e se beneficiam com exercícios em longo prazo (Leroy *et al.*, 2011).

Os nossos resultados corroboram a importância do exercício físico submáximo como uma ferramenta útil na avaliação cardiorrespiratória em ambiente clínico em pacientes com FC, pois esses pacientes podem não ser capazes ou dispostos a fornecer um esforço máximo. Todas as variáveis cardiorrespiratórias, da espirometria e da capnografia, foram diferentes nos pacientes com FC quando comparados aos indivíduos saudáveis antes e após exercício físico.

A nossa população de FC apresentou valores maiores de VEF₁ quando comparado a outros estudos (Schneiderman-Walker *et al.*; 2005; Leroy *et al.*, 2011; Paranjape *et al.*, 2011). Este fato reflete uma população com menor deterioração da função pulmonar. Algumas hipóteses podem explicar estas diferenças e incluem: (i) pacientes recebem as medicações sem custo e são atendidos por equipes multidisciplinares em nosso centro; (ii) mutações no gene *CFTR* pertencentes a diferentes classes; (iii) diagnóstico precoce.

Marcadores que avaliam a deterioração da função pulmonar na FC tem sido investigados e incluem: escores clínicos, tomográficos, espirometria, capV, *lung clearance index*, entre outros. Alguns paradigmas tem sido confirmados e um deles é que a tomografia computadorizada de alta resolução detecta alterações na função pulmonar mais precocemente que a espirometria. Já a capV tem sido pouco estudada na FC (Ribeiro *et al.*, 2012; Fuchs *et al.*, 2013; Veronez, 2010).

Nós decidimos estudar a capV por tratar-se de um método prático, barato e de fácil realização e que pode dar informações importantes sobre o comprometimento pulmonar através de seus índices sendo considerada um instrumento de avaliação do grau da heterogeneidade regional do pulmão em relação a troca gasosa (Almeida *et al.*, 2011; Ribeiro *et al.*, 2012).

Ao longo de toda análise do exercício, observamos que a FR e a FCar foram maiores no GFC e somente imediatamente pós exercício é que a FCar foi maior no GC, o que vai ao encontro de Pereira e colaboradores (2011), ao comparar 55 pacientes com FC e

185 indivíduos saudáveis durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) (Pereira *et al.*, 2007).

Durante nosso teste, o GFC apresentou queda da SpO₂ de maneira significativa em relação aos controles, o mesmo observado por Holland e colaboradores (2011), ao estudar o teste do degrau de 3 minutos em 101 adultos com FC, com doença moderada à grave. Esses autores ainda afirmam que a dessaturação durante o teste está associado à deterioração pulmonar à longo prazo e mais dias de hospitalização em adultos com FC (Holland *et al.*, 2011). Já no estudo de Pereira e colaboradores (2011); a SpO₂ manteve-se estável durante o teste (Pereira *et al.*, 2007).

Para Pastré e colaboradores (2014), ao determinar mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício em 102 adultos com FC através do teste de esforço cardiopulmonar, os participantes apresentaram aumento simultâneo da FR e VT sendo estes considerado, pelos autores, os principais determinantes da limitação ao exercício (Pastré *et al.*, 2014).

Recentemente, um estudo realizado com 18 pacientes com FC (idade média de 26 anos) e 18 indivíduos saudáveis (idade média de 24 anos), avaliou, através da pletismografia respiratória por indutância (LifeShirt), respostas cardiorrespiratórias durante o TC6 e o teste modificado de shuttle. Os autores observaram que os participantes com FC demonstraram uma resposta significativamente maior para o exercício (FR) em comparação com indivíduos saudáveis, dados também encontrados em nosso estudo. No referido trabalho, durante todo o teste, o VE e a FR foram significativamente maiores no GFC,

afirmando que a intensidade do exercício aumenta a limitação do VT, aumentando também a FR, a fim de atender às demandas ventilatórias. Em outras palavras, maior volume aéreo teria que ser movido, para dentro e para fora dos pulmões (refletido pelo aumento do VE, VT, FR), para manter as concentrações de gases na membrana alvéolo-capilar (Bradley *et al.*, 2011).

Podemos atribuir o aumento significativo das variáveis cardiorrespiratórias no GFC em relação ao GC também a hiperinsuflação pulmonar, que também contribui para o aumento do trabalho respiratório. Esse evento exige que a musculatura inspiratória trabalhe em desvantagem mecânica. Como há um aumento do oxigênio para os músculos em exercício, para a musculatura inspiratória há aumento da demanda sobre o sistema cardiovascular (Holmes *et al.*, 2013).

Com a progressão da deterioração da doença pulmonar, o aumento do espaço morto exige mudanças na ventilação para manter a adequada ventilação alveolar durante o exercício, por isso alterações na função pulmonar, ao longo do tempo, têm sido mostradas para correlacionar com as mudanças na capacidade do exercício. A retenção do CO₂ observada durante o teste de esforço máximo ergométrico também foi relatado por contribuir para uma taxa mais rápida de declínio do VEF₁% em um estudo com 58 crianças com FC entre 11 e 15 anos de idade (Javadpour *et al.*, 2005). Durante nossa análise também observamos que GFC reteve CO₂ de maneira significativa em relação ao GC. O que pode ser explicado por mecanismos responsáveis pelas alterações de trocas gasosas como por exemplo: desorganização da arquitetura pulmonar, destruição de regiões do leito capilar, aumento do espaço morto e retenção de secreção (Marcus *et al.*, 2006; Calverly *et al.*, 2005).

Em nossa casuística, optamos em não corrigir os valores da CapV pela IMC considerando que o menor valor de IMC presente no GFC é associada a resposta clínica do paciente a doença, sendo um fator normal para a população analisada e representando o quadro clínico do momento da análise. Caso a correção fosse realizada, os dados obtidos presentes no estudo estariam mascarando a real gravidade da doença.

Leroy e colaboradores (2011), ao estudar o impacto da dispnéia e hipoventilação alveolar durante o exercício em 18 pacientes com FC pelo teste de esforço máximo em cicloergômetro, observaram que, durante o exercício, os pacientes aumentaram progressivamente seu VT, atingindo pico em 48% da CVF. A relação VD/VT também aumentou durante o esforço o espaçamento representou 34% do VT (Leroy *et al.*, 2011). Da mesma forma, a presente pesquisa verificou aumento da relação VD/VT no GFC, porém sem diferença estatística.

Em alguns aspectos da resposta ventilatória em crianças, existem diferenças entre idade e sexo. Segundo Marinov e colaboradores (2000), ao estudar a resposta ventilatória ao exercício, realizando teste ergométrico submáximo, em 100 crianças pré-púberes e púberes, divididas por idades (crianças de 10 anos e de 13 anos), encontraram diferenças significativas entre os gêneros na relação VE/VCO₂, que foi menor nos meninos, mas manteve-se inalterada em meninas (Marinov *et al.*, 2000). Em nosso estudo, os valores espirométricos foram estatisticamente diferentes para os gêneros, e também quando analisados por idade, maiores e menores de 12 anos. Em pacientes com doenças pulmonares crônicas, valores elevados da relação VE/VCO₂ é atribuída aos efeitos do aumento do espaço morto fisiológico, ventilação e perfusão (Triantafillidou *et al.*, 2013). As

diferenças ventilatórias também se deram em VE; maiores valores foram observados no GFC masc. O VCO_2 durante o teste foi maior no GC fem, e $GC \geq 12$ anos. Já para a relação VE/ VCO_2 os maiores valores foram observados no sexo masc. O $PetCO_2$ aumentou ao longo do exercício sendo os maiores valores no $GC \geq 12$ anos e o GC masculino. A relação VD/VT não apresentou diferença entre os gêneros, no final do teste o $GFC < 12$ apresentou maiores valores.

Nagano e colaboradores (1998); ao estudar 80 crianças saudáveis através do teste ergométrico em esteira, observaram que a relação VD/VT não correlacionou com a idade ou peso corporal, e que a relação VE/ VCO_2 foi inversamente correlacionada com a idade em meninas, mas não nos meninos. Essas diferenças relacionadas com a idade podem ser explicadas pela maior taxa metabólica em crianças mais jovens. Os autores afirmam ainda que os resultados sugerem que a relação entre a idade e controle respiratório durante o exercício é devido às mudanças na maturação na sensibilidade do quimiorreceptor central e periférico. A contribuição de quimiorreceptores periféricos para controle respiratório durante o exercício é maior em crianças do que em adultos normais. Os resultados apoiam a hipótese de que há uma mudança de maturação no controle da ventilação, por isso a relação VE/ VCO_2 durante o exercício pode ter sido maior nas crianças mais jovens do que em crianças mais velhas (Nagano *et al.*, 1998).

Grant e colaboradores (1991), ao estudar crianças entre 8 e 18 anos após reparo da tetralogia de Fallot, observaram que VCO_2 manteve-se estável, enquanto o VE e a relação VE/ VCO_2 mantiveram-se altos, e o $PetCO_2$ baixo. Já Lee e colaboradores (2013), ao dividirem 92 crianças e adolescentes saudáveis em dois grupos: 10 a 14 anos e ≥ 15 anos,

observaram que no grupo mais jovem, não houve diferença significativa para a relação VE/VCO_2 entre meninos e meninas. Por outro lado, no grupo ≥ 15 anos, a relação VE/VCO_2 foi menor em meninos. No entanto, houve decréscimo significativo na VE/VCO_2 em meninos mais velhos, mas não em meninas mais velhas. A relação VE/VCO_2 foi atribuído à má distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar com o aumento da ventilação no espaço morto fisiológico. A diminuição do índice VE/VCO_2 , com o avançar da idade, tem sido conhecida por uma pressão menor de CO_2 durante o exercício em crianças mais jovens, e maior eficiência respiratória em crianças mais velhas. Neste estudo, a diminuição do VE/VCO_2 foi destaque entre os meninos, mas não em meninas. Isto também pode ser devido a um aumento da gordura corporal e padrão diferente de crescimento nas meninas.

Logo, as variáveis cardiorrespiratórias, da espirometria e da capnografia, foram diferentes nos pacientes com FC quando comparados aos participantes saudáveis antes, durante e após exercício físico. Estes resultados mostram desequilíbrio da relação V/Q nos pacientes com FC durante exercício físico.

A busca por marcadores cardiorrespiratórios de modo transversal e longitudinal, em repouso e no exercício, deve continuar, para que haja um melhor entendimento da deterioração da função pulmonar nos pacientes com FC.

Como limitações do corrente estudo podemos citar:

- Não existe e não foi desenvolvida uma curva de valores normais para a $capV$.
- Não foi realizada entre os grupos uma avaliação de maturidade sexual.

7-CONCLUSÃO

Concluimos que a capV é um instrumento que pode ser utilizado para análise da eficácia ventilatória durante o exercício físico, fornecendo evidências de que respostas cardiorrespiratórias podem ser medidos de forma não invasiva, durante testes de exercício físico.

-Referente ao objetivo 1: entre os dois grupos o VEF₁ mostrou correlação direta com o VCO₂, ou seja, quanto maior os valores de VEF₁ maior o VCO₂ exalado durante exercício físico.

-Referente ao objetivo 2: houve diferença de todas as variáveis em pelo menos um momento dos cinco analisados, sendo que o VCO₂, VE/VCO₂ e o PetCO₂ apresentaram diferença estatística entre os grupos em todos os momentos analisados demonstrando que o GFC reteve CO₂ de maneira significativa em relação ao GC.

-Referente ao objetivo 3: observou-se aumento da FR e FC nos pacientes com FC. E queda da SpO₂ ao longo do exercício nos pacientes com FC em relação ao GC.

-Referente ao objetivo 4: o GFC demonstrou significativamente maior sensação de dispnéia significativamente em relação ao GC antes e após exercício.

8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida CCB *et al.* Capnografia volumétrica na identificação da Não homogeneidade da Ventilação em crianças e adolescentes com asma Persistente Controlada . J Pediatr. 2011, 87 (2): 163-168.
- Almeida CCB. Capnografia volumétrica na avaliação de crianças e adolescentes com asma persistente [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2010.
- Almeida Júnior AA, Nolasco Silva MT, Almeida CCB, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(4):372-377.
- Andrade CHS, Cianci RG, Malaguti C, Dal Corso S. O uso de testes do degrau para a avaliação da capacidade de exercício em pacientes com doenças pulmonares crônicas. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):116-124.
- Andrade EF, Fonseca DLO, Silva FAA, Barreto SSM. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol.* 2001; 27(3): 130-36.
- Arnold JH, Bower LK, Thompson JE. Respiratory deadspace measurements in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med* 1995; 23:371-375.
- Arnold JH, Thompson JE, Benjamin PK. Respiratory deadspace measurements in neonates during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1993;21:1895-1900.

- Asshutosh K, Dev G, Steele D. Nonbronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:173-178.
- *Atkinson JJ, Rosenbluth DB.* Congenital lung diseases of adulthood. *ACP Medicine.* 2008; 1-8.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
- Bernardi DM, Ribeiro AF, Mazzola TN, Vilela MMS, Sgarbieri VC. The impact of cystic fibrosis on the immunologic profile of pediatric patients. *J Pediatr.* 2013; 89(1):40-47.
- Bieger AM, Marson FAL, Bertuzzo CS. Prevalence of $\Delta F508$ mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene among cystic fibrosis patients from a Brazilian referral center. *J Pediatr.* 2012; 88(6):531-4.
- Blanch L, Romero PV, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva Anestesiol* 2006;72(6):577-585.
- Bradley JM, Kent L, O'Neill B, Nevill A, Boyle L, Elborn JS. Cardiorespiratory Measurements During Field Tests in CF: Use of an Ambulatory Monitoring System. *Pediatric Pulmonology* 2011; 46: (253–260).
- Bradley MJ, Moran FM, Elborn JS: Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006, 100:191-201.
- Burki NK. The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:679-685.

- Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, Grimwood K, Moodie M, Robertson CF, Rosenfeld M, Tiddens HA, Wainwright CE;ACFBAL Study Investigators. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013; 68(7):643-51.
- Chaves CRMM, Oliveira CQ, Britto JAA, Elsas MIC. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*. 2007; 7(3): 245-250.
- Christopher L, Hubble C, Gentile M, Tripp D, Craig D, Meliones J, Cheifetz I. Deadspace to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit Care Med* 2000; 28(6)2034-2041.
- Coelho CC et al. Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(2): 168-174.
- Corey M, Levison H, Crozier D. Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1976; 114:1085–1092.
- Corrêa KS, Karloh M, Martins LQ, Santos K, Mayer AF. O teste de AVD-Glittre é capaz de diferenciar a capacidade funcional de indivíduos com DPOC da de saudáveis? *Rev Bras Fisioter*. 2011; 15(6): 467-73.
- Coss-Bu JÁ, Walding DL, Davia YB, Jefferson LS. Dead space ventilation in critically ill children with lung injury. *Chest* 2003;123:2050-6.

- Cystic fibrosis foundation. Consensus Conferences. The diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus statement 1996;7(1).
- Dal'Maso VB, Mallmann L, Siebert M, Simon L, Saraiva-Pereira ML, Dalcin PTR. Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2013; 39(2): 181-189
- Damas C, Amorim A, Gomes I. Cystic fibrosis: Review. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2008; 14(1): 89-112.
- Davies JC, Alton EFW. – Monitoring respiratory disease severity in cystic fibrosis. *Respiratory Care.* 2009, 54(5): 606-617.
- Elbasan B, Tunali N, Duzgun I, Ozcelik U. Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in Young children with cystic fibrosis. 2012, 38(2): 2-5.
- Fallahi G, Najafi M, Farhmand F, Bazvand F, Ahmadi M, Ahmadi F, Eftekhari K, Khodad A, Motamed F, Khatami G, Aghamohammadi A, Rezaei N. The clinical and laboratory manifestations of Iranian patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr.* 2010;52(2):132-8.
- Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration.* 2009;77(1):3-17.
- Fletcher R. Relationship between alveolar deadspace and arterial oxygenation in children with congenital cardiac disease. *Br J Anaesth* 1989;62:168-176.

- Flume PA, Devanter DRV. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. 2012, 10(88)2-12.
- Fuchs SI, Junge S., Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass–volume-curves—A suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2013; 12: 277–283.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
- Gozal D, Marcus CL, Ward SL, Keens TG. Ventilatory responses to passive leg motion in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):761-8.
- Grmec S, Lah K, Tušek-Bunc K. Difference in end-tidal CO₂ between asphyxia cardiac arrest and ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia cardiac arrest in the prehospital setting. *Critical Care*. 2003, 7: R139-R144
- Herholz C, Straub R, Gerber V, Wampfler B, Lüthi S, Imhof A, Moens Y, Busato A. Relationship Between Clinical Signs and Pulmonary Function Estimated by the Single Breath Diagram for CO₂ (SBD-CO₂) in Horses with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Veterinary Journal* 2002; 163:187-195.
- Herholz CP, Gerver V, Tschuki P, Straub R, Imhof A, Busato A. Use of volumetric capnography to identify pulmonary dysfunction in horses with and without clinically apparent recurrent airway obstruction. *AJVR* 2003; 64(3):338-345.

- Holland A E, Rasekaba T, Wilson JW, Button B M Desaturation During the 3-Minute Step Test Predicts Impaired 12-Month Outcomes in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Respiratory Care*. 2011; 56(8): 1137-1142.
- Holmes H, Wood J, Jenkis S, Winship P, Lunt P, Bostock S, Hill K. Xbox Kinect™ represents high intensity exercise for adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 12 (2013) 604–608.
- Hommerding PX, Donadio MV, Paim TF, Marostica PJ. The Borg scale is accurate in children and adolescents older than 9 years with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2010; 55(6):729-33.
- Hubble CL, Gentile MA, Tripp DS, Craig DM, Meliones JN, Cheifetz IM. Dead-space to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit Care Med* 2000; 28:2034-40.
- Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JW, Arets HG, van der Ent CK, Takken T. Prediction of Mortality in Adolescents with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 May 20. [Epub ahead of print].
- Javadpour SM *et al*. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958; 96(1):6-15.
- Jun-Sook Lee, So-Ick Jang, Seong-Ho Kim, Sang-Yun Lee, Jae-Suk Baek, Woo-Sup Shim. The results of cardiopulmonary exercise test in healthy Korean children and adolescents: single center study. *Korean J Pediatr* 2012; 56(6): 242-6.

- Kanga J , Kuhn R , Craigmyle L , Haverstock D , D Igreja . Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. Clin Ther. 1999;21(8):1343-56.
- Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Cardiac output determination during progressive exercise in cystic fibrosis. Chest. 1992;102(4):985-6.
- Leeuwen PBW, Arets HGM, Ent CKV, Beekman JM. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. Respiratory Research. 2013, 14:32.
- Leroy S, Perez T, Neviere R, Aquilanju B, Wallaert B. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: Impact of inspiratory muscle endurance. Journal of Cystic Fibrosis. 2011; 10(3): 159-165.
- Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, Bush A, Carr SB, et al. London. Cystic Fibrosis Collaboration. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple breath washout versus raised volume tests. Thorax. 2007; 62(4):341-7.
- Manthous CA, Goulding P. The effect of volume infusion on dead space in mechanically ventilated patients with severe asthma. Chest 1997; 112:843-846.
- Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Submaximal treadmill test for screening of physical capacity in pediatric age group. PEDIATRIA (2000); XL: 38–41.
- Mattiello R. *et al.* Functional capacity assessment during exercise in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. J. Pediatr. 2008, 84 (4): 337-343.
- McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study Lancet. 2003; 361: 1671-1676.

- Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1): 9-12.
- Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia TA, Paschoal IA. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonar thromboembolism. *J Bras Pneumol* 2008, 34(5): 328-32.
- Moreira MM, Terzi RGG, Vieira RW, Petrucci Junior O, Paschoal IA, Oliveira PPM, Vilarinho KAS, Braile DM. Variáveis capnográficas pré e pós-tromboendarterectomias pulmonares. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22(4):509-512.
- Nagano Y, Baba R, Kuraishi K et al. Ventilatory control during exercise in normal children. *Pediatr Res* (1998); 43: 704–707.
- Neto TLB, Tebexreni AS, Tambeiro VL. Aplicações práticas da ergoespirometria na atleta. *Rev Soc Cardiol Estade de São Paulo*. 2001; 11(3): 695-705.
- Nixon PA, Orenstein DM, Curtis SE, Ross EA Oxygen supplementation during exercise in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(4):807-11.
- Ortiz AC, Muneshike M, Martins FANC. Influência da insuflação de gás traqueal sobre a capnografia de pacientes anestesiados. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2008; 58(5): 440-446.
- Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ Jr. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):18-23.

- Parazzi PLF, Barros-Filho AA, Antonio MARGM, Schivinski CIS. Interferência do crescimento na função pulmonar. *Pediatria Moderna* 2012;12(48):214-222.
- Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease . *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:74.1-8
- Pereira FM, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF, Toro AADC, Hessel G, Ribeiro JD. Desempenho funcional de pacientes com fibrose cística e indivíduos saudáveis no teste de caminhada de seis minutos. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):735-744
- Pianosi P, Hochman J. End-tidal estimates of arterial PCO₂ for cardiac output measurement by CO₂ rebreathing: a study in patients with cystic fibrosis and healthy controls. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(3):154-60.
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ *et al.* Atwo-year randomized, placebo controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001; 139:813–820.
- Que C, Cullinan P, Geddes D. - Cystic fibrosis: Improving rate of decline of FEV₁ in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006; 61:155–157.
- Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in Cystic Fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr* 1994; 124: 177-92.
- Rand S, Prasad AS. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012. 6(3), 341–352.
- Reis FJC e Damasceno C. Cystic fibrosis. *J. pediatr.* 1998; 74 (Supl.1): S76-S94.

- Ren CL, Brucker JL, Rovitelle AK, Bordeaux KA. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41: 345-9.
- Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. - Controversies in cystic fibrosis – from pediatrician to specialist. *J Pediatr.* 2002; 78(Suppl. 2): S171-S186.
- Ribeiro MAGO. Capnografia volumétrica como meio de detectar obstrução pulmonar periférica precoce em pacientes com fibrose cística. (Tese). Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2010.
- Ribeiro MAGO *et al.* Capnografia volumétrica como meio de detectar obstrução pulmonar periférica precoce em pacientes com fibrose cística. *J. Pediatr.* 2012; 88(6): 509-517.
- Rocco AE *et al.* Effect of continuous and interval exercise training on the PetCO₂ response during a graded exercise test in patients with coronary artery disease. *Clinics.* 2012;67(6):623-8.
- Romero VP, Rodrigues B, Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International Journal of COPD.* 2007; 2(3): 381-391.
- Rozov T. *Doenças Pulmonares em Pediatria.* 1º ed., São Paulo: editora Atheneu, 2004, p.443-59.
- Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of Cystic Fibrosis severity: State of the art. *J Bras Pneumol* 2004; 30(3) 286-298.

- Santos CIS. Efeito da antibioticoterapia e da fisioterapia respiratoria na função pulmonar de pacientes com fibrose cistica em exacerbação pulmonar aguda. [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2008.
- Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired Aerobic Function in Young Cystic Fibrosis Patients During Ramp Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Apr 28. [Epub ahead of print]
- Schmalisch G. In: Gravenstein JS, Jaffe MB, Paulus DA. *Capnography: aspects clinical. Carbon dioxide over time and volume.* Cambridge: Br. J. Anaesth. 2005; 94(5): 695-696.
- Schneiderman-Walker J, Coates AL. Does carbon dioxide retention during exercise predict a more rapid decline in FEV1 in cystic fibrosis? *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(8): 792–795.
- Sexauer WP, Cheng HK, Fiel SB. Utility of the breathing reserve index at the anaerobic threshold in determining ventilatory-limited exercise in adult cystic fibrosis patients. *Chest.* 2003;124(4):1469-75.
- Silva OB, Saraiva LCR. Indicações do teste ergométrico em crianças e adolescentes. *Rev Bras Med Esporte.* 2004, 10(5): 416-419.
- Silva OB; Filho DCS. Uma nova Proposta para Orientar a Velocidade e Inclinação no Protocolo em Rampa na Esteira Ergométrica. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81(1): 42-7.
- Tebexreni AS, Lima EV, Tambeiro L, Neto TLB. Protocolos tradicionais em ergometria, suas aplicações práticas versus protocolo de rampa. *Rev. Soc. Cardiol* 2001, 11(3): 519-528.

- Terheggen-Lagro SW, Arets HG, Van der Laag J, Van der Ent CK. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2007;30(2):279-85.
- Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34(3):228-31
- Triantafyllidou C et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulmonary Medicine*. 2013; ID 514817, 9 pages.
- Veronez LF. A capnografia volumétrica na avaliação da doença pulmonar em pacientes adultos com fibrose cística e pacientes bronquectásicos não fibrocísticos. [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2010.
- Verschuren F, Heinonen E, Clause D, Roeseler J, Thys F, Meert P, Marion E, El Gariani A, Col J, Reynaert MS, Liistro G. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2004; 30:2129-2132.
- Verschuren F, Heinonen E, Clause D, Zech F, Reynaert MS, Liistro G. Volumetric capnography: reliability and reproducibility in spontaneously breathing patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25:275-280.

9-ANEXOS

Anexo 1: Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 20/05/12
(Grupo III)

2ª VIA

PARECER CEP: Nº 1182/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0909.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA POR MEIO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA DURANTE UM TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Paloma Lopes Francisco Parazzi

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/12/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 15/04/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar a eficácia com o auxílio da capnografia volumétrica analisando a ventilação pulmonar; a eficiência ventilatória e a produção de dióxido de carbono durante um teste de esforço físico entre indivíduos com fibrose cística e indivíduos saudáveis.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo e controlado, realizados com pacientes do Ambulatório de Fibrose Cística do HC/UNICAMP. Os pacientes serão encaminhados para o Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) onde serão submetidos aos métodos de avaliação iniciais: coleta de parâmetros cardiorrespiratórios, mensuração dos valores dos gases exalados em repouso, espirometria, teste de esforço associado à capnografia volumétrica, sequencialmente. Os indivíduos que participarão do grupo controle participarão de todas as etapas sendo excluída somente a avaliação dos escores clínicos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

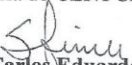
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de fevereiro de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS RESPONSÁVEIS PELOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Título do projeto: **EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA POR MEIO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA DURANTE UM TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Senhores pais:

Será realizada uma pesquisa sobre a função pulmonar em pacientes com fibrose cística através de exercício de esforço físico realizado em esteira eletrônica.

O motivo desta pesquisa está relacionado à importância de verificar a capacidade física e a função pulmonar nesses pacientes objetivando potencializar a importância do exercício físico na rotina e tratamento desses pacientes.

Para participação no trabalho seu filho será submetido a testes que provavelmente já realizou como o teste na esteira, onde seu filho andará na esteira com esforço progressivo no máximo até 12 minutos e a espirometria que já é feita de rotina no serviço.

Esse estudo não trará ao seu filho (a) risco algum, em nenhum dos procedimentos que ele realizará. É importante ressaltar que durante os procedimentos da pesquisa seu filho deverá continuar com seu acompanhamento médico de rotina assim como seu tratamento, a pesquisa não deve interferir na rotina médica de seu filho.

Com os resultados deste trabalho a equipe multiprofissional e o ambulatório de FC/HC-Unicamp poderá traçar uma meta de tratamento mais adequada para seu filho (a), podendo assim, melhorar a qualidade de vida do seu filho (a) e de outros pacientes.

Gostaria de deixar claro que as informações obtidas serão mantidas em sigilo e que o(a) Sr.(a) não será identificado(a) pelo nome. Todas as informações obtidas ficarão sob minha responsabilidade e trabalharei com os dados de forma global, isto é, reunindo as informações de todas as pessoas que participarão do estudo.

Por outro lado, é importante lembrar que a sua participação é estritamente voluntária, lhe garanto todos os esclarecimentos necessários durante e após a realização da pesquisa e o(a) Sr.(a) poderá retirar o seu consentimento em qualquer fase da mesma e sem nenhum prejuízo à sua pessoa ou ao seu cuidado.

A pesquisadora responsável por esse estudo é a mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente Paloma Lopes Francisco Parazzi. Qualquer dúvida pode ser tirada no Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone 35218936.

O Sr.(a) concorda que seu filho participe desta pesquisa?

Este termo de consentimento pós-informação é o documento que comprova a sua permissão. Preciso da sua assinatura para oficializar o seu consentimento.

Agradeço, desde já, sua valiosa colaboração e nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos.

Nome: _____

Assinatura: _____

RG: _____

Endereço: _____

Data: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/ GRUPO CONTROLE-INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Título do projeto: **EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA POR MEIO DA CAPNOGRAFIA
VOLUMÉTRICA DURANTE UM TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Senhores pais:

Será realizada uma pesquisa sobre a função pulmonar em pacientes com fibrose cística através de exercício de esforço físico realizado em esteira eletrônica.

O motivo desta pesquisa está relacionado à importância de verificar a capacidade física e a função pulmonar nesses pacientes objetivando potencializar a importância do exercício físico na rotina e tratamento desses pacientes.

Para participação no trabalho seu filho será submetido a testes que provavelmente já realizou como o teste na esteira, onde seu filho andarà na esteira com esforço progressivo no máximo até 12 minutos e a espirometria que já é feita de rotina no serviço.

Esse estudo não trará ao seu filho (a) risco algum, em nenhum dos procedimentos que ele realizará. A participação do seu filho(a) se faz necessária para que possamos comparar os resultados obtidos dos pacientes com fibrose cística com indivíduos saudáveis para que com os resultados a equipe multiprofissional e o ambulatório de FC/HC-Unicamp poderá traçar uma meta de tratamento mais adequada para seu filho (a), podendo assim, melhorar a qualidade de vida do seu filho(a) e de outros pacientes.

Gostaria de deixar claro que as informações obtidas serão mantidas em sigilo e que o(a) Sr.(a) não será identificado(a) pelo nome. Todas as informações obtidas ficarão sob

minha responsabilidade e trabalharei com os dados de forma global, isto é, reunindo as informações de todas as pessoas que participarão do estudo.

Por outro lado, é importante lembrar que a sua participação é estritamente voluntária, lhe garanto todos os esclarecimentos necessários durante e após a realização da pesquisa e o(a) Sr.(a) poderá retirar o seu consentimento em qualquer fase da mesma e sem nenhum prejuízo à sua pessoa ou ao seu cuidado.

A pesquisadora responsável por esse estudo é a mestrande em Saúde da Criança e do Adolescente Paloma Lopes Francisco Parazzi. Qualquer dúvida pode ser tirada no Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone 35218936.

O Sr.(a) concorda que seu filho participe desta pesquisa?

Este termo de consentimento pós-informação é o documento que comprova a sua permissão. Preciso da sua assinatura para oficializar o seu consentimento.

Agradeço, desde já, sua valiosa colaboração e nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos.

Nome: _____

Assinatura: _____

RG: _____

Endereço: _____

Anexo 3- Escore de Schwachman

<i>Pontuação</i>	<i>ATIVIDADE GERAL</i>	<i>EXAME FÍSICO</i>
0	<i>Atividade plena; tolerância ao exercício</i>	<i>S/ tosse; FC e FR normais;</i>
25	<i>normal; boa disposição; desenvolvimento motor normal; frequência escolar normal</i>	<i>s/ evidências de enfisema; pulmões limpos à ausculta; boa postura; s/ baqueteamento</i>
20	<i>Leve limitação a atividade intensa, cansa ao final do dia ou após exercício prolongado; menos energético; limite inferior do desenvolvimento motor normal; ocasionalmente irritado ou apático; boa frequência escolar</i>	<i>Tosse seca ocasional; FC e FR normais no repouso; enfisema leve; MV rude, roncos e TE prolongado ocasionais; boa postura; baqueteamento leve</i>
15	<i>Descansa voluntariamente; cansa após exercício; moderadamente inativo; leve retardo motor; falta espontaneidade; passivo ou irritável; frequência escolar regular</i>	<i>Tosse leve e crônica matinal após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia; s/tosse noturna; FC e FR levemente □ ; □ diâmetro AP e diafragma rebaixado; MV rude, crepitantes, roncos/sibilos; baqueteamento 1/2</i>
10	<i>Atividade física e tolerância ao exercício limitadas; dispnéico após exercícios; retardo motor moderado; agitado ou irritado; preguiçoso ou abatido; frequência escolar</i>	<i>Tosse crônica, freqüente, repetitiva, produtiva, raramente paroxística; FC e FR □ moderado; enfisema moderado a grave, frequentemente c/ deformidade ao RX; crepitantes, roncos e sibilos usualmente presentes e disseminados,</i>

baixa;

baqueteamento 2/3

pode requerer professor particular

Limitação grave da atividade; dispnéia e Tosse severa paroxística, freqüente, produtiva, ortopnéia; inativo ou confinado a frequentemente c/ vômitos e hemoptise; tosse cama/cadeira;

noturna; taquipnéia e taquicardia; enfisema

5

marcado retardo motor;

grave; crepitantes, roncos e sibilos generalizados;

apático ou irritado;

expiração audível;

não pode assistir às aulas

má postura; 3/4 baqueteamento; cianose freq

NUTRIÇÃO

ACHADOS RADIOLÓGICOS

Peso e altura acima do %25 ou compatível

c/ padrão familiar; tônus e massa muscular

25

normais; gordura subcutânea normal;

S/ evidências de enfisema;

maturação sexual normal; fezes quase

s/ aumento na trama bronco vascular;

normais; bom apetite

s/ infiltrações ou atelectasias

Peso e altura acima do %10 ou levemente

abaixo do padrão familiar; tônus e massa

20

muscular bons; tecido subcutâneo Evidências mínima de enfisema;

levemente diminuído; maturação sexual leve aumento da trama bronco vascular;

levemente retardada; apetite normal e fezes s/ infiltrados ou atelectasias

+ frequentemente e leve alteração

Peso e altura acima do %3 ou Enfisema moderado;

15

moderadamente abaixo do padrão familiar; diâmetro AP aumentado;

peso usualmente deficiente para altura; campos pulmonares mais radiolucentes,

tônus e massa muscular regulares; gordura diafragma moderadamente rebaixado;
subcutânea deficiente, abdome levemente trama bronco vascular aumentada;
distendido; maturação sexual retardada; atelectasias localizadas ou irregulares;
apetite regular; fezes volumosas, infiltrado ocasional transitório
mau cheiro, flutuantes formadas

Peso e altura acima do %3 e deficiente para
altura; tônus e massa muscular pobres;
deficiência marcada de gordura
subcutânea; distensão abdominal
moderada; maturação sexual insuficiente,
sem estirão; mau apetite; fezes pouco
formadas, volumosas, mau cheiro,
gordurosas

Mal-nutrido e baixo; músculos fracos,
flácidos e pequenos; s/ gordura subcutânea;
perda de peso freqüente; fezes freqüentes,
volumosas, mau cheiro e gordurosas;
prolapso retal freqüente

Enfisema marcado; aumento do diâmetro AP
marcado; marcado rebaixamento do diafragma;
silhueta cardíaca estreita; áreas de atelectasias
disseminadas; atelectasias segmentares ou
lobares ocasionais; focos persistentes de
infiltrações; cistos localizados;
aumento marcado da trama

Alterações extensivas; hiperinsuflação grave;
infiltrado e atelectasias disseminadas; formação
disseminada de cistos; formação de
abscessos; aletectasias lobares
persistentes

Anexo 4 - Escore de Clínico da Fibrose Cística

Componentes do CFCS

Subjetivos	1	2	3	4	5
Tosse	sem tosse	ao exercício e fisioterapia	frequente	dia e noite	dia e noite + dor torácica
Secreção	sem secreção	ocasional, fisioterapia	pouca quantidade	aumentada, escura	abundante, sangue
Apetite	excelente	Bom	normal	diminuído	Pobre
Dispnéia	sem dispnéia	ao exercício	subir escadas	atividades de vida diária	Sempre
Energia	excelente	Boa	estável	pobre	Letárgico
Objetivos	1	2	3	4	5
Temperatura	< ou = 37.1	37.2 - 37.9	38.0 - 38.3	38.4 - 38.8	> ou = 38.9
peso *	aumento > ou = a 1	aumento de 0.4 - 0.99	de = ou - 0.39	queda de 0.4 - 0.99	queda > ou = 1
FR**	normal	+2 SD	+ 3 SD	+ 4 SD	+ 5 SD
Sons respiratórios	normais	alteração 1	" 2	" 3	" 4
Crepitação	Sem	1	2	3	4

Total - subjetivos + objetivos = máximo de 50 (gravidade)

Anexo 5 – Cystic Fibrosis Foundation Score

Os 10 sinais e sintomas da exacerbação pulmonar na fibrose cística

1. Aumento da tosse
2. Aumento da produção de escarro
3. Febre
4. Anorexia e perda de peso
5. Absenteísmo na escola ou trabalho
6. Diminuição da tolerância aos exercícios
7. Diminuição na SpO₂
8. Novos achados à ausculta pulmonar
9. Novos achados ao raio X de tórax
10. Redução de mais de 10% no VEF₁
11. Aumento da frequência respiratória

Anexo 6-Escala Analógica Visual de Percepção de Esforço-Borg

0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhum	Muito, muito fraco	Muito fraco	Fraco	Moderado	Pouco Forte	Forte		Muito Forte		Muito, Muito Forte	Máximo

Anexo7-Questionário sobre condições de saúde

Data: ___/___/_____

Nome: _____

Data nascimento: ___/___/_____

Peso: _____ Altura: _____ Gênero: ___masulino ___feminino

Faz uso de algum medicamento: () sim () não.

Se sim, qual?-

Realizou alguma cirurgia: () sim () não.

Se sim, qual?-

Tem alguma doença respiratória: () sim () não.

Se sim, qual?-

Outras doenças: () sim () não.

Se sim, qual?-

Dificuldade de deambulação: () sim () não.

Sente falta de ar: () sim () não.

Se sim, em qual situação?-

Realiza atividade física: () sim () não.

Se sim, qual?-

Qual frequência:

() 1 a 3 dias por semana

() 4 a 5 dias por semana

() 6 ou 7 dias por semana

Duração do exercício físico:

() Menos que 20 minutos

() Entre 20 e 30 minutos

() Mais que 30 minutos