

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FISIOTERAPIA
**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO E DESEMPENHO FÍSICO-
FUNCIONAL**

Jaqueline de Paula Borges

**Comparação do teste de caminhada de dois e de seis minutos na avaliação da
dessaturação de oxigênio induzida pelo esforço e na capacidade funcional de
crianças e adolescentes com Fibrose Cística**

Juiz de Fora
2019

Jaqueline de Paula Borges

**Comparação do teste de caminhada de dois e de seis minutos na avaliação da
dessaturação de oxigênio induzida pelo esforço e na capacidade funcional de
crianças e adolescentes com Fibrose Cística**

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Ciências da Reabilitação e
Desempenho Físico-Funcional da Universidade
Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.
Área de concentração:

Orientador: Profa. Dra. Carla Malaguti - UFJF.
Coorientador: Profa. Dra. Marta Cristina Duarte - UFJF

Juiz de Fora
2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Borges, Jaqueline de Paula.

Comparação do teste de caminhada de dois e de seis minutos na avaliação da dessaturação de oxigênio induzida pelo esforço e na capacidade funcional em crianças e adolescentes com Fibrose Cística / Jaqueline de Paula Borges. -- 2019.

141 p. : il.

Orientadora: Carla Malaguti

Coorientadora: Marta Cristina Duarte

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Engenharia. Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico Funcional, 2019.

1. Fibrose Cística. 2. Teste de caminhada. 3. Oximetria. I. Malaguti, Carla, orient. II. Cristina Duarte, Marta, coorient. III. Título.

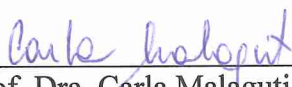
Jaqueline de Paula Borges

**Comparação do teste de caminhada de dois e de seis minutos na avaliação da
dessaturação de oxigênio induzida pelo esforço e na capacidade funcional de crianças e
adolescentes com Fibrose Cística**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Mestrado em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional

Aprovada em 18 de novembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Carla Malaguti

Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dra. Fernanda Lanza

Universidade Federal de Minas Gerais



Prof. Dra. Rosa Maria de Carvalho

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho aos meus pais, Cleide e Carlos Magno, que sempre me incentivam, acreditam na minha capacidade e nunca medem esforços para me ver feliz alcançando os meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, por ter colocado pessoas tão incríveis ao meu lado durante essa caminhada e por nunca me desamparar nos momentos difíceis.

À minha família. Meus pais, Cleide Marques de Paula Borges e Carlos Magno da Rocha Borges, por sonhar os meus sonhos e proporcionar a mim e meus irmãos o melhor que podiam, sempre nos colocando em primeiro lugar. Amo muito os senhores! Obrigada por tudo!

Aos meus irmãos, Gerônimo Augusto de Paula Borges e Leonorico Eduardo de Paula Borges pelo apoio, amizade, amor e companheirismo de sempre.

A minha avó Ana D'arc Marques de Paula pelas orações e o carinho de sempre comigo.

A minha orientadora, profa. Dra. Carla Malaguti, pela amizade e por toda sua atenção, carinho, dedicação e tempo despendidos a mim. Por TODOS os ensinamentos, exigências e paciência comigo. E acima de tudo, por sempre acreditar na minha capacidade até mesmo quando eu duvidava. Você foi fundamental pra que eu chegasse até aqui e é um exemplo para mim de pessoa e profissional! Muito obrigada!

A Luciana Santos de Carvalho, pela amizade, paciência e inserção no ambulatório de Fibrose Cística de Juiz de Fora. Por ter me apresentado a cada paciente e aos profissionais da equipe multiprofissional, me mostrando onde ficava cada documento, ajudado nas coletas, e ter compartilhado comigo suas experiências e ensinamentos sobre o grande universo da Fibrose Cística.

A Profa. Dra. Rosa Maria de Carvalho, pela amizade, por ter me contagiado com a sua grande paixão que é a Fibrose Cística e por todos os ensinamentos.

A Profa. Dra. Marta Cristina Duarte por ter dividido suas experiências e permitido que eu acompanhasse o dia a dia dos pacientes no ambulatório.

Ao Prof. Dr. Evanirso da Silva Aquino por ter me inserido no ambulatório de Fibrose Cística de Belo Horizonte e ter tornado possível às coletas.

A todos os pacientes e seus familiares que cederam um pouco do seu tempo e tornaram possível esse trabalho, Muito obrigada!

Aos alunos Felipe Meireles de Azevedo (futuro mestre), HygorMelquíades, Rita Sene e Débora Carvalho por toda dedicação e ajuda nas coletas, sem vocês com certeza não chegaria até aqui!

E ao grupo de estudo, por todo o conhecimento, amizade e experiências compartilhadas durante esses anos. E novamente a Profa. Dra. Carla Malaguti, por sempre nos incentivar a ter raciocínio crítico e debater os assuntos abordados no grupo.

Agradeço imensamente de coração!!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Introdução: O teste de caminhada de seis minutos (TC6) tem sido utilizado na fibrose cística para avaliar a tolerância ao esforço, detectar dessaturação induzida pelo esforço, graduar o estado funcional, avaliar resposta a intervenções, estratificar pacientes com indicações para o transplante pulmonar, além de fornecer informações prognósticas importantes. Embora o TC6 tenha seu reconhecido valor, este pode ser desmotivante para crianças e adolescentes com FC. Um teste mais conciso como o teste de caminhada de dois minutos (TC2) pode ser uma alternativa interessante para essa população. **Objetivo:** Determinar se o TC2 fornece as mesmas informações quanto a dessaturação induzida pelo esforço e discriminação da capacidade funcional como o TC6 em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Método:** 51 crianças e adolescentes com FC, normoxêmicos ao repouso, realizaram avaliação clínica e antropométrica, espirometria, dois TC2 e dois TC6 em ordem aleatória. Medidas da distância caminhada e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foram avaliadas. A dessaturação induzida pelo esforço foi estabelecida na detecção SpO_2 menor do que 90% e queda maior que 4% da SaO_2 basal durante os testes. **Análise estatística:** Teste t de Student foi utilizado para comparar as variáveis entre o melhor TC6 e o TC2. Teste t não-pareado foi usado para comparar a dessaturação induzida pelo esforço entre os TC6 e TC2. O teste do χ^2 (exato de Fisher) foi usado para avaliar a associação entre a dessaturação do TC2 e TC6. Análise de Odds ratios (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi utilizada para estimativa de risco de dessaturação. A curva ROC foi usada para identificar um ponto de corte para discriminação da capacidade funcional no TC2. Valor de $p \leq 0,05$ foi assumido para todos os testes. **Resultados:** Os pacientes avaliados apresentavam idade de $10,33 \pm 3,60$ anos, volume expiratório forçado em um segundo de $2,00 \pm 0,88$ L e $83,49 \pm 29,34$ % pred. Houve diferença na distância percorrida entre os TC2 e TC6, porém sem diferença entre as variáveis de FC, SpO_2 e sintomas. O χ^2 demonstrou 75% de concordância na avaliação da dessaturação induzida pelo esforço entre os dois testes. A análise de OR demonstrou que quem dessaturou no TC2 tem 5,5 vezes mais chances de dessaturar no TC6 (IC95% 1,11–27,15; $p=0,39$). A curva ROC identificou a distância de 175m (área sob a curva: 0,82; $p < 0,001$) para discriminar baixa ou alta capacidade funcional no TC2. Pacientes que não dessaturaram no TC6 apresentaram maior distância caminhada

comparados aos que dessaturaram (DTC6: 554 ± 80 vs 502 ± 143 m; $p < 0,05$), porém no TC2 os pacientes que dessaturaram não apresentaram diferença na distância caminhada dos que os que não-dessaturaram (DTC2: 171 ± 30 vs 167 ± 26 m; $p > 0,05$).

Conclusão: O TC2 foi capaz de detectar a dessaturação esforço-induzida, porém não foi capaz de discriminar a capacidade funcional comparável ao TC6 em crianças e adolescentes com FC.

Descritores: Fibrose Cística, Teste de caminhada, Oximetria.

ABSTRACT

Introduction: The six minute walk test (6MWT) has been used in cystic fibrosis (CF) to assess exercise tolerance, detect exercise-induced desaturation, grade functional status, assess intervention response, stratify patients with indications for lung transplantation, in addition to providing important prognostic information. Although the 6MWT has its recognized value, it can be demotivating for children and adolescents with CF. A more concise test as the two minute walk test (2MWT) may be an interesting alternative for this population. **Objective:** Determine whether TC2 provides the same information for stress-induced desaturation and functional capacity discrimination as 6MWT in children and adolescents with CF. **Method:** 51 children and adolescents with CF, normoxemic at rest, performed clinical and anthropometric evaluation, spirometry, two 2MWT and two 6MWT in random order. Measurements of walking distance, oxygen peripheral saturation (SpO₂) were evaluated. Stress-induced desaturation was established at SpO₂ detection lower than 90% and decline greater than 4% of baseline SaO₂ during testing. **Statistical analysis:** Student's t-test was used to compare the variables between the best 6MWT and 2MWT. Unpaired t-test was used to compare stress-induced desaturation between the 6MWT and 2MWT. The χ^2 test (Fisher's exact) was used to evaluate the association between the desaturation of the 2MWT and the 6MWT. The Odds ratios analysis (OR) and 95% confidence interval (95% CI) was used for the estimation of desaturation. The ROC curve was used to identify a cut-off point for discriminating functional capacity on 2MWT. A value of $p \leq 0.05$ was assumed for all tests. **Results:** The patients evaluated exhibit 10.33 ± 3.60 years old, forced expiratory volume in one second of 2.00 ± 0.88 L and $83.49 \pm 29.34\%$ pred. There was a difference in the distance walking between the 2MWT and 6MWT, but no difference between HR, SpO₂ and symptoms. The χ^2 showed 75% agreement in the exercise-induced desaturation evaluation between the two tests. The OR analysis showed that those who were unsaturated in 2MWT are 5.5 times more likely to desaturate in the 6MWT (95% CI 1.11–27.15; $p = 0.39$). The ROC curve identified the distance of 175m (area under the curve: 0.82; $p < 0.001$) to discriminate low or high functional capacity in the 2MWT. Patients who did not desaturate in the 6MWT presented greater walking distance compared to those who desaturated (6MWD: 554 ± 80 vs 502 ± 143 m; $p < 0.05$), but in the 2MWT, the patients who desaturated did not show any difference in

walking distance than those who did not desaturate (2MWT: 171 ± 30 vs 167 ± 26 m; $p > 0.05$). **Conclusion:** 2MWT was able to detect exercise-induced desaturation, but was not able to discriminate functional capacity comparable to 6MWT in children and adolescents with CF.

Key words: Cystic Fibrosis, walk test, oximetry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Heredograma da Fibrose Cística	26
Figura 2	Categoria das mutações e suas particularidades	27
Figura 3	Categoria das mutações	28
Figura 4	Taxa de detecção da mutação causadora da Fibrose Cística	29
Figura 5	Fisiopatogenia da Fibrose Cística	31
Figura 6	A Glândula sudorípara na Fibrose Cística	32
Figura 7	A alteração no pâncreas do fibrocístico	35
Figura 8	O acometimento do pâncreas e intestino delgado	35
Figura 9	A via aérea na Fibrose Cística	37
Figura 10	O acometimento da via aérea na Fibrose Cística	38
Figura 11	O clearance pulmonar na Fibrose Cística	38
Figura 12	Triagem neonatal para Fibrose Cística	41
Figura 13	Ilustração do Teste de caminhada de dois e de seis minutos	56
Figura 14	Fluxograma do protocolo do estudo	71
Figura 15a	Bland Altman do TC61 x TC62	75
Figura 15b	Bland Altman do TC2 x TC2	75
Figura 16	Curva Receiver operating characteristic (ROC)	77
Quadro 1	Equivalência entre percentis e escores-z	44
Quadro 2	Ponto de corte P/I, P/E, IMC/IDADE, E/I para crianças de 0 a 5 anos	45
Quadro 3	Ponto de corte P/I, P/E, IMC/IDADE, E/I para crianças de 5 a 10 anos	45
Quadro 4	Ponto de corte P/I, P/E, IMC/IDADE, E/I, para crianças de 10 a 20 anos	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de referência do teste do suor	40
Tabela 2	Dosagens iniciais recomendadas para a terapia de reposição de enzimas pancreáticas	43
Tabela 3	Classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos	49
Tabela 4	Técnicas fisioterapêuticas de escolha de acordo com a faixa etária	50
Tabela 5	Característica de 51 pacientes com Fibrose Cística	73
Tabela 6	Resultados e reprodutibilidade do Teste de Caminhada de SeisMinutos	74
Tabela 7	Resultados e reprodutibilidade do Teste de Caminhada de Dois Minutos	75
Tabela 8	Correlação das variáveis entre os Testes de Caminhada de Dois e Seis Minutos	76
Tabela 9	Análise da associação da dessaturação entre os testes	76
Tabela 10	Comparação da distância e a dessaturação nos TC6 e TC2	78

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

FC	Fibrose Cística
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
$\Delta F508$	DeltaF508
Na ⁺	Sódio
Cl ⁻	Cloro
K ⁺	Potássio
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
mmol/l	Milimol/Litro
E/I	Estatura/idade
P/I	Peso/idade
P/E	Peso/estatura
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kg	Quilograma
M	Metros
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CPT	Capacidade pulmonar Total
VR	Volume Residual
CVF	Capacidade Vital Forçada
CV	Capacidade Vital
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
FEF _{25%-75%}	Fluxo Expiratório Forçado 25%-75%
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
L	Litros

mEq/kg/dia	Miliequivalente/Quilograma/dia
AFE	Aceleração do fluxo expiratório
DP dec. elevado	Drenagem postural com decúbito elevado
EPAP	Pressão expiratória positiva
DAA	Drenagem autógena assistida
TEF	Técnica expiratória
OOAF	Dispositivo de oscilação oral de alta frequência
CAR	Ciclo ativo da respiração
DA	Drenagem autógena
DAA	Drenagem autógena assistida
OAFPT	Oscilação de alta frequência da parede torácica
ELTGol	Expiração lenta total com a glote aberta em decúbito infralateral
SSH	Solução salina hipertônica
O ₂	Oxigênio
PAO ₂	Pressão parcial de oxigênio
CO ₂	Monóxido de carbono
TC12	Teste de caminhada de doze minutos
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
TC2	Teste de caminhada de dois minutos
DP	Distância percorrida
DTC6	Distância do teste de caminhada de 6 minutos
DTC2	Distância do teste de caminhada de 2 minutos
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio

DIE	Dessaturação de oxigênio induzida pelo esforço
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva
AVD	Atividade de vida diária
Trabalhopico	Carga de trabalho máxima
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	Pico do consumo de oxigênio
VO ₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
HPP	Hipertensão pulmonar primária
DCGC	Doença cardíaca congestiva complexa
CR	Cardiomiopatia restritiva
DPO	Doença pulmonar obstrutiva
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
T	Capacidade de trabalho físico
SaO ₂	Saturação de oxihemoglobina
TD3	Teste do degrau de três minutos
TP	Transplante pulmonar
PAS	Pressão arterial sistólica
DM	Diabetes Melitus
CI	Capacidade inspiratória
PEmáx	Pressão expiratória máxima
PImáx	Pressão inspiratória máxima
HP	Hipertensão pulmonar
PASP	Pressão arterial sistólica pulmonar
DAA	Deficiência de alfa-1 antitripsina
DPI	Doenças pulmonares intersticiais

HPP	Hipertensão pulmonar primária
SE	Síndrome de Eisenmenger's
FR	Frequência respiratória
Trabalho TC6	Produto da DP e peso corporal
PO2	Pulso de oxigênio
DMO	Densidade mineral óssea
AF	Atividade física
FEMs	Funções equivalentes metabólicas
SK	Escore de Shwachman-kulczycki
HCHR	Hormônio do crescimento humano recombinante
MCM	Massa corporal magra
GC	Grupo controle
GE	Grupo experimental
Z-TC6	Escore Z do TC6
Z-IMC	Escore Z do IMC
EB	Escore de Brasfield
EBH	Escore de Bhalla
NAF	Nível de atividade física
ATB-IV	Antibiótico intravenoso
PCR	Proteína c-Reativa
Z-DMO	Escore Z da DMO
QQV-FC	Questionário de qualidade de vida em FC
Freq Card	Frequência cardíaca
VFreq Card	Análise da variabilidade da Freq Card

GFC	Grupo com Fibrose Cística
PAM	Pressão arterial média
VM	Volume minuto
VNI	Ventilação não invasiva
VC	Volume corrente
VCTP	Volume corrente da caixa torácica pulmonar
Vab	Volume abdominal
QFC-R	Questionário de fibrose cística revisado
RVA	Resistência da via aérea
CDCO ₂	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
MMSS	Membros superiores
MMII	Membros inferiores
MSD	Membro superior direito
MSE	Membro superior esquerdo
1-TFM	Teste de força máxima de uma repetição
QQVRS	Questionário de qualidade de vida relacionada à saúde
QQVOMS	Questionário de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde
QQVFC	Questionário de qualidade de vida de Fibrose Cística
CAPV	Capnografia volumétrica
VME	Volume minuto expiratório
VCO ₂	Volume de dióxido de carbono expirado
EM/VC	Razão entre o espaço morto e o volume corrente
CO ₂ exp	Dióxido de carbono expirado

ES	Escala de sensação
ICMB-2	Intervalo de classificação musical de Brunel-2
TSI	Teste de Shuttle incremental
ICF	Índice de custo fisiológico=Freq Card final - Freq Card inicial/velocidade média
DMCI	Diferença mínima clinicamente importante
MMD	Mudança mínima detectável
LUM/IVA	<i>Lumacaftor/Ivacaftor</i>
TLRN	Teste de lavagem respiratória com nitrogênio
LRMN	Lavagem de respiração múltipla com nitrogênio
NAT	Nível de atividade física
$\Delta\text{SpO}_2 \%$	Delta de dessaturação de oxigênio
DP	Desvio padrão
IIQ	Intervalo interquartil
CV	Coeficiente de variação
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
R	Correlação de Pearson ou Spearman
χ^2	Qui quadrado de Fisher
ROC	Curva <i>Receiver operating characteristic</i>
OD	Odds ratios
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CEP

Comitê de Ética e Pesquisa

SUMÁRIO

1	REVISÃO DA LITERATURA.....	25
1.1	FIBROSE CÍSTICA.....	25
1.1.1	DEFINIÇÃO.....	25
1.1.2	GENÉTICA.....	25
1.1.2.1	INCIDÊNCIA DA MUTAÇÃO deltaF508.....	28
1.1.3	FISIOPATOGENIA.....	30
1.1.3.1	MANIFESTAÇÕES DAS GLÂNDULAS SUDORÍPARAS.....	31
1.1.3.2	MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA REPRODUTOR.....	32
1.1.3.3	MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA GASTROINTESTINAL.....;	33
1.1.3.4	MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA RESPIRATÓRIO.....	35
1.1.4	DIAGNÓSTICO.....	39
1.1.5	ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	42
1.1.5.1	FUNÇÃO PULMONAR.....	47
1.1.5.2	FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA.....	50
1.1.5.3	TERAPIA INALATÓRIA.....	51
1.1.5.4	REABILITAÇÃO PULMONAR.....	52
1.1.6	TESTE DE CAMINHADA.....	53
1.1.6.1	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.....	54
1.1.6.2	TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS.....	56
	REFERÊNCIAS.....	58
	ARTIGO.....	66

2	INTRODUÇÃO.....	66
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	67
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPÉCTOS ÉTICOS.....	67
3.2	AMOSTRA.....	68
3.2.1	CÁLCULO AMOSTRAL.....	68
3.3	INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	68
3.3.1	ESPIROMETRIA.....	69
3.3.2	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS E DE DOIS MINUTOS.....	69
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	71
4	RESULTADOS.....	72
5	DISCUSSÃO.....	78
6	CONCLUSÃO.....	81
	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICE A – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.....	86
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	89
	APÊNDICE C – Protocolo do Teste de Caminhada de Dois Minutos.....	92
	APÊNDICE D – Protocolo do Teste de Caminhada de Seis Minutos.....	93
	APÊNDICE E – Revisão sistemática dos artigos de Teste de Caminhada de Seis e de Dois minutos em Fibrose Cística.....	94
	ANEXO A – Escala de Borg modificada.....	131
	ANEXO B – Parecer Consubstanciado do COEP HU-UFJF.....	132
	ANEXO C – Parecer Consubstanciado do COEP FHEMIG.....	136
	ANEXO D – Certificado 16º Congresso SABINCOR de Cardiologia.....	140

ANEXO E – Certificado 19º Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva.....	140
ANEXO F – Certificado 7º Congresso Brasileiro Multidisciplinar de Fibrose Cística.....	141
ANEXO G - Certificado II SUDEFIR e IV Congresso Carioca.....	141

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 FIBROSE CÍSTICA

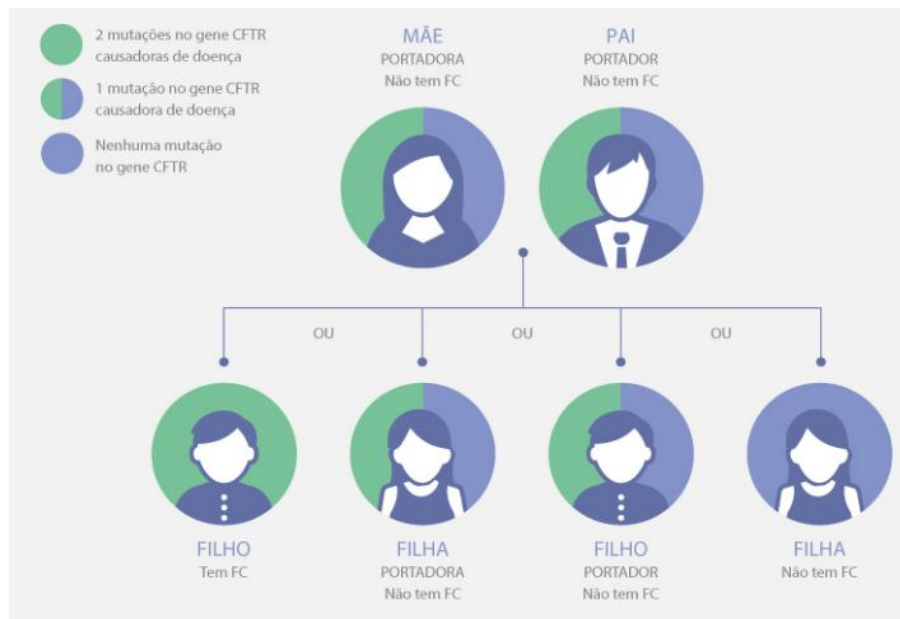
1.1.1 DEFINIÇÃO

A Fibrose Cística é uma doença genética, comum em caucasianos, causada pela mutação do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) identificado no locus 7q31 do braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína do mesmo nome. Essa descoberta só foi possível através da análise genética e clonagem de um pequeno seguimento de DNA, onde foi identificado que a doença é causada por uma deleção de 3 pares de bases, resultando na perda de um aminoácido denominado fenilalanina, na posição 508 (KEREM, et al., RIORDAN, et al., ROMMENS, et al., 1989; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009).

1.1.2 GENÉTICA

Por ser uma doença de herança autossômica recessiva, transmitida somente pelos pais de pacientes com FC portadores de um cromossomo normal e um cromossomo com a mutação, este casal tem 25% de chance de ter um filho com a doença e este ser portador de dois cromossomos com a mutação. A mesma chance de ter uma criança saudável e esta não apresentar nenhuma mutação cromossômica e não ter a doença. E a chance aumenta para 50% do casal ter uma criança portadora de um cromossomo com a mutação e não ter a doença (CysticFibrosis Foundation, 2017) (figura 1).

Figura 1 – Heredrograma da Fibrose Cística



Fonte: extraído de <https://www.cfsource.com.br/gen%C3%A9tica-da-fc/causa-da-fc>

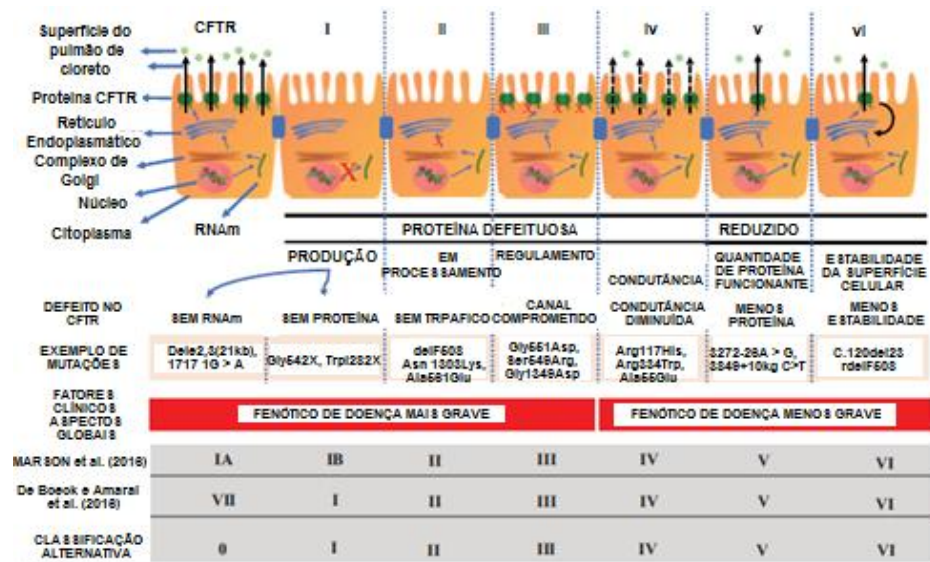
A ação mútua da combinação de mutações (genótipos), ambiente e estilo de vida fazem com que diferentes mutações e genótipos causem sintomas distintos. Assim como a mesma mutação e genótipos, em indivíduos diferentes, causam sintomas diferentes. Isso vale também para a gravidade e o início das manifestações. (MARSON, 2018; MARSON, 2017).

Até agora mais de 2000 tipos de mutações já são conhecidas e esse número tem sido crescente com o passar dos anos (MARSON, 2018). Só em 2018 foram identificadas mais de 400 tipos de mutações com 336 causando a FC, sendo que as cinco mais comuns, de acordo com a ordem decrescente de frequência alélica, são: deltaF508, G542X, G551D, N1303K e W1282X (The Clinical and Functional Translation of CFTR [CFTR2], 2018). Desde 1989 com a descoberta da doença, sabe-se que a mutação deltaF508 era a mais frequente entre os fibrocísticos. Naquela época, das mais de 400 mutações descobertas, a deltaF508 estava presente em 68% das mutações (KEREM et al., 1989).

As mutações são divididas em seis classes, ou em até sete classes (figura 2) de acordo com a alteração na produção, tráfico, função ou estabilidade do CFTR. O normal seria que uma molécula de DNA transcrevesse em RNA mensageiro. No retículo endoplasmático ocorresse a síntese de proteína, de acordo com a sequência de aminoácidos formada, que passaria pelo complexo de Golgi onde esta proteína

seria liberada para exercer sua função de canal seletivo de íons, que no caso é denominada CFTR (figura 3).

Figura 2 – Categoria das mutações e suas particularidades



Fonte: extraído de MARSON, 2018.

Traduzido pelo autor.

Mutações de Classe I são denominadas *nonsense*, *frameshift* e *splicing* e resultam de nenhuma proteína CFTR funcional sendo produzida e chegando na região apical da membrana plasmática. Exemplo de mutações de classe I são G542X e W1282X.

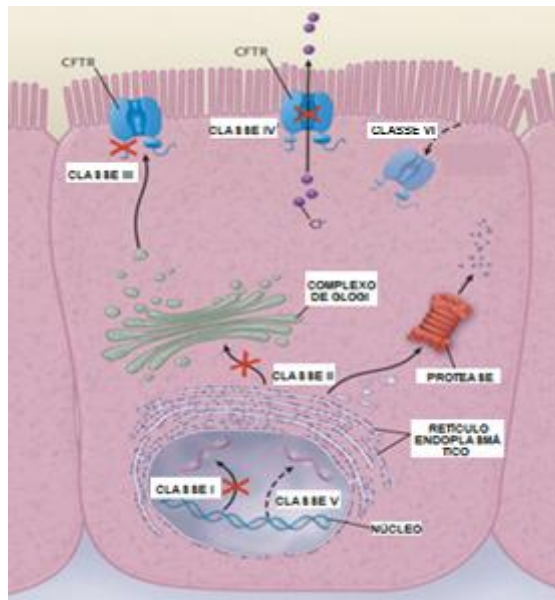
As mutações de Classe II são as mutações mais comuns no CFTR, denominadas *missense*, *aminoaciddeletion*, essas ocorrem devido ao mau processamento do CFTR que resulta em uma quantidade insignificante de CFTR funcional chegando à região apical da membrana plasmática. A deltaF508 é a mutação mais comum da Classe II outro exemplo é a N1303K.

Nas Classes III e IV denominadas *missense*, *aminoacidchange*, ocorre a formação da proteína CFTR, mas essas mutações impedem que a regulação e a condução do canal funcionem corretamente ou porque o canal é raramente aberto ou porque a função do canal é reduzida. A mutação mais conhecida da Classe III e IV é a G551D e as R117H e R347P respectivamente.

E as mutações de Classe V denominadas *splicing*, *missense* e Classe VI denominadas *missense*, *aminoacidchange* que acontecem devido à quantidade

reduzida de CFTR funcional na região apical da membrana plasmática (ZIELENSKI; TSUI, 1995; WILSHANSKI et al., 1995; TSUI, 1992; WELSH; SMITH, 1993) (figura 2).

Figura 3 – Categoria das mutações



Fonte: extraído de ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005.

Traduzido pelo autor.

A gravidade da doença está diretamente relacionada com a quantidade de proteína CFTR disfuncional que chega à região apical da membrana plasmática ou com a quantidade de proteína CFTR que não chega a ser nem produzida. Dessa forma, os pacientes com mutações de classe I, II, III tem um fenótipo grave devido a nenhuma ou uma quantidade insignificante de CFTR residual funcional. Já os pacientes com mutações de classe IV, V, VI apresentam um fenótipo menos grave, apresentando suficiência pancreática e menos complicações pulmonares devido à existência de alguma função residual da proteína CFTR (KRISTIDIS et al., 1992) (figura 3).

1.1.2.1 INCIDÊNCIA DA MUTAÇÃO deltaF508

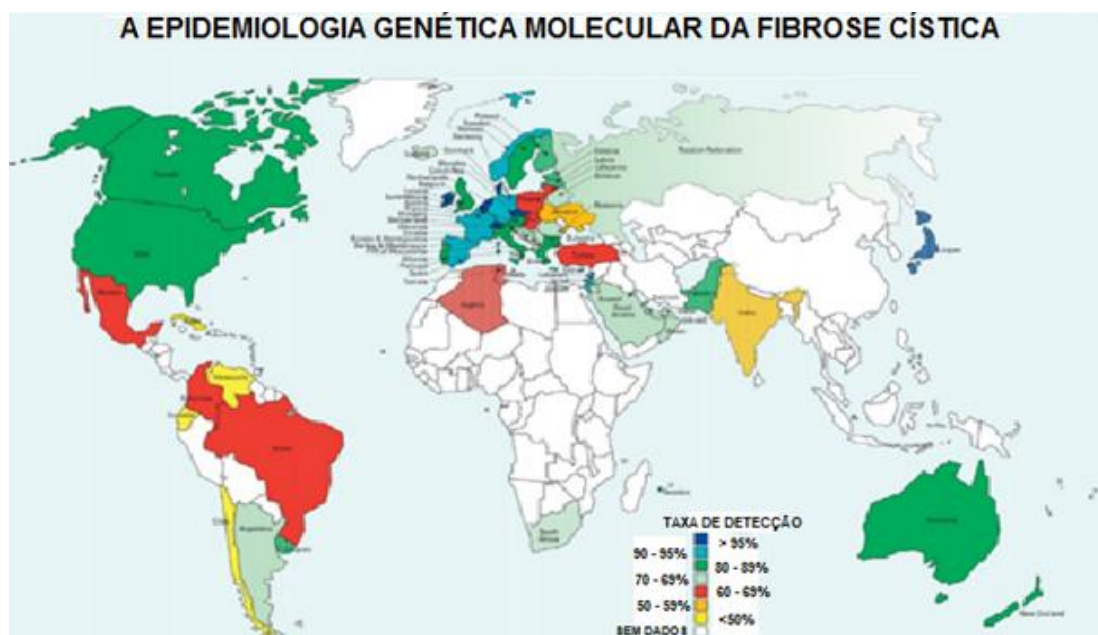
A incidência da fibrose cística no mundo todo varia significativamente (figura 4). Na Europa a incidência é maior, onde 1 em cada 2000 a 3000 recém nascidos apresentam a doença (World Health Organization [WHO], 2018). Em 2016 já foram registrados 44.719 casos, com a frequência alélica da mutação deltaF508 de 24%

na Turquia, e 83% na Dinamarca. E de todos os casos já registrados, 41% são homozigotos para a mutação deltaF508, 41% são heterozigotos para a mutação deltaF508 e 18% apresentam outras mutações. (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry [ECFSPR], 2016).

Já no Brasil, considerando as diferenças regionais e heterogeneidade da população, 1 em cada 7.576 nascidos vivos apresentam FC (RASKIN et al., 2008) e em 2016 já foram registrados 4.654 casos. A incidência da mutação deltaF508 aumentam nos estados da região Sul, com São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul apresentando o maior número de casos. E de todos os casos já registrados, 25,1% eram homozigotos para a mutação deltaF508, 25,3% heterozigotos para a mutação deltaF508, 14,2% eram outras mutações e 35,5% eram resultados negativo ou inconclusivos (Registro Brasileiro de Fibrose Cística [REBRAFC], 2016).

Minas Gerais é o segundo estado com o maior número de nascidos com fibrose cística. Em 2016 foram registrados 527 casos, perdendo somente para o estado de São Paulo com 1185 casos. Com sete centros de referência cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística, o centro de referência de Juiz de Fora ocupa o quarto lugar em 2016 com 38 pacientes sendo atendidos pela equipe multidisciplinar e em 2019 esse número já subiu para 42 pacientes.

Figura 4 – Taxa de detecção da mutação causadora da Fibrose Cística



Fonte: extraído de https://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf

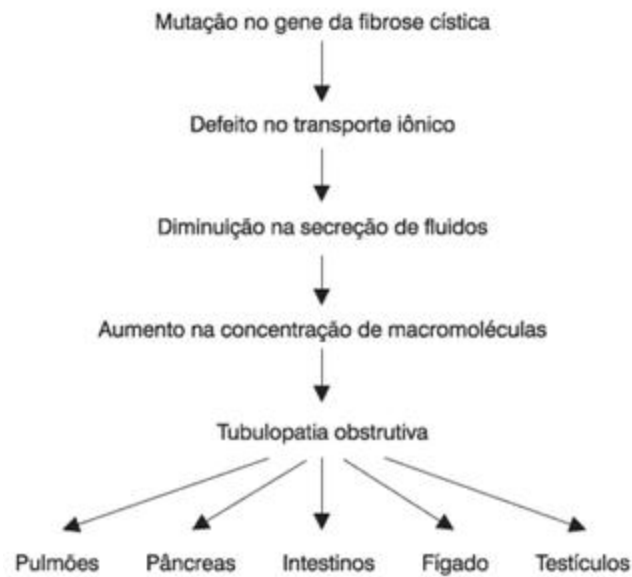
World Health Organization, 2004. Visualizado em 01/11/2018.

1.1.3 FISIOPATOGENIA

Com acometimento multissistêmico e crônico, a mutação do gene CFTR leva a produção defeituosa da proteína de mesmo nome (WAINWRIGHT et al., 2015). Essa proteína é um canal que se encontra na região apical da membrana plasmática das células epiteliais dos pulmões, pâncreas, intestino, fígado, testículos e glândulas sudoríparas (RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A., 2002). Sua função é regular a passagem principalmente dos íons cloro (Cl^-), e, secundariamente, de outros íons como bicarbonato (HCO_3^-), potássio (K^+) (e por isso), desempenhando várias funções. Dentre elas, regular negativamente o transporte de sódio (Na^+) pelo canal de sódio epitelial; regular canais de cloro ativados por cálcio e canais de potássio, e pode, também, desempenhar funções importantes na exocitose e na formação de complexos moleculares na membrana plasmática (KUNZELMANN, 2000).

Quando o indivíduo é portador de mutações genéticas que causam a falta ou funcionamento parcial do CFTR, ocorre redução ou a falta de permeabilidade desses íons através da membrana plasmática das células epiteliais (QUINTON, 1983). O desequilíbrio na concentração desses íons somado ao desequilíbrio no transporte de fluidos leva a diferença de potencial iônico. Consequentemente, as secreções ficam mais desidratadas e viscosas, o que favorece a obstrução dos ductos, posteriormente inflamação e fibrose (KNOWLES; GATZY; BOUCHER, 1981). Essa condição leva ao aparecimento de diversas manifestações clínicas que podem ter início intra útero e vão até a idade adulta, sendo o pâncreas e os pulmões os órgãos mais acometidos (BONO-NERI; ROMANO; ISEDEH, 2018) (figura 5).

Figura 5 – Fisiopatogenia da Fibrose Cística



Fonte: extraído de RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO A., 2002.

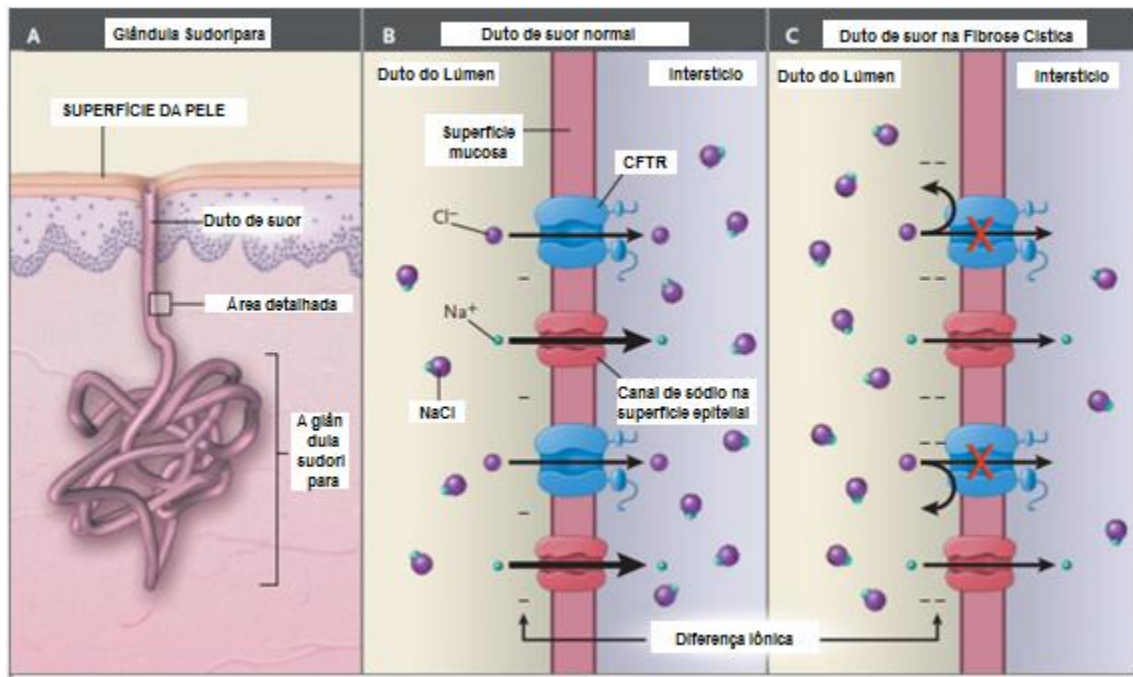
1.1.3.1 MANIFESTAÇÕES DAS GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

Na membrana plasmática das células das glândulas sudoríparas, se encontram o canal de sódio e o CFTR por onde passam os íons Cl^- , Na^+ e fluido. Esses íons são responsáveis pelo equilíbrio hídrico das células através do equilíbrio osmótico. O normal é sair íons Cl^- e Na^+ através do canal CFTR e do canal de sódio livremente, e com isso acontecer um equilíbrio osmótico em relação ao meio extracelular. Na fibrose cística, com o defeito nos canais CFTR, ocorre a reabsorção de íons Cl^- na glândula sudorípara, deixando seu interior rico em cloreto de sódio “sal” (NaCl) e eletronegativo (figura 6). Na tentativa de equilibrar esse gradiente de concentração, deveria ocorrer a saída de Na^+ e Cl^- da glândula para a mucosa através dos canais de sódio e pelo CFTR. Porém com o defeito dos canais de cloro, ocorre o impedimento da passagem de Cl^- , e o fluxo de Na^+ para fora da célula é superior pelos canais de sódio. Mas como boa parte do Na^+ e fluido sairia da célula das glândulas sudoríparas mediante a saída de íon Cl^- pelo CFTR, o suor que surge na superfície da pele do fibrocísticos contém um alto nível de sal (ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005).

Principalmente na primeira infância e no período neonatal, situações que levem a perda significativa de sódio pelo suor podem ocorrer como, por exemplo, no clima quente. Levando a desidratação hiponatrêmica, hipocalêmica e hipoclorêmica,

com alcalose metabólica e elevação nos níveis de renina causando uma elevação da aldosterona (BONO-NERI, ROMANO, ISEDEH, 2018).

Figura 6 – A Glândula sudorípara na Fibrose Cística



Fonte: extraído de ROWE; MILLER; SORSCHER., 2005.

Traduzido pelo autor.

1.1.3.2 MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA REPRODUTOR

O transporte ativo do HCO_3^- pelo CFTR localizado na membrana plasmática das células do endométrio, confere ao útero uma quantidade significativa desse componente. Ele é responsável por capacitar o espermatozóide para a fecundação, enquanto presente nas trompas uterinas (WANG et al., 2003). Quando existe um defeito no CFTR, a secreção do bicarbonato para o endométrio fica prejudicada, afetando a chegada do espermatozoide ao óvulo e prejudicando assim a fecundação.

Dessa forma as mulheres podem apresentar infertilidade ou a subfertilidade que pode estar associada ao espessamento do muco cervicale/ou ao mau estado nutricional. Mas se bem acompanhadas por profissionais capacitados a fim de manter o estado nutricional e pulmonar, a gravidez com término bem sucedido pode acontecer. E nos homens, já intra útero é possível observar disfunção e alteração

das estruturas associadas ao ducto deferente, levando a grande maioria ainfertilidade na adolescência e na fase adulta, que pode estar associada à ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes e azoospermia obstrutiva. (CHAN et al., 2009; O’SULLIVAN, FREEDMAN, 2009; BONO-NERI, ROMANO, ISEDEH, 2018).

1.1.3.3 MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA GASTROINTESTINAL

O sistema gastrointestinal é formado pela boca, faringe, esôfago, estômago, pâncreas, vesícula biliar, fígado, intestino delgado, intestino grosso, e ânus. Na fibrose cística, devido o defeito no CFTR, os primeiros órgãos a serem afetados, que sofrem alteração na estrutura e função são o fígado, estômago, pâncreas e o intestino. Por esse motivo a desnutrição na FC é considerada multifatorial (RATCHFORD; TECKMAN; PATEL, 2018).

O fígado é uma glândula exócrina que desempenha diversas funções no nosso organismo como: armazenamento de vitaminas e de alguns minerais; digestão da gordura no processo digestivo através da secreção biliar; armazenamento e liberação de glicose; síntese de proteínas do plasma; síntese do colesterol; produção de gorduras, além de metabolizar vários medicamentos.

No fibrocístico, o transporte de íons e de fluido fica prejudicado, levando a um aumento da viscosidade do muco biliar, diminuição do fluxo, predispondo à colestase, colelitíase, obstrução biliar, reação inflamatória com fibrose nos ductos e disfunção do órgão secretor com alguns recém-nascidos apresentando icterícia neonatal prolongada.

Essa disfunção também pode levar a doença hepática como esteatose hepática, hiperplasia nodular regenerativa e a outros acometimentos mais graves que podem ter indicação de transplante de fígado, como cirrose focal ou multilobular, hipertensão portal, insuficiência hepática crônica (HERRMANN; DOCKTER; LAMMERT, 2010).

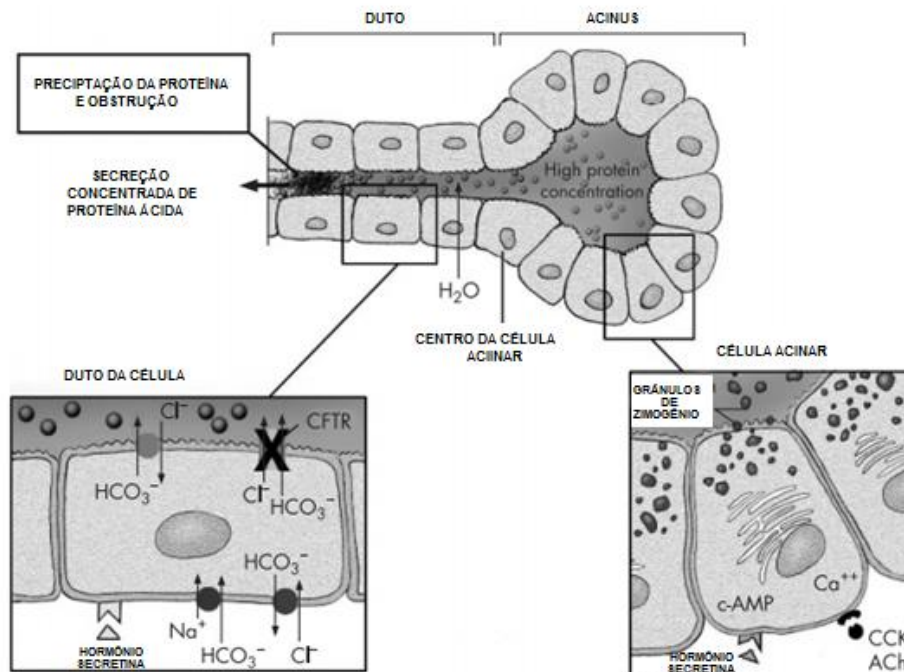
O pâncreas é um órgão responsável pela produção de insulina, suco pancreático, bicarbonato e hormônios. O suco pancreático é rico em enzimas digestivas como (lipase, amilase, tripsina) que auxiliam na digestão de proteínas, carboidratos e gorduras. O normal seria que as células acinares do pâncreas produzissem proteínas, principalmente enzimas digestivas no lúmen acinar, e que ocorresse o fluxo de Cl^- e HCO_3^- de forma a manter a homeostase entre o ducto

pancreático e o interstício. Assim, o fluido no interior do pâncreas estaria alcalino, em volume aumentado e as enzimas ficariam em estado solúvel.

Na fibrose cística, no entanto, o defeito no CFTR impede o fluxo de Cl^- , água e HCO_3^- para o interior do ducto pancreático levando a um fluido mais ácido e menos volumoso (figura 7). Esse fluido ácido no pâncreas leva à precipitação das proteínas secretadas pelas células acinares do pâncreas. Concomitantemente, a liberação de ácido gástrico para o intestino que, em condições normais, seria neutralizado pelo bicarbonato do suco pancreático, não ocorre, e as enzimas diminuem sua atividade ou se tornam inativas por se encontrarem imersas em meio ácido. Com isso, 86% dos pacientes apresentam insuficiência pancreática acompanhada de déficit no crescimento, perda de peso, desnutrição, baixa densidade óssea, diminuição de reserva de gordura corporal, esteatorréia, deficiência de vitaminas lipossolúveis A, D, E, K podendo levar a hiperglicemia, pancreatite crônica recorrente ou idiopática, hipoproteinemia ou anasarca, anemia hemolítica, hipertensão craniana idiopática e alterações na coagulação.

A estase do muco nos ductos ou nas superfícies luminais resulta em dificuldade de digestão no intestino e impactação das fezes com distensão abdominal e desconforto; constipação crônica e prolapso retal, síndrome de obstrução intestinal distal, supercrescimento bacteriano no intestino delgado, fibrose e atrofia dos ductos pancreáticos em resposta a dificuldade de dissolução do suco pancreático (figura 8). Com 20% manifestando obstruções intestinais na forma de íleo meconial, refluxo gastroesofágico patológico e sendo possível já intra útero observar alterações como peritonite meconial, dilatação de alça, ascite, não visualização da vesícula biliar, polidrâmnio. Na adolescência e idade adulta pode ocorrer infecção por *Clostridium difficile*, diabetes mellitus relacionada à fibrose cística ocasionada pela destruição das estruturas celulares de Langerhans, onde é produzido o hormônio insulina, cuja principal função é regular o nível de glicemia no sangue. (KOPELMAN et al., 1985; KOPELMAN et al., 1988; QUINTON, 2008; BONONERI; ROMANO; ISEDEH, 2018; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; MOREIRA; VERGARA; DUARTE, 2007).

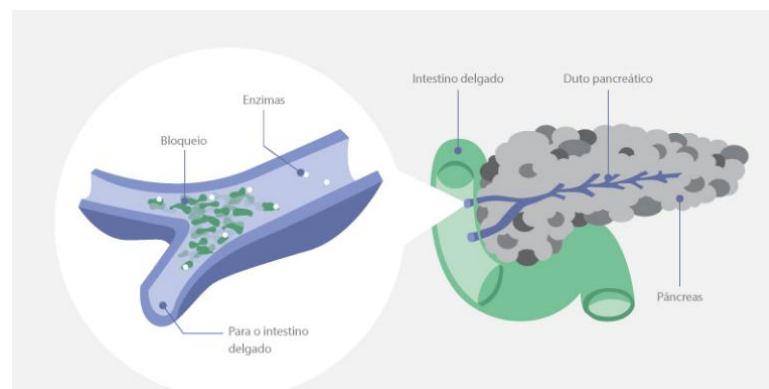
Figura 7 – A alteração no pâncreas do fibrocístico



Fonte: extraído de WILSCHANSKI; DURIE, 2007.

Traduzido pelo autor.

Figura 8 – O acometimento do pâncreas e intestino delgado



Fonte: extraído de <https://www.cfsource.com.br/sintomas/sistema-digestorio>

Vertex produtos farmacêuticos, 2017 visualizado em 03/01/2019.

1.1.3.4 MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA RESPIRATÓRIO:

O epitélio da superfície pulmonar na fibrose cística se comporta de maneira oposta à do ducto sudorífero. Na membrana plasmática das células da via aérea, se

encontram o canal de sódio e o CFTR por onde passam os íons Cl^- , Na^+ e fluido. O normal seria entrar íons Cl^- e Na^+ através do canal CFTR e o canal de sódio livremente, para que haja um equilíbrio osmótico em relação ao meio extracelular.

Na fibrose cística dois modelos são defendidos, o modelo de alto teor de sal e o modelo de baixo volume. No primeiro, o defeito no CFTR levaria a uma maior absorção de sódio através do canal de sódio, como nas glândulas sudoríparas, e a permeabilidade geral do Cl^- seria menor que a do Na^+ com isso a superfície da mucosa da via aérea teria uma carga mais negativa o que inativaria os peptídeos antimicrobianos endógenos e, assim, predisporia os pacientes com a doença a infecções bacterianas. E o segundo, onde a permeabilidade ao Cl^- aconteça no interstício mesmo que de forma defasada através de vias alternativas de absorção, com isso, o resultado é uma absorção de Na^+ pelos canais de sódio e de cloro e fluido pelos canais alternativos (figura 9).

Este aumento do NaCl no interstício provoca a desidratação das superfícies das vias aéreas, aumento da viscosidade do muco (figura 10) levando a um transporte mucociliar defeituoso, que contribuem para obstrução, infecções e reinfecções (figura 11). (ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005). Manifestação de taquipnéia, sibilos, aumento do trabalho respiratório, hiperinsuflação e tosse, sintomas considerados comuns já no período neonatal no fibrocístico. O que vai afetar o sono, a amamentação e a qualidade de vida.

Já na adolescência e idade adulta os sinais e sintomas do sistema respiratório são tosse, dispnéia, aumento da produção de escarro, atelectasia, bronquiectasia, pneumonia e hipertensão pulmonar. Na fase final da doença é comum a expectoração com sangue, hemoptise, impactações mucóides brônquicas, atelectasias, empiema pulmonar, enfisema progressivo, *cor pulmonale*, pneumotórax, fibrose pulmonar, tórax em tonel, broncorréia purulenta principalmente matinal, cianose periférica, retenção de dióxido de carbono, dependência noturna de oxigênio, com maior frequência de exacerbações e intensidade da terapia respiratória e diminuição da qualidade de vida. Nessa fase o distúrbio ventilatório obstrutivo e restritivo é característico devido à fibrose pulmonar associada.

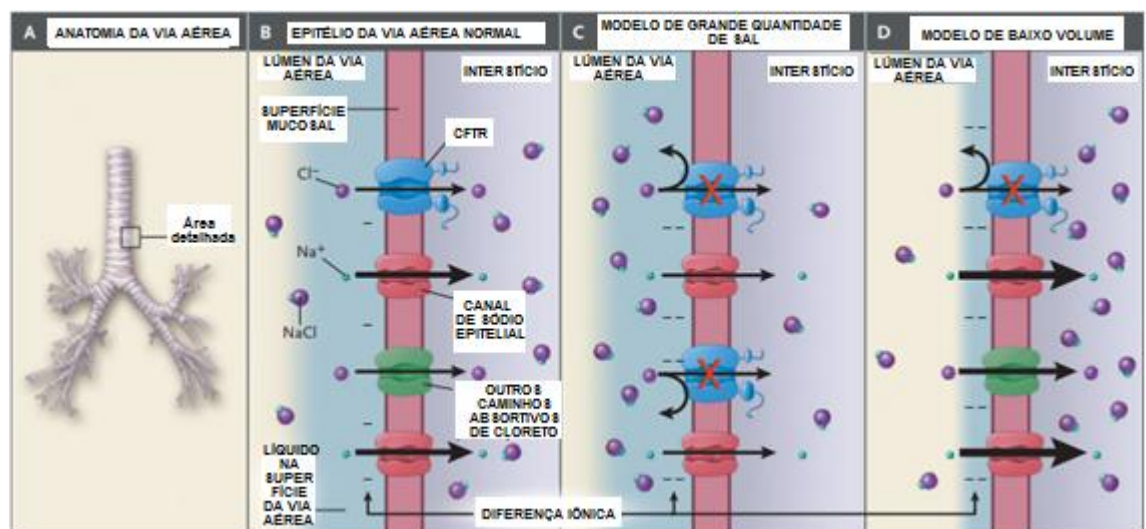
A alteração iônica das secreções pulmonares também inibe a função antimicrobiana, reduz a resistência a patógenos microbianos, levando a manifestações como infecções sinusais com polipose nasal nas vias aéreas superiores, otite e a colonização/infecção crônica dos pulmões durante toda a

vida(figura 11), induzindo um ciclo de dano pulmonar progressivo advindo da obstrução recorrente da mucosa respiratória e das migrações de bactérias oportunistas da via aérea superior para a inferior, seja por inalação ou aspiração o que contribui para as mortes prematuras(figuras 10 e 11).

A colonização pelas bactérias *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* mesmo ainda sem sintomas pode ocorrer e infecções virais respiratórias recorrentes nas vias aéreas inferiores levam ao aumento da resistência aos antibióticos, com aumento da morbidade, consequentemente, doença pulmonar obstrutiva progressiva, bronquiectasias e baqueteamento digital.

As infecções recorrentes podem levar a exacerbação aumentando a chance de colonização pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. Essa é mais difícil de ser erradicada apesar da antibioticoterapia e está presente nos pulmões de grande parte dos pacientes que apresentaram ou irão apresentar um período longo de colonização independente do tipo de bactéria, e sua presença está associada a um mau prognóstico. Além das bactérias citadas é muito comum encontrar nas vias aéreas dos fibrocísticos também a *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa mucóide*, *Pseudomonas cepacea* e *Burkholderia cepacia* (DE ROSE, 2002).

Figura 9 – A via aérea na Fibrose Cística



Fonte: extraído de ROWE; MILLER; SORSCHER, 2005.

Traduzido pelo autor.

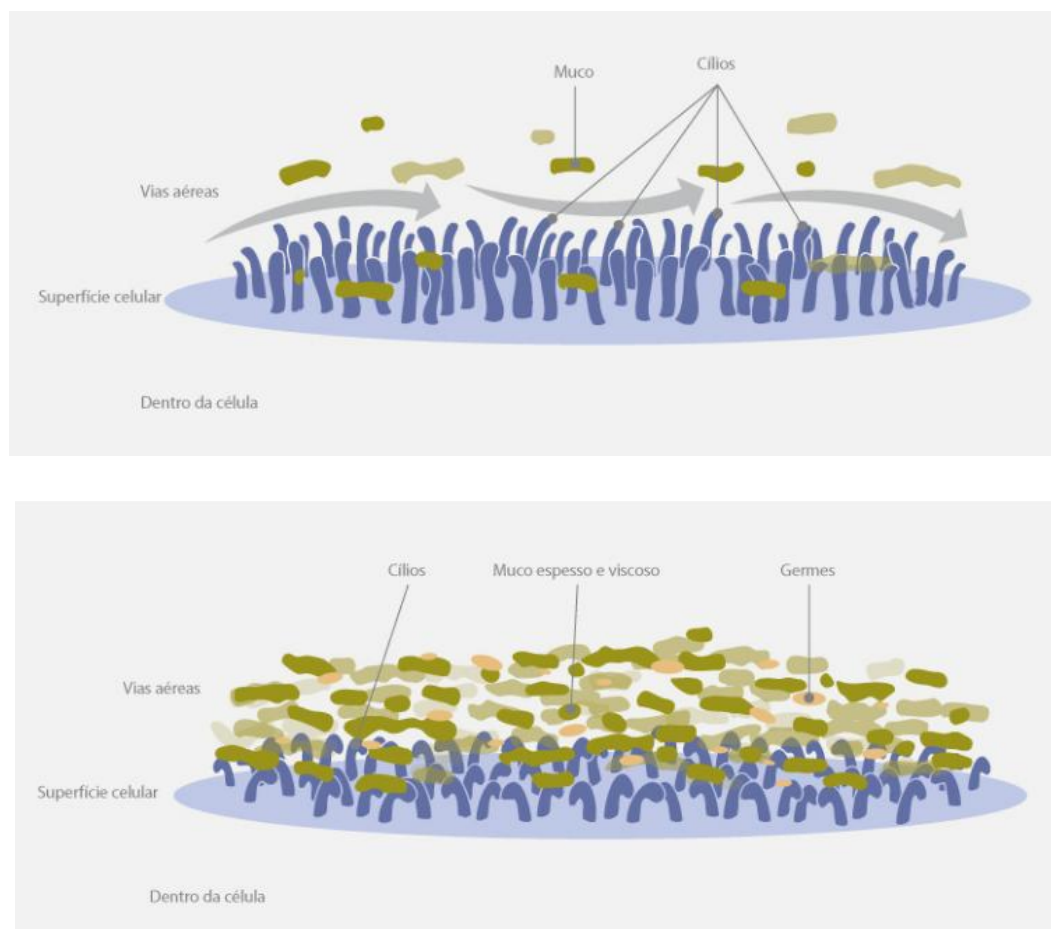
Figura 10 – O acometimento da via aérea na Fibrose Cística



Fonte: extraído de <https://www.cfsource.com.br/sintomas/pulmoes>

Vertex produtos farmacêuticos, 2017. Visualizado em 03/01/2019.

Figura 11 – O clearance pulmonar na Fibrose Cística



Fonte: extraído de <https://www.cfsource.com.br/sintomas/pulmoes>

Vertex produtos farmacêuticos, 2017. Visualizado em 03/01/2019.

No entanto, a gravidade e a progressão variam muito entre os pacientes, com alguns apresentando sinais e sintomas incomuns em diferentes fases da vida, por esse motivo os pacientes são divididos em dois grupos, os que são diagnosticados com a fibrose cística clássica ou típica, quando apresentarem uma ou mais características fenotípicas (como sinusite crônica, anormalidades gastrointestinais ou nutricionais específicas ou características, síndromes de perda de sal e anormalidades genitais masculinas que resultam em azoospermia obstrutiva) e uma concentração de cloreto do suor >60 mmol/l. Esse grupo de pacientes pode apresentar insuficiência pancreática exócrina ou não e a doença pode ter uma evolução e progressão dos sintomas de forma rápida e severa ou mais amena, com muito pouco declínio com o passar do tempo.

E aqueles com a fibrose cística não clássica ou atípica, quando apresentarem um fenótipo de FC em pelo menos um grupo de órgãos que executam a mesma tarefa e um nível de cloreto normal (<30 mmol/l) ou no limite (30-60 mmol/l). Esse grupo de pacientes não apresentam insuficiência pancreática exócrina, apresentam doença pulmonar mais leve, quando duas mutações são detectadas pelo menos uma mutação é classificada como leve e alguns apresentam envolvimento de um único órgão, nesses casos a importância da identificação se dá mais pela necessidade de aconselhamento genético na família (DE BOECK et al., 2006).

1.1.4 DIAGNÓSTICO:

O diagnóstico precoce da fibrose cística está associado a melhora no desfecho clínico. Na maioria dos casos, ele se dá pela presença de uma ou mais características clínicas típicas. Mas nem sempre ele é claro, cada paciente apresenta uma característica fenotípica e genotípica, sendo necessário associar a apresentação clínica, testes laboratoriais e genéticos para confirmar ou descartar a doença.

A triagem neonatal conhecida como “teste do pezinho”, é o primeiro teste a ser realizado que rastreia os recém-nascidos com risco de ter fibrose cística. A avaliação da primeira dosagem do nível de tripsinogênio imunorreativo no sangue da criança deve ser realizada entre o terceiro e o quinto dia de vida do recém-nascido e a segunda dosagem com até 30 dias de vida. Porém é um teste que não confirma

diagnóstico devido o índice de testes falso-positivos serem alto e mesmo as duas dosagens dando negativo, isso não exclui o diagnóstico da fibrose cística.

Imediatamente após as duas dosagens do nível de tripsinogênio ter dado positivo, a criança deve ser encaminhada para o centro de referência de fibrose cística da sua região, para a realização do teste do suor e confirmação ou exclusão da fibrose cística. O teste do suor é um método padronizado, seguro, indolor e capaz de medir a quantidade de cloro e/ou sódio, no suor, e também a condutividade.

A condutividade do suor não deve ser utilizada para diagnóstico da FC por produzir, também, alta taxa de resultados falsos positivos. Já a medição quantitativa de cloreto no suor é um método considerado padrão ouro até os dias atuais. Para a realização do teste do suor, uma pequena área da pele é estimulada de forma a incentivar as glândulas sudoríparas a produzirem suor por meio do método de iontoforese de pilocarpina, e então esse suor é coletado e levado para análise em laboratório. São coletadas normalmente 2 amostras entre a quarta e a sexta semana de vida, em dias alternados, e a dosagem de cloreto no suor ≥ 60 mmol/l, confirma o diagnóstico (tabela 1).

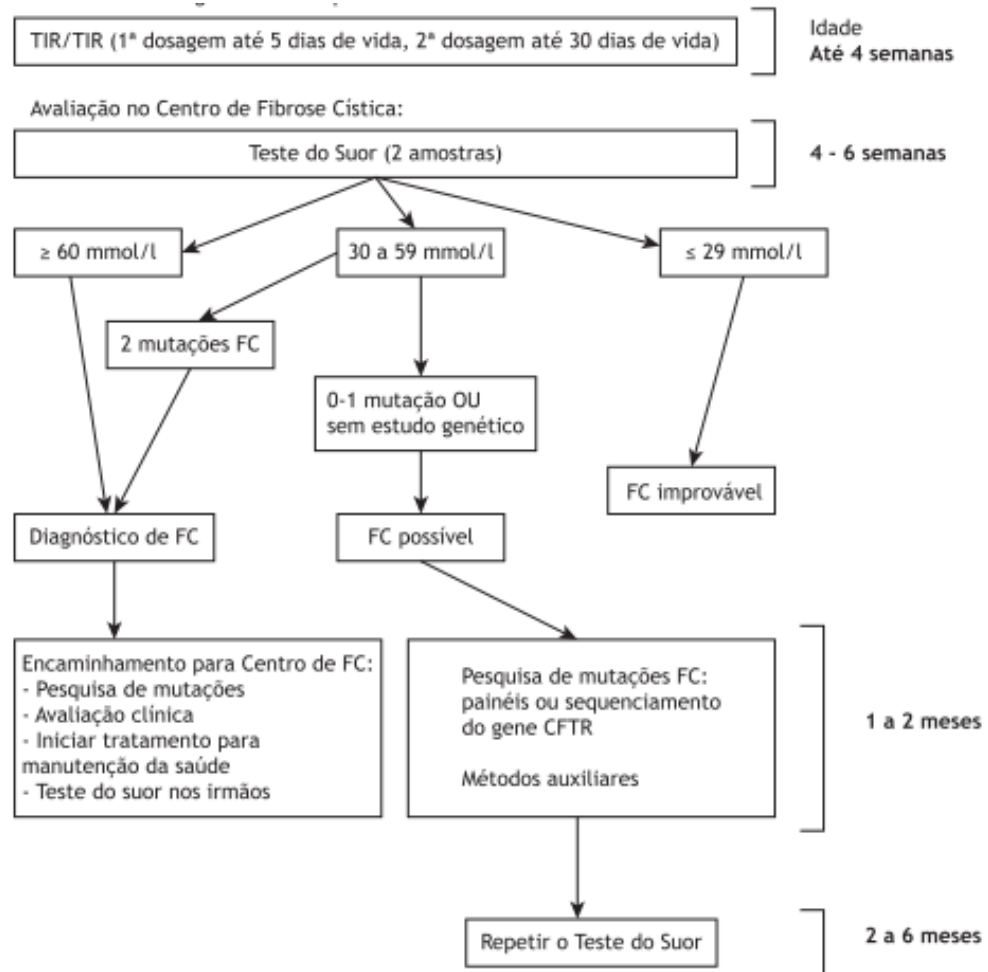
Tabela 1 – Valores de referência do teste do suor

	Cloreto, mmol/l	Condutividade, mmol/l
Normal	< 30	< 60
Intermediário	30-59	60-90
Positivo*	≥ 60	> 90

Fonte: extraído de ATHANAZIO et al., 2017.

Além disso, todos os pacientes devem ser submetidos a uma análise do sequenciamento genético, para identificação das mutações do gene CFTR. Já os testes da função do CFTR são indicados caso o teste do suor e a análise genética der resultados inconclusivos, pois avaliam de forma mais específica a função da proteína CFTR através da medição do transporte do cloreto. Nesses casos, duas novas amostras da dosagem de cloreto no suor são necessárias no intervalo entre o segundo e o sexto mês de vida (ATHANAZIO et al., 2017) (figura 12).

Figura 12 – Triagem neonatal para Fibrose Cística



Fonte: extraído de FARRELL et al., 2008.

Traduzido por ATHANAZIO et al., 2017.

Além de a presença de uma ou mais características fenotípicas, história de fibrose cística em um irmão, um teste de triagem neonatal positivo, evidências laboratoriais de uma anormalidade no gene ou na proteína CFTR (confirmada pela concentração de cloro no suor elevada, disfunção do canal ou identificação de uma mutação causadora da fibrose cística em cada cromossomo), ou demonstração de anormalidades características no transporte iônico através do epitélio nasal, são alternativas que ajudam na confirmação do diagnóstico.

Imediatamente após o diagnóstico, o paciente deve ser encaminhado ao centro de referência de fibrose cística mais próximo, para o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar com pediatras, pneumologistas, gastroenterologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos e assistentes

sociais. De forma a manter principalmente o estado nutricional normal e controlar as infecções respiratórias em tempo adequado, melhorar a capacidade física funcional e a função pulmonar e com isso a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (ATHANAZIO et al., 2017; CONWAY et al., 2014; SMYTH et al., 2014).

1.1.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA:

Por ser uma doença multissistêmica e crônica o fibrocístico necessita de um acompanhamento sistemático imediatamente após o diagnóstico. A intervenção e estratégias adequadas e precoces evitam danos permanentes e uma melhor qualidade de vida e sobrevida.

Como o sistema respiratório e o sistema gastrointestinal são os primeiros a serem acometidos e a deficiência nutricional interfere diretamente no sistema respiratório, o sistema gastrointestinal, o estado nutricional e o sistema respiratório são acompanhados mais de perto pela equipe.

A insuficiência pancreática exócrina é uma das manifestações mais comuns na fibrose cística. Podendo se manifestar nas faixas pré-escolar, escolar e em idades mais avançadas. A minoria que apresenta as formas mais leves ou não clássicas da fibrose cística tende a apresentar suficiência pancreática, no entanto, um acompanhamento anual deve ser avaliado para aqueles que apresentam ao menos uma mutação grave ou desconhecida e principalmente durante a infância, durante os períodos de déficit de crescimento, perda de peso ou diarreia crônica, pois um declínio da função pancreática exócrina pode acontecer com o passar dos anos (WALKOWIAK; LISOWSKA; BLASZCZYNSKI et al., 2008).

A presença de estorria, diarreia crônica, baixo ganho de peso e hipovitaminose ainda no recém nascido, acompanhado ou não de hipoalbuminemia, anemia e edema são sinais clínicos de suspeita de IP que devem ser confirmadas através de exames laboratoriais. O método Van de Kramer é o padrão ouro de avaliação de pacientes com suspeita de alteração na absorção ou digestão de gorduras, mas é um método pouco confiável já que os pais devem monitorar a ingestão de gordura, realizar a coleta das fezes durante três dias seguidos e a criança não pode estar ingerindo as enzimas digestivas artificiais.

Outro método mais simples, menos invasivo e específico de avaliar a função pancreática é através da dosagem quantitativa da elastase fecal humana. Ela é uma

das enzimas produzidas pelas células acinares do pâncreas e não degradada no intestino, portanto o paciente pode continuar ingerindo as enzimas artificiais se não há a necessidade de refrigeração do conteúdo, sendo necessária somente uma pequena quantidade da amostra das fezes durante um episódio de evacuação, por isso é o método mais aceito pelos envolvidos. A partir da segunda semana de vida com ausência de fezes líquidas esse teste já pode ser realizado. Valores inferiores a 200 µg/g de fezes confirmam a insuficiência pancreática (O'SULLIVAN et al., 2013).

Quando o indivíduo apresenta insuficiência pancreática exócrina faz-se necessária a terapia de reposição enzimática, que é a ingestão de enzimas pancreáticas artificiais em forma de cápsulas a fim de ajudar na absorção de vitaminas e nutrientes essenciais (tabela 2). Elas devem ser ingeridas inteiras no início ou durante as refeições, e o início e a quantidade devem ser avaliados de acordo com a melhora dos sintomas de má absorção ou piora, como: manifestação de dor abdominal, aumento ou redução na frequência das evacuações, fezes com odor fétido de cor acinzentada ou amarelada (ATHANAZIO et al., 2017).

Tabela 2 – Dosagens iniciais recomendadas para a terapia de reposição de enzimas pancreáticas

Doses	Lactentes, por 120 ml de fórmula ou por aleitamento	< 4 anos, U/kg por refeição	> 4 anos, U/kg por refeição
Dose inicial	2.000 U	1.000 U	500 U
Dose máxima por refeição	4.000 U	2.500 U	2.500 U
Lanches	...	½ dose	½ dose

Fonte: extraído de ATHANAZIO et al., 2017.

Neonatos e lactentes em uso de leite materno ou de fórmulas infantis devem receber suplementação de cloreto de sódio, na dose de 2,5-3,0 mEq/kg/dia afim de evitar a desidratação hiponatrêmica pelo suor e/ou fezes.

Além da função gastrointestinal, faz-se necessário um acompanhamento periódico do estado nutricional que inclui antropometria, qualidade e quantidade da alimentação, composição corporal, avaliação bioquímica e função pulmonar. Em crianças e adolescentes o estado nutricional é classificado segundo os índices antropométricos que podem ser expressos em percentis ou escores Z de estatura/idade (E/I), peso/idade (P/I), peso/estatura (P/E) e índice de massa corpórea (IMC)/idade (quadro 2, quadro 3 e quadro 4). Tanto o percentil quanto o escore-z são termos estatísticos, o primeiro refere-se à posição ocupada por

determinado valor no interior de uma distribuição e para isso, se ordena os valores da distribuição do menor para o maior valor e divide por 100 de modo que cada valor corresponda a um percentil. Já o segundo termo corresponde a diferença padronizada entre o valor encontrado e a mediana dessa medida da população de referência, calculado pela seguinte fórmula:

“Escore-z = (valor observado) – (valor da mediana de referência) / desvio-padrão da população de referência”.

Dessa forma, o escore-z acaba sendo um valor mais preciso, mas cada valor de escore-z representa um valor de percentil, podendo converter um valor pelo outro e vice-versa de acordo com o quadro (quadro1):

Quadro 1 – Equivalência entre percentis e escores-z.

Escore-z	Percentil	Interpretação
-3	0,1	Espera-se que em uma população saudável sejam encontradas 0,1% das crianças abaixo desse valor.
-2	2,3	Espera-se que em uma população saudável sejam encontradas 2,3% das crianças abaixo desse valor. Convenciona-se que o equivalente ao escore-z -2 é o percentil 3.
-1	15,9	Espera-se que em uma população saudável sejam encontradas 15,9% das crianças abaixo desse valor.
0	50,0	É o valor que corresponde à média da população, isto é, em uma população saudável, espera-se encontrar 50% da população acima e 50% da população abaixo desse valor.
+1	84,1	Espera-se que em uma população saudável sejam encontradas 84,1% das crianças abaixo desse valor, ou seja, apenas 15,9% estariam acima desse valor. Convenciona-se que o equivalente ao escore-z +1 é o percentil 85.
+2	97,7	Espera-se que em uma população saudável sejam encontradas 97,7% das crianças abaixo desse valor, ou seja, apenas 2,3% estariam acima desse valor. Convenciona-se que o equivalente ao escore-z +2 é o percentil 97.
+3	99,9	Espera-se que em uma população saudável sejam encontradas 99,9% das crianças abaixo desse valor, ou seja, apenas 0,1% estariam acima desse valor.

Fonte: extraído de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

Ministério da Saúde, 2011. Visualizado em: 03/01/2019

Quadro 2 – Ponto de corte P/I, P/E, IMC/IDADE, E/I para crianças de 0 a 5 anos.

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA MENORES DE 5 ANOS			
		Peso-para-idade	Peso-para-estatura	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
≥ Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso	
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2		Sobrepeso	Sobrepeso	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Peso elevado para a idade ¹	Obesidade	Obesidade	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3				

Fonte: extraído de WHO., 2006.

Modificado por:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

Ministério da Saúde, 2011. Visualizado em: 03/01/2019.

Quadro 3 – Ponto de corte P/I, P/E, IMC/IDADE, E/I para crianças de 5 a 10 anos.

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA CRIANÇAS DE 5 A 10 ANOS		
		Peso-para-idade	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
> Percentil 15 e < Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		Sobrepeso	
≥ Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2		Obesidade	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Peso elevado para a idade ¹	Obesidade grave	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3			

Fonte: extraído de ONIS et al., 2007

Modificado por:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

Ministério da Saúde, 2011. Visualizado em: 03/01/2019

Para o cálculo do IMC segue a seguinte fórmula: “Índice de Massa Corporal (IMC) = Peso (kg) / Altura² (m)”.

Quadro 4 – Ponto de corte P/I, P/E, IMC/IDADE, E/I para crianças de 10 a 20 anos

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS	
		IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada ¹	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
≥ Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2	Sobrepeso	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Obesidade	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade grave	

Fonte: extraído de ONIS et al., 2007

Modificado por:

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

Ministério da Saúde, 2011. Visualizado em: 03/01/2019.

Para melhorar a qualidade e quantidade da alimentação e prevenir um distúrbio nutricional, é necessária a ingestão de uma dieta hipercalórica e hiperproteica, suplementação vitamínica, terapia de reposição enzimática e controle das infecções/exacerbações e de outras comorbidades da fibrose cística.

A desnutrição está relacionada ao declínio da função pulmonar na fibrose cística, porque o aumento da frequência e gravidade das infecções aumenta o gasto de energia, o que leva a perda de peso, com significativa perda de tecido adiposo, que com o tempo leva a uma perda acentuada de massa magra, afetando negativamente o movimento respiratório, a tosse, piorando a deterioração da função pulmonar e interferindo na qualidade de vida (ATHANAZIO et al., 2017).

Por isso, é necessário um tratamento que envolva a conscientização do paciente quanto ao uso de suplementos nutricionais, medicações, uso de dieta enteral via sonda nasoenteral numa fase aguda e via gastrostomia para uso prolongado caso necessário associado ao controle das infecções/exacerbações, função pulmonar e os tratamentos periódicos para a doença pulmonar.

Os sintomas clínicos além de outros tipos de avaliações periódicas como cultura da secreção orotraqueal e espirometria são realizadas para complementar, monitorar e identificar a presença de doenças pulmonares e são de grande importância nessa população. Outras alternativas de avaliação como a pletismografia corporal total, a “*multiple breath washout*”, oscilometria de impulso, óxido nítrico exalado, lavado bronco alveolar, radiografia de tórax, tomografia computadorizada do tórax e a ressonância magnética do tórax também podem ser realizadas, embora pouco utilizadas ou questionáveis, devido ao alto custo, necessidade de uma equipe especializada e treinada, a falta de dados normativos para a idade, a radiação ou os riscos inerentes do procedimento (ATHANAZIO et al., 2017).

1.1.5.1 FUNÇÃO PULMONAR:

A espirometria é a principal forma de avaliar a função pulmonar desde a década de 90. Para a realização da técnica corretamente e de boa qualidade é necessário que o paciente compreenda e colabore, por isso ela é aplicada somente em crianças a partir dos 5 anos de idade. Deve ser aplicada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS) por uma pessoa treinada para que saiba interpretar os resultados obtidos, oriente a manobra de forma correta e padronizada e certifique-se de que o aparelho se encontra calibrado.

Para a realização é solicitada uma inspiração máxima, seguida de uma expiração forçada e sustentada até que o avaliador ordene a interrupção. As medidas da expiração forçada dependem do esforço do paciente, bem como da retração elástica e da resistência das vias aéreas. O volume de ar inspirado, expirado e os fluxos respiratórios são medidos automaticamente pelo espirômetro.

Antes da marcação é recomendável que o avaliador questione ao paciente se nas últimas três semanas ele apresentou algum quadro de infecção respiratória; oriente para que ele pare de utilizar broncodilatores de ação curta ou prolongada quatro e doze horas antes do teste respectivamente (nesse caso se a interrupção levar a dispneia ou se a intenção do avaliador for verificar somente a função pulmonar máxima do paciente, os broncodilatores podem ser mantidos), não consuma café e chá nas últimas seis horas, não fume cigarro nas últimas duas horas, não consuma álcool nas últimas quatro horas, evite refeições volumosas uma hora antes da espirometria e não faça jejum.

O paciente deve manter-se em repouso por cinco a dez minutos antes de iniciar a técnica. Como são medidos os volumes de ar inspirado, expirado e os fluxos respiratórios é muito importante que não haja vazamento de ar em torno do bucal, pelo nariz ou que durante o sopro o paciente deixe ar armazenado na cavidade oral. O avaliador deve deixar isso claro ao paciente e demonstrar o teste quantas vezes necessário.

Alguns cuidados para que os resultados sejam fidedignos devem ser tomados: a cabeça do paciente deve manter-se em posição neutra, pés apoiados no chão e o paciente deve se sentar de forma ereta utilizando o encosto da cadeira para que não haja flexão de tronco e cabeça durante a expiração forçada; a inspiração máxima antes da expiração forçada não deve ser muito rápida; a pausa após a inspiração máxima e antes da expiração forçada deve existir (mas não deve exceder 3 segundos); o bucal descartável deve ser mantido próximo à boca e deve ser colocado sobre a língua, entre os dentes e os lábios cerrados imediatamente após o término da inspiração máxima; o paciente deve ser estimulado para que seu esforço durante a expiração máxima sustentada seja “explosivo” no início da manobra e o avaliador deve utilizar frases motivacionais para que o paciente mantenha o esforço expiratório até o tempo necessário de no mínimo 6 segundos para que o equipamento “aprove” o teste.

Caso o teste não seja aprovado pelo equipamento, outro deve ser realizado sempre após um descanso de cinco a dez minutos. O máximo de tentativas são oito e o mínimo deve levar em consideração três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis para efeito aprendido, mas se caso o paciente realizar os três primeiros sopros com curvas aceitáveis não é necessário prosseguir com o teste. A imitação da manobra feita pelo avaliador durante o teste, e a demonstração de gráficos ou “jogos interativos”, são estratégias que podem ser utilizadas para motivar e orientar o paciente.

Para que os volumes e capacidades medidos pela espirometria sejam bem interpretados, é necessário saber que a quantidade de ar nos pulmões após uma inspiração máxima recebe o nome de capacidade pulmonar total (CPT) e a quantidade de ar que permanece nos pulmões após a expiração máxima chama-se volume residual (VR), mas estes não são medidos pela espirometria.

Realizada a espirometria, a quantidade de ar eliminado a partir de uma manobra expiratória forçada desde a CPT até o VR recebe o nome de

capacidade vital forçada (CVF). A capacidade vital (CV) pode ser medida a partir da expiração lenta partindo da CPT ou a da inspiração partindo do VR. O volume de ar expirado no primeiro segundo (VEF_1) é medido a partir de uma manobra expiratória forçada, e é a medida mais importante clinicamente. É a partir dessa medida que é possível medir o $FEF_{25-75\%}$, a relação VEF_1/CVF e também, avaliar o prognóstico, detectar exacerbações agudas precoce, avaliar a evolução pulmonar do fibrocístico, dar diagnóstico e quantificar distúrbios ventilatórios (tabela 3).

Tabela 3 – Classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos.

Classificação*	CVF (%)	VEF_1 (%)	VEF_1/CVF x 100
Normal (em geral)**	> 80	> 80	> 70
Distúrbio leve	60-79	60-79	60-69
Distúrbio moderado	51-59	41-59	41-59
Distúrbio grave	< 50	< 40	< 40

Fonte: extraído de RODRIGUES, 2002.

Fatores como sexo, estatura, etnia, idade, fatores técnicos, peso alteram a função pulmonar. Por isso a análise dos valores obtidos deve ser comparada de acordo com os valores de referência para a população estudada.

A frequência da espirometria para os pacientes com fibrose cística varia, sendo recomendável a cada visita clínica (3 meses), duas vezes ao ano, ou após um período de exacerbação. Os resultados espirométricos são expressos em litros (L) e também por gráficos de volume-tempo e fluxo-volume. (PEREIRA et al., 1996; PEREIRA, 2002).

Com relação ao tratamento da doença pulmonar, o tratamento periódico inclui fisioterapia respiratória com técnicas de remoção de secreção, terapia inalatória, reabilitação pulmonar e educação do paciente e da família sobre a doença uma vez que a participação dos responsáveis nesse cuidado periódico e posteriormente na transferência da responsabilidade é de fundamental importância para a adesão ao tratamento.

1.1.5.2 FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA

A fisioterapia respiratória na fibrose cística alia a fisioterapia convencional, o uso de dispositivos e o uso de técnicas modernas e a terapia deve ser ajustada de acordo com a clínica e a evolução da doença. As técnicas de escolha não se sobrepõem, devem ser associadas e variam de acordo com a idade, o domínio do profissional, as contra indicações gravidade da doença e principalmente a preferência do paciente. Quando se tratam de crianças ou pacientes com um baixo nível de compreensão, os recursos lúdicos utilizando brincadeiras e brinquedos como olho-de-sogra, cata-vento, bolhas de sabão, espelho entre outros, são essenciais para o sucesso da terapia respiratória.

Tabela 4 – Técnicas fisioterapêuticas de escolha de acordo com a faixa etária

	Lactentes	Crianças (2 a 7 anos)	Crianças (acima de 7 anos)	Crianças e Adolescentes (entre 8 e 21 anos)
AFE	X	X	X	X
DP dec. el	X	X	X	X
EPAP	X	X	X	X
DAA	X	X		
DA		X	X	X
TEF		X	X	X
OOAF		X	X	X
OAFPT		X	X	X
CAR		X	X	X
ELTGoL				X

AFE (aumento do fluxo expiratório), DP dec. elevado (drenagem postural com decúbito elevado), EPAP (pressão positiva expiratória) e DAA (drenagem autógena assistida), TEF (técnica de expiração forçada), OOAF (dispositivo de oscilação oral de alta frequência), CAR (ciclo ativo da respiração), DA (drenagem autógena), OAFPT (oscilação de alta frequência da parede torácica), ELTGoL (expiração lenta total com a glote aberta em decúbito infralateral).

Em lactentes são utilizados: AFE (aumento do fluxo expiratório), DP dec. elevado (drenagem postural com decúbito elevado), máscara de EPAP (pressão positiva expiratória) e DAA (drenagem autógena assistida). Em crianças com idade superior a dois anos e até os sete anos são: AFE, máscara de EPAP, DP dec. elevado, TEF (técnica de expiração forçada), OOAF (dispositivo de oscilação oral de alta frequência), CAR (ciclo ativo da respiração), DAA ou DA (drenagem autógena) e a OAFPT (oscilação de alta frequência da parede torácica). Em crianças acima dos sete anos são: AFE, máscara de EPAP, DP dec. el, TEF, OOAF, CAR, DA e a OAFPT. E em crianças entre oito e doze anos também pode ser utilizado o ELTGoL (expiração lenta total com a glote aberta em decúbito infralateral).

Nos pacientes assintomáticos não existe um consenso na comunidade científica quanto a quando iniciar a fisioterapia respiratória. Porém os danos pulmonares já se apresentam nos recém nascidos, devido ao transporte mucociliar prejudicado somado a própria imaturidade do sistema respiratório. As vias aéreas de menor calibre, número de alvéolos reduzidos, ventilação colateral pouco desenvolvida, diafragma com menor número de fibras oxidativas e costelas horizontalizadas predispõe o paciente a atelectasias e danos pulmonares (RIBEIRO et al., 2019; LANNEFORS; BUTTON; MCILWAINE, 2004)

1.1.5.3 TERAPIA INALATÓRIA

Aliada à fisioterapia respiratória as nebulizações de medicamentos como agente osmótico, mucolíticos, auxiliam na remoção de secreção e a antibióticoterapia por via inalatória para erradicação e controle de contaminação bacteriana.

A alfa dornase (pulmozyme®) é um mucolítico, cuja administração é feita duas vezes ao dia, em crianças a partir dos seis anos, preferencialmente por nebulizadores a jato de ar comprimido ou de malha vibratória. Sua ação específica é quebrar as moléculas de DNA do muco respiratório permitindo uma secreção menos viscosa e facilitando na remoção da secreção e melhora da função pulmonar. É indicado para pacientes maiores de cinco anos apesar de já existirem estudos demonstrando efeito benéfico em crianças com idade inferior a cinco anos.

A solução salina hipertônica (SSH) de 3 a 7% e o Manitol na dose de 400mg na administração em pó seco, são mucocinéticos, que podem ser utilizados como

terapia complementar ou alternativa. A administração é feita por inalação e sua ação específica é melhorar o transporte mucociliar através do aumento da concentração iônica que vai permitir a hidratação do muco e melhorar a função pulmonar. Uma possível reação adversa é a hiper-reatividade brônquica, que pode causar tosse após sua administração e por esse motivo ela é responsável pela melhora da depuração mucociliar. Uma das formas de reduzir esse efeito adverso é realizar o uso de broncodilatador antes da administração de SSH.

O Colistimetato de sódio, Tobramicina e o Aztreonam são os antibióticos utilizados para tratamento da bactéria multirresistente *Pseudomonas Aeruginosa*, cuja administração feita por via inalatória é muito mais segura e eficiente que pela via intravenosa por sua ação ser diretamente nas vias aéreas (AQUINO et al., 2019).

1.1.5.4 REABILITAÇÃO PULMONAR

Fatores comportamentais, alteração pulmonar e menor capacidade aeróbica devido ao baixo metabolismo oxidativo da mitocôndria levam a redução no nível de atividade física e de exercícios nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Dessa forma, programas de reabilitação pulmonar englobando atividade física aeróbica devem ser introduzidos o quanto antes, como forma de trabalhar o condicionamento físico aeróbico e também potencializar a desobstrução das vias aéreas aliadas à fisioterapia respiratória desobstrutiva. Uma vez que a atividade física leva a hiperventilação, estímulo da tosse, alterações no transporte iônico e na viscosidade e escoamento do muco durante o exercício, permitindo também a uma melhora da função pulmonar significativa quando associada à fisioterapia.

A atividade física e a fisioterapia em conjunto impedem que o organismo do fibrocístico, como forma de obter uma ventilação e perfusão similar a de um indivíduo saudável, se adapte a necessidade de O_2 (oxigênio), apresentando um aumento da frequência respiratória, do débito cardíaco, do fluxo inspiratório e do esforço muscular respiratório devido ao muco espesso. E, além disso, previne a formação de bronquiectasias, dilatação das artérias pulmonares, hiperinsuflação pulmonar, redução da pressão parcial de oxigênio (PAO_2). Fatores que podem predispor o indivíduo a um estilo de vida sedentário, o que reduz a sua tolerância ao exercício e qualidade de vida, aumenta a morbidade e reduz a sobrevida (WHEATLEY, 2011; LEBECQUE, 1987).

Neste sentido, existem diversos testes clínicos muito bem descritos na literatura que avaliam a tolerância ao exercício, capacidade funcional, prognóstico, resposta ao tratamento, risco de mortalidade e sobrevida nas doenças respiratórias crônicas. Eles variam a sua complexidade de acordo com as informações que fornecem, a forma como são executados e os diversos sistemas envolvidos. Se dividirmos em ordem crescente de complexidade, temos: teste de caminhada de dois minutos, teste de caminhada de seis minutos, teste do degrau, teste *shuttle* e ergoespirometria além de outros menos utilizados.

1.1.6 TESTE DE CAMINHADA:

O teste de caminhada foi criado em 1963 por Balke, era limitado por um tempo que não era previamente estabelecido e surgiu como uma alternativa aos testes laboratoriais que eram utilizados para verificar o $\text{VO}_2\text{máx}$ (Consumo máximo de oxigênio) (BALKE, 1963). Derivado da idéia de Balke, Cooper em 1968 desenvolveu um protocolo de teste de corrida que tinha uma duração pré-determinada de 12 minutos, nesse teste o indivíduo deveria correr, mas poderia alternar com caminhadas se fosse necessário e tinha como objetivo avaliar a aptidão física em jovens saudáveis (COOPER, 1968). O mesmo protocolo foi utilizado no estudo de McGavin e colaboradores em 1976, em indivíduos com algum tipo de limitação respiratória, no entanto era realizado caminhando e não correndo (MCGAVIN; GUPTA; MCHARDY, 1976).

Após seis anos, Butland e colaboradores observaram que ao aumentar a duração do teste, a capacidade dos resultados em sofrer mudanças aumentava, e que nos primeiros dois minutos de duração dos testes os participantes apresentavam um ligeiro aumento na velocidade, mas depois a velocidade permanecia constante, sendo também necessárias duas realizações devido ao efeito de aprendizado (BUTLAND et al., 1982).

Na prática, essa diferença dos resultados com o aumento da duração dos testes era pequena, foi então que, na tentativa de acomodar pacientes com doença respiratória grave em que o teste de caminhada de doze minutos (TC12) seria um teste muito exaustivo e longo, os autores compararam os testes de caminhada com duração mais curta, como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e o teste de caminhada de 2 minutos (TC2) com o TC12.

Como resultado, como tempos mais curtos são mais fáceis tanto para o participante quanto para o avaliador, são reprodutíveis, e como a duração de 2 minutos poderia não discriminar as limitações ou alterações decorrentes do exercício, a duração de 6 minutos parecia ideal, o que ajudou o TC6 a ser muito difundido na sociedade científica e na prática clínica.

A partir de então, o TC6 passou a ser muito utilizado na prática clínica para: avaliar capacidade funcional em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica, inclusive ele foi mais bem aceito que o teste ergoespirométrico (GUYATT et al., 1984; LIPKIN et al., 1986); avaliar o efeito aprendizado em pacientes DPOC submetidos a diferentes tipos de protocolos de repetição (KNOX; MORRISON; MUERS, 1988); formular equações para prever a DTC6 (distância de teste de caminhada de 6 minutos) em adultos saudáveis entre 40 e 80 anos (ENRIGHT; SHERRILL, 1998); avaliar a sobrevida e mortalidade em pacientes candidatos ao transplante pulmonar (VIZZA et al., 2000); avaliar a resposta a uma intervenção, identificar sobrevida e chance de readmissão hospitalar em doenças respiratórias crônicas (SINGH et al., 2014).

A fim de minimizar a variabilidade dos resultados dos inúmeros trabalhos científicos que são publicados sobre o tema, e por ser o teste mais utilizado pelos clínicos e a comunidade científica, em 2002 a ATS publicou as diretrizes oficiais a respeito do TC6 (CRAPO et al., 2002).

1.1.6.1 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS:

O teste de caminhada de seis minutos é um teste auto-cadenciado, de carga constante por isso pode ser um teste submáximo dependendo do paciente, cujo objetivo é caminhar o mais longe possível em 6 minutos ao longo de um corredor plano, com pouco tráfego, medindo no mínimo 30 metros. Para a realização do teste são necessários dois cones colocados a 0,5 metros das extremidades para as mudanças de direção, esfigmomanômetro, estetoscópio, oxímetro, cardiófrequencímetro, cronômetro, escala de Borg modificada, cadeira, caso o paciente seja dependente de oxigênio ou de algum auxílio de dispositivo móvel o teste pode ser realizado com o balão de oxigênio ou andador, muletas entre outros respectivamente (figura 13).

O teste tem duração de 6 minutos e são necessários dois testes devido ao efeito aprendido. Ao final de 6 minutos, a (melhor) distância em metros é registrada. Porém, se o teste tiver sido realizado recentemente, não é necessária a realização de 2 testes pois o efeito de aprendizagem é menor. A cada minuto frases padronizadas de incentivo são dadas ao participante, como “você está indo bem, faltam apenas 5 minutos”, “mantenha o bom trabalho. Faltam 4 minutos” e nenhum outro tipo de diálogo pode acontecer para que não haja interferência no desempenho da caminhada do participante.

O paciente deve manter um ritmo de caminhada rápido para percorrer a distância predeterminada, alcançar o cone e mudar de direção, retornando ao outro cone até que o avaliador diga “pare”. Durante a caminhada, caso o paciente apresente algum sintoma como: fadiga, cansaço nas pernas, é orientado que o paciente interrompa a caminhada (nesse momento o cronômetro continua funcionando) e retome assim que possível ou caso o paciente apresente um $SpO_2 < 90\%$.

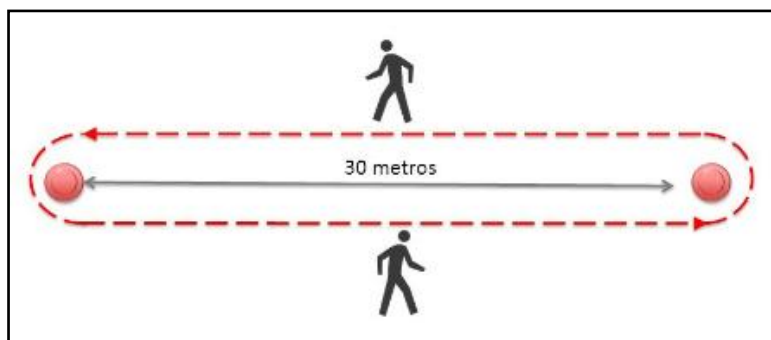
É utilizado para medir mudanças na distância caminhada após alguma intervenção, avaliar capacidade funcional, prognóstico, risco de mortalidade e hospitalização, estratificação para transplante pulmonar, avaliar dessaturação esforço-induzida, é uma importante medida de desfecho em ensaios clínicos. A distância caminhada está diretamente relacionada com a função pulmonar, VO_2 pico (pico do consumo de oxigênio), produto do peso pela altura, entre outras medidas e inversamente relacionado com peso, altura, sexo entre outras variáveis.

As vantagens são que este é um teste simples para o paciente e o examinador, requer pouco equipamento, padronizado, reprodutível, já existe uma equação de referência disponível para avaliar a distância ideal percorrida no teste de caminhada de 6 minutos em crianças e adolescentes de 6 a 12 anos, reprodutível em crianças e adolescentes com fibrose cística e é o teste de escolha para avaliar a dessaturação induzida pelo exercício (DIE) (PRIESNITZ et al., 2009; SINGH et al., 2014).

Para isso são necessários um sinal periférico adequado e um monitoramento constante da SpO_2 durante o TC6 uma vez que a SpO_2 mais baixa muitas vezes não ocorre no final do teste. A DIE está associada a redução do VEF_1 e pior prognóstico, além de orientar prescrição de oxigenoterapia nas AVDs (atividades de vida diária) ou durante treinamento físico na reabilitação pulmonar.

As desvantagens consistem na necessidade de um corredor de no mínimo 30 metros, na realização de dois testes com 6 minutos de duração e, adicionalmente, respostas fisiológicas máximas que na maioria das vezes não são elicitadas devido ao teste ser de carga constante.

Figura 13 – Ilustração do Teste de caminhada de dois e de seis minutos



Fonte: Google Imagem, 2019.

1.1.6.2TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS:

O TC2 é um teste derivado do TC6, a diferença é que a sua duração é de dois minutos. Porém, é um teste menos utilizado e por isso pouco estudado. Upton, Tyrrell e Hiller, mostraram que o TC2 foi reprodutível em crianças com FC hospitalizadas (UPTON; TYRRELL; HILLER, 1988). Outro estudo mostrou que o TC2 foi válido, confiável e responsivo à reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) moderada (LEUNG et al., 2006). Também em pacientes com DPOC grave, o TC2 se mostrou válido comparado ao TC6 em termos de respostas cardiovasculares, percepção de esforço e dessaturação de O₂ (GLOECKL et al., 2016).

Já existe uma equação de referência disponível para a distância do teste de caminhada de 2 minutos (DTC2) em crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 17 anos de idade (BOHANNON et al., 2018). Uma recente revisão sistemática sobre as propriedades psicométricas do TC2, evidenciou a necessidade de mais estudos, sobretudo, em populações pediátricas (PIN, 2014). Recentemente, Pin e Choi, mostraram que o TC2 é confiável e seguro para crianças de 6 à 12 anos, e foi capaz

de diferenciar a capacidade funcional entre crianças com e sem desordem neuromuscular (PIN; CHOI, 2017).

Um resumo dos estudos que utilizaram os testes de caminhada de seis ou de dois minutos em crianças e adolescentes com fibrose cística estão apresentadas na Tabela (apêndice E).

Se o TC2 apresenta as mesmas propriedades de medida e discrimina a capacidade funcional e dessaturação induzida pelo exercício tanto quanto o TC6, este pode ser especialmente vantajoso pela economia de tempo nas avaliações e, portanto, menos desmotivante para populações pediátricas. Nessa perspectiva, mais estudos são necessários para avaliar se este é intercambiável ao TC6.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, E. S. et al. Recomendação Brasileira de fisioterapia na fibrose cística: um guia de boas práticas clínicas. **ASSOBRAFIR**, v. 10, s. 1, p. 107-115, 2019.
- ARIKAN, H. et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. **Research in Developmental Disabilities**, v. 45-46, p. 147-56, 2015.
- ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.
- AURORA, P. et al. Exercise tolerance in children with cystic fibrosis undergoing lung transplantation assessment. **European Respiratory Journal**, v. 18, n. 2, p. 293-297, 2001.
- BALKE, B. A simple field test for the assessment of physical fitness. Rep 63-3. **Rep Civ Aeromed Res Inst US**, p. 1-8, 1963.
- BHATIA, R.; KAYE, M.; ROBERTI-MILLER, A. Longitudinal assessment of exercise capacity and quality of life outcome measures in cystic fibrosis: A year-long prospective pilot study. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, p. 1-6, 2019.
- BOHANNON, R. W. et al. Normative Two-Minute Walk Test Distances for Boys and Girls 3 to 17 Years of Age. **Physical and Occupational Therapy in Pediatrics**, v. 38, n. 1, p. 39-45, 2018.
- BONO-NERI, F.; ROMANO, C.; ISEDEH, A. Cystic Fibrosis: Advancing Along the Continuum. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 000, n. 000, p. 1-13, 2018.
- BURTIN, C. et al. Impact of exacerbations of cystic fibrosis on muscle strength. **Respiratory Research**, v. 14, n. 46, p. 1-8, 2013.
- BUTLAND, R. J. et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. **British Medical Journal**, v. 284, n. 6329, p. 1607-8, 1982.
- CALABRESE, C. et al. Randomized, single blind, controlled trial of inhaled glutathione vs placebo in patients with cystic fibrosis. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 2, p. 203-10, 2015.
- CALIK-KUTUKCU, E. et al. Listening to motivational music while walking elicits more positive affective response in patients with cystic fibrosis. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 23, p. 52-8, 2016.
- CHAN, H. C. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. **The Journal of Physiology**, v. 587, n10, p. 2187-95, 2009.
- CHETTA, A. et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. **Respiratory Medicine**, v. 95, n. 12, p. 986-991, 2001.
- CONWAY, S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 1, p. 3 – 22, 2014.
- COOPER, K. H. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. **JAMA**, v. 203, n. 3, p. 201-4, 1968.

CRAPO, R. O. et al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 111-17, 2002.

CUNHA, M. T. et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 7, p. 618-622, 2006.

Cystic Fibrosis Foundation patient registry 2017 annual data report. **Cystic Fibrosis Foundation**. Disponível em: <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>

DE BOECK, K. et al. Fibrose cística: terminologia e algoritmos diagnósticos. **Thorax**, v. 61, n. 7, p. 627-635, 2006.

DE ROSE, V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. **European Respiratory Society**, v. 19, n. 2, p. 333-40, 2002.

DEL CORRAL, T. et al. Physiological response during activity programs using Wii-based video games in patients with cystic fibrosis (CF). **Journal Cystic Fibrosis**, v. 13, n. 6, p. 706-11, 2014.

DONADIO, M. V. et al. Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 89, n. 2, p. 151-7, 2013.

DONADIO, M. V. et al. Six-Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 182, p. 204-209, 2017.

ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **Critical Care Medicine**, v. 158, n. 5, p. 1384-7, 1998.

European Cystic Fibrosis Society Patient Registry: Annual Data Report 2016 (ECFSPR). Disponível em: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf

FALK, B. et al. Effect of low altitude at the dead sea on exercise capacity and cardiopulmonary response to exercise in cystic fibrosis patients with moderate to severe lung disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 3, p. 234-241, 2006.

FARRELL, P. M. et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **The Journal of Pediatrics**, v. 153, n. 2, p. S4-S14, 2008.

FLORÊNCIO, R. et al. Heart Rate Variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 5, p. 419-26, 2013.

FORTE, G. C. et al. Relationship between clinical variables and health-related quality of life in young adult subjects with cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 60, n. 10, p. 1459-1468, 2015.

GAMBAZZA, S. et al. Expiratory muscle strength and functional exercise tolerance in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. **Physiotherapy Research International**, v. 23, n. 4, p. 1-6, 2018.

GARCÍA, S. T. et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 140, n. 2, p. 475-481, 2011.

GLOECKL, R. et al. Comparison of two- and six-minute walk tests in detecting oxygen desaturation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease -- A randomized crossover trial. **Chronic Respiratory Disease**, v. 13, n. 3, p. 256-263, 2016.

GRUBER, W. et al. Health-Related Fitness and Trainability in Children With Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 43, p. 953-964, 2008.

GRUET, M. et al. Use of the peak heart rate reached during six-minute walk test to predict individualized training intensity in patients with cystic fibrosis: validity and reliability. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 91, n. 4, p. 602-7, 2010.

GULMANS, V. A. M. et al. The Six-Minute Walking Test in Children With Cystic Fibrosis: Reliability and Validity. **Pediatric Pulmonology**, v. 22, n. 2, p. 85-89, 1996.

GUYATT, G. H. et al. Effect of encouragement on walking test performance. **Thorax**, v. 39, n. 11, p. 818-22, 1984.

HAYES, D. Jr. et al. Right heart catheterization measuring central hemodynamics in cystic fibrosis during exercise. **Respiratory Medicine**, v. 107, n. 9, p. 1365-9, 2013.

HERRMANN, U.; DOCKTER, G.; LAMMERT, F. Cystic fibrosis-associated liver disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 5, p. 585-92, 2010.

HOMMERDING, P. X. et al. The Borg scale is accurate in children and adolescents older than 9 years with cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 55, n. 6, p. 729-33, 2010.

Human Genetics Programme; Chronic Diseases and Health Promotion; World Health Organization (HGN/CF/WG/WHO). Disponível em:
https://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf

KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073-80, 1989.

KNOWLES, M.; GATZY, J.; BOUCHER, R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 25, p. 1489-95, 1981.

KNOX, A. J.; MORRISON J. F.; MUERS, M. F. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. **Thorax**, v. 43, n. 5, p. 388-92, 1988.

KOPELMAN, H. et al. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. **Gastroenterology**, v.95, p.349-355, 1988.

KOPELMAN, H. et al. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 312, p. 329-334, 1985.

KRISTIDIS, P. et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. **American Journal of Human Genetics**, v. 50, p. 1178-84, 1992.

- KUNZELMANN, K. et al. Control of epithelial Na⁺ conductance by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **PflügersArchiv: European Journal of Physiology**, v. 440, n. 2, p. 193-201, 2000.
- LANNEFORS, L.; BUTTON, B. M.; MCLLWAINE, M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. **JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE**, v. 97, n. 44, p. 8-25, 2004.
- LEBECQUE, P. et al. Diffusion capacity and oxygen desaturation effects on exercise in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 91, n. 5, p. 693-7, 1987.
- LESSER, D. J. et al. Does the 6-min walk test correlate with the exercise stress test in children? **Pediatric Pulmonology**, v. 45, n. 2, p. 135-40, 2010.
- LEUNG, A. S. Y. et al. Reliability, validity, and responsiveness of a 2-min walk test to assess exercise capacity of COPD patients. **Chest**, v. 130, n. 1, p. 119-125, 2006.
- LIMA, C. A. et al. Effects of noninvasive ventilation on treadmill 6-min walk distance and regional chest wall volumes in cystic fibrosis: randomized controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 108, n. 10, p. 1460-8, 2014.
- LIPKIN, D. P. et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. **British Medical Journal**, v. 292, n. 6521, p. 653-5, 1986.
- MARSON, F. A. L. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 3, p. 296-308, 2018.
- MARSON, F. A. L.; BERTUZZO, C. S.; RIBEIRO, J. D. Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 390, 2017.
- MARTINU, T. Baseline 6-min walk distance predicts survival in lung transplant candidates. **American Journal of Transplantation**, v. 8, n. 7, p. 1498-505, 2008.
- MCGAVIN C. R.; GUPTA S. P.; MCHARDY G. J. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. **British Medical Journal**, v. 1, n. 6013, p. 822-3, 1976.
- Ministério da Saúde, 2011. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf
- MONTGOMERY, G. S. et al. Effects of sildenafil on pulmonary hypertension and exercise tolerance in severe cystic fibrosis-related lung disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 4, p. 383-385, 2006.
- MOREIRA, J. P. P.; VERGARA, A.; DUARTE, M. C. Outras afecções pancreáticas: fibrose cística. In: Alberto Vergara; Marta Cristina Duarte. (Org.). Tratado das enfermidades gastrointestinais. São Paulo: Editora Roca, 2007.
- NIXON, P. A.; JOSWIAK, M. L.; FRICKER, F. J. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. **The Journal of Pediatrics Nixon**, v. 129, n. 3, p. 362-366, 1996.
- OKURO, R. T. et al. Alternative Indexes to Estimate the Functional Capacity From the 6-Minute Walk Test in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. **Respiratory Care**, v. 62, n. 3, p. 324-332, 2017.

ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007.

O'SULLIVAN, B. P. et al. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 4, p. 808-812, 2013.

O'SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN S. D. Cystic fibrosis. **Lancet**, v. 373, n.9678, p. 1891-904, 2009.

PARAZZI, P. L. F. et al. Correlation between parameters of volumetric capnography and spirometry during a submaximal exercise protocol on a treadmill in patients with cystic fibrosis and healthy controls. **Journal of Pulmonology**, v. 25, n. 1, p. 21-31, 2018.

PARAZZI, P. L. F. et al. Evaluation of respiratory dynamics by volumetric capnography during submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill in cystic fibrosis patients. **J Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 1, p. 76-86, 2017.

PARAZZI, P. L. et al. Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 15, n. 63, p. 1-10, 2015.

PEREIRA, C. A. C. et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 22, n. 3, p. 105–164, 1996.

PEREIRA, C. A. D. C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. supl 3, p. S1–S82, 2002.

PEREIRA, F. M. et al. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 6, p. 735-44, 2011.

PIN, T.W. Psychometric properties of 2-minute walk test: a systematic review. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v.95, n.9, p. 1759-75, 2014.

PIN, T. W.; CHOI H. L. Reliability, validity, and norms of the 2-min walk test in children with and without neuromuscular disorders aged 6–12. **Disability and Rehabilitation**, v. 40, n. 11, p. 1266–1272, 2017.

PRASAD, S. A.; RANDALL, S. D.; BALFOUR-LYNN, I. M. Fifteen-Count Breathlessness Score: An Objective Measure for Children. **Pediatric Pulmonology**, v. 30, n. 1, p. 56-62, 2000.

PRIESNITZ, C. V. et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. **Pediatric Pulmonology**, v. 44, n. 12, p. 1174–1179, 2009.

QUINTON, P. M. Chloride impermeability in cystic fibrosis. **Nature**, v. 301, n. 5899, p. 421-2, 1983.

QUINTON, P. M. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis in cystic fibrosis. **Lancet**, v. 372, n. 9636, p. 415-7, 2008.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.

RATCHFORD, T. L.; TECKMAN, J. H.; PATEL D. R. Fisiopatologia gastrointestinal e nutrição na fibrose cística. **NatureReviewsGastroenterology&Hepatology**, v. 12, n. 9, p. 853-862, 2018.

Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016 (REBRAFC). Disponível em:

<http://portalqbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>

REYCHLER, G. et al. Variability of gait speed during six minutes walking test in COPD and cystic fibrosis patients. **Gait&Posture**, v. 49, p. 36-40, 2016.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO M. A. G. O.; RIBEIRO A. F. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 171-86, 2002.

RIBEIRO, M. A. G. O. et al. Recomendação Brasileira de fisioterapia na fibrose cística: um guia de boas práticas clínicas. **ASSOBRAFIR**, v. 10, s. 1, p. 61-98, 2019.

RIBEIRO MOÇO, V. J. et al. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 21, n. 4, p. 198-202, 2015.

RIORDAN, J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1066-73, 1989.

RODRIGUES, J. C. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. supl 3, p. S207-S221, 2002.

ROMMENS, J. M. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1059-65, 1989.

ROVEDDER P. M. et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 108, n. 8, p. 1134-40, 2014.

ROVEDDER, P. M. E. et al. Doppler echocardiogram, oxygen saturation and submaximum capacity of exercise in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.6, n.4, p. 277-283, 2007.

ROWE, S. M.; MILLER, S.; SORSCHER, E. J. Cystic Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 19, p. 1992-2001, 2005.

SAGLAM, M. et al. Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. **Pediatrics International**, v. 58, n. 9, p. 887-93, 2016.

SINGH S. J. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, p. 1447-1478, 2014.

SMYTH, A. R. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 1, p. 23-42, 2014.

STALVEY, M. S. et al. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 47, n. 3, p. 252-63, 2012.

STOLLAR, F. et al. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. **CLINICS**, v. 66, n. 6, p. 979-983, 2011.

STOLLAR, F. et al. Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 11, n. 3, p. 253-6, 2012.

The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2). Disponível em: <http://cftr2.org>.

TROOSTERS, T. et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 1, p. 99-106, 2009.

TSUI, L. C. The spectrum of cystic fibrosis mutations. **TIG**, v. 8, p. 392-398, 1992.

TUPPIN, M. P. et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 27, n. 7, p. 729-34, 2008.

UPTON, C. J.; TYRRELL, J. C.; HILLER, E. J. Two minute walking distance in cystic fibrosis. **Archives of disease in childhood**, v. 63, n. 12, p. 1444-1448, 1988.

Vertex produtos farmacêuticos, 2017. Disponível em: <https://www.cfsource.com.br/gen%C3%A9tica-da-fc/causa-da-fc>

Vertex produtos farmacêuticos, 2017. Disponível em: <https://www.cfsource.com.br/sintomas/sistema-digestorio>

Vertex produtos farmacêuticos, 2017. Disponível em: <https://www.cfsource.com.br/sintomas/pulmoes>

VILLANUEVA, I. L. U. et al. Minimal detectable change in six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. **Disability and Rehabilitation**, v. 19, p. 1-6, 2019.

VIZZA, C. D. et al. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. **Am American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, n. 3, p. 819-25, 2000.

WAINWRIGHT, C. E. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p. 220-231, 2015.

WALKOWIAK, J.; LISOWSKA, A.; BLASZCZYNSKI, M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 3, p. 157-160, 2008.

WANG, X. F. et al. Involvement of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. **Nature Cell Biology**, v. 5, n. 10, p. 902-6, 2003.

WARK, P. A. B. et al. Lumacaftor/Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 19, n. 106, p. 1-8, 2019.

WELSH, M. J.; SMITH, A. E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. **Cell**, v. 73, p. 1251-1254, 1993.

WHEATLEY, C. M. et al. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 10, n. 1, p. 45-53, 2011.

Who Child Growth Standards: Methods and development: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. **World Health Organization**, 2006. Disponível em:

https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1

WILSCHANSKI, M.; DURIE, P. R. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. **Gut**, v. 56, p. 1153-1163, 2007.

WILSHANSKI, M. et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. **The Journal of Pediatrics**, v. 127, p. 705-710, 1995.

World Health Organization 2018. Genes and human disease - Cystic fibrosis. Disponível em: <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>

ZIEGLER, B. et al. Dyspnea perception in cystic fibrosis patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 46, n. 10, p. 897-903, 2013.

ZIEGLER, B. et al. Glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: sex-based differences in clinical score, pulmonary function, radiograph score, and 6-minute walk test. **Respiratory Care**, v. 56, n. 3, p. 290-7, 2011.

ZIEGLER, B. et al. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 957-65, 2009.

ZIEGLER, B. et al. Repeatability of the 6-minute walk test in adolescents and adults with cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 55, n. 8, p. 1020-5, 2010.

ZIEGLER, B. et al. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. 263-9, 2007.

ZIELENSKI, J.; TSUI, L. C. Cystic fibrosis. **Annual Review of Genetics**, v. 29; p. 777-807, 1995.

ARTIGO

TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS X TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: SÃO INTERCAMBIÁVEIS?

2INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva com acometimento multissistêmico e crônico, causada pelo defeito da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) (WAINWRIGHT et al., 2015). A disfunção ou ausência do CFTR leva ao maior influxo de sódio e água pra dentro das células com consequente desidratação e aumento de muco espesso, favorecendo a obstrução pulmonar de ductos pancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares. Infecções crônicas das vias aéreas e resposta inflamatória levam ao desenvolvimento de bronquiectasias. A presença de muco espesso e bronquiectasias afetam a troca gasosa e a mecânica respiratória levando ao declínio da função pulmonar (CHMIEL; BERGER; KONSTAN, 2002).

Ao lado da inevitável progressão do declínio da função pulmonar, o acometimento do trato gastrointestinal pode levar a alterações do estado nutricional. Esses fatores, associados à resposta inflamatória e efeitos adversos de fármacos, podem levar a manifestação de sintomas, intolerância ao esforço, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade (LIMA et al., 2018).

A avaliação da tolerância ao exercício em crianças e adolescentes é importante para se conhecer sua verdadeira capacidade funcional, por exemplo, como elas podem subir escadas na escola ou até mesmo correr para pegar um ônibus (COOPER, 2019). Essa informação pode garantir aos pais e professores que a criança está apta o suficiente para praticar jogos e esportes, bem como ser encorajada a adotar um estilo de vida ativo (NIXON; ORENSTEIN, 1988). Por outro lado, enquanto alguns pacientes com FC apresentam a capacidade funcional preservada, outros podem apresentar adequada SpO₂ (saturação periférica de oxigênio) no repouso mas com significativa dessaturação de oxigênio durante o

esforço, o que não seria previsto em avaliações de repouso (ALMAJED; LANDS, 2012).

Com este intuito, os testes de capacidade funcional, como o TC6 tem sido utilizado na fibrose cística para avaliar a tolerância ao esforço (RADTKE et al., 2009), detectar dessaturação induzida pelo esforço (ZIEGLER et al., 2009), graduar o estado funcional (ALMAJED; LANDS, 2012), avaliar resposta a intervenções (ROVEDDER et al., 2014), estratificar pacientes com indicações para o transplante pulmonar (YIMLAMAI et al., 2013), além de fornecer informações prognósticas importantes (DONADIO et al., 2017).

Embora o TC6 tenha seu reconhecido valor na avaliação da maioria das doenças respiratórias, há ainda alguma resistência na sua implementação clínica de rotina devido à falta de tempo ou hesitação dos pacientes pela demanda física exigida pelo teste. Adicionalmente, este pode ser teste particularmente desmotivante para crianças e adolescentes com FC.

Com base nessas considerações, o objetivo deste estudo foi determinar se um teste mais conciso como o TC2 fornece informações da distância percorrida e dessaturação induzida pelo esforço similar ao TC6 e secundariamente testar a reprodutibilidade em crianças e adolescente com FC.

3MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Este foi um estudo transversal, randomizado e cruzado envolvendo uma amostra de consecutiva de 51 crianças e adolescentes de 5 a 18 anos com diagnóstico clínico, genético e laboratorial de FC confirmados por características genotípicas e fenotípicas da doença e concentração de cloro no suor ≥ 60 mmol/l, acompanhados no ambulatório de FC do HU-UFJF e Hospital Infantil João Paulo II.

Não foram elegíveis para o estudo pacientes que apresentarem saturação de oxigênio periférico no repouso abaixo de 90%, necessidade de oxigenoterapia ou ventilação não invasiva antes ou durante o teste, com exacerbação pulmonar aguda nos últimos 30 dias, estado pós transplante de pulmão, condição instável que afete a função pulmonar ou a participação no exercício (hemoptise importante,

pneumotórax), incapacidade de se exercitar e não compreensão ou colaboração nos testes propostos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) (parecer nº: 2.574.392) e da Fundação Hospitalar do estado de Minas Gerais(FHEMIG) (parecer nº:3.343.121) e as crianças e adolescentes assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido e os pais ou responsáveis dos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 AMOSTRA

As crianças e adolescentes que participaram do estudo fazem parte da lista de pacientes em acompanhamento no ambulatório do Centro de Referência de Fibrose Cística do HU-UFJF e do Hospital Infantil João Paulo II, portanto o estudo foi realizado durante as consultas de modo a não interferir na rotina da equipe.

3.2.1 CÁLCULO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi determinado baseado na detecção de um coeficiente de correlação de 0,45 entre a distância de ambos os testes com poder de 90% e nível de alfa de 0,05. O número de participantes necessários para o estudo foi determinado em 44. Para evitar possíveis perdas na análise estatística a amostra foi aumentada para 51 participantes.

3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

Durante a consulta ambulatorial foram coletadas informações com a equipe médica, com o responsável pelo paciente e também informações do prontuário do paciente. Dados demográficos (idade, sexo), medidas antropométricas (estado nutricional, IMC (absoluto e score z), peso e altura), informações clínicas relacionadas à gravidade da doença (mutação genética, insuficiência pancreática, número de internações, colonização aguda e crônica) e prática de atividade física das crianças e adolescentes com FC triadas para o estudo. Os participantes realizaram no mesmo dia da visita ambulatorial a espirometria e os testes de

caminhada de seis e de dois minutos em sequência randomizada e cruzada. O estado nutricional e o IMC (absoluto e score z) foram calculados utilizando o software “AnthroPlus” (World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland). A colonização crônica foi considerada quando havia presença de alguma bactéria persistente, em 50% das culturas positivas nos últimos 12 meses, conforme determinado pela cultura de amostras de escarro ou de orofaringe de acordo com a idade ou do estado clínico.

3.3.1 ESPIROMETRIA

A prova espirométrica foi realizada utilizando os espirômetros (Koko, Pneumotach, InSpire Health, Hertford, Reino Unido e o Jaeger, v4.31a; Jaeger, Würzburg, Germany). Os participantes realizaram no mínimo três manobras aceitáveis de capacidade vital forçada, uma hora antes e no mesmo dia da realização dos testes funcionais. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram aqueles recomendados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia (PEREIRA, 2002). Os valores obtidos foram comparados com os valores preditos por Mallozi e colaboradores (PEREIRA et al., 1996).

3.3.2 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS E DE DOIS MINUTOS

Os TC6 e de TC2 foram realizados de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society, em sequência randomizada utilizando o aplicativo “número aleatório UX” (UX TEAM, Secaucus, New Jersey, EUA) na mesma ocasião e período do dia com intervalos entre os testes de 20 minutos e intra-testes de 1 hora ou até que os sinais vitais e sintomas de cada participante retornem aos níveis basais antes de começar outro teste (HOLLAND et al., 2014) (figura 14). Todos os testes foram supervisionados por um investigador treinado. Os participantes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível sem correr, e parar o teste onde estiver caso sinta algum desconforto ou sintoma que o impeça de continuar, mas que retorne a caminhada assim que possível. Foram fornecidas frases de encorajamento padrões a cada minuto durante o teste como: “você está indo muito bem”, ou “continue assim, está fazendo um bom trabalho”. (CRAPO et al., 2002). Todos os TC6 e TC2 foram realizados com oximetria de pulso para registro da saturação periférica de

oxigênio (SpO_2) por meio do oxímetro Ohmeda® (modelo Tuffsat, fabricante GE Medical Systems Information Technologies S. de R.L. de C.V., Juarez, Chihuahua, México), e a frequência cardíaca foi avaliada por meio de um monitor de frequência cardíaca por telemetria da marca Polar (modelo RS100™, fabricante Polar Electro Ou Professor intie 5, Finlândia), sintomas de dispnéia e fadiga foram avaliados pela escala modificada de Borg, estas variáveis foram registradas nos períodos basal, imediatamente no final do teste e após um minuto de recuperação. A distância dos testes foi calculada de acordo com o número total de voltas realizadas no final do teste e expressas em porcentagem do previsto. Os participantes deviam manter a SpO_2 em repouso maior ou igual a 90%. Não houve suplementação de oxigênio durante os testes, que foram interrompidos caso o participante apresente queda $SpO_2 < 80\%$ durante qualquer teste. O delta de dessaturação de oxigênio ($\Delta SpO_2 \%$) foi definido como queda maior ou igual a 4% do valor de repouso durante ou no minuto final dos testes. A distância percorrida em cada teste foi expressa como valores absolutos.

Os valores obtidos do TC6 foram comparados com a distância prevista proposta por Priesnitz e colaboradores, através da equação (PRIESNITZ et al., 2009):

“Distância percorrida (m) = $145.343 + [11,78 \times \text{idade (anos)}] + [292,22 \times \text{altura (m)}] + [0,611 \times \text{dif.FC (bpm)}] - [2.684 \times \text{peso corporal (kg)}]$.”

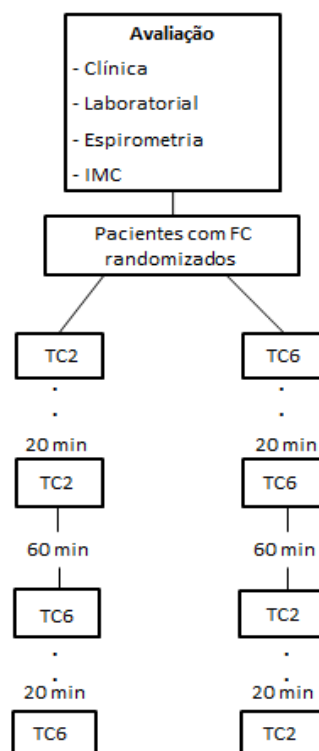
Erro padrão da estimativa = 54,81 m / $R^2 = 36,6\%$ ”

E para os valores obtidos do TC2 foram utilizados os valores propostos por Bohannon através da equação (BOHANNON, R. W. et al., 2018) :

“Menino: $39,69 + 16,11 (\text{idade}) - 0,58 (\text{idade}^2) + 53,56 (\text{altura}) - 0,54 (\text{massa corporal})$ ”

“Menina: $56,56 + 18,04 (\text{idade}) - 0,67 (\text{idade}^2) - 0,64 (\text{massa corporal}) + 36,08 (\text{altura})$ ”

Figura 14 – Fluxograma do protocolo do estudo



3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o SPSS® versão 22.0. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram expressos como média e desvio-padrão para dados com distribuição normal, como mediana e interquartil para dados com distribuição não-normal e como valores absolutos e proporção para dados descritivos. Foi considerado como dessaturadores, pacientes que apresentaram queda maior ou igual a 4% e inferior a 90% do valor de repouso durante ou no minuto final dos testes.

Teste t pareado foi usado para comparar a distância percorrida e dessaturação entre os TC2 e TC6. A reprodutibilidade foi analisada pelo CCI, IC 95% e análise gráfica de Bland Altman. Análise gráfica de concordância pelo Bland-Altman foi utilizada para comparação entre os TC6 e de TC2. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar valores de percepção de dispnéia e de fadiga da escala de Borg modificada entre o TC2 e o TC6.

Adicionalmente, o teste do χ^2 (exato de Fisher) foi usado para avaliar a associação entre dessaturadores e não-dessaturadores no TC2 e TC6. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para testar a correlação entre as variáveis dos melhores TC2 e de TC6.

A curva ROC (receiver operating characteristic) foi utilizada para determinar o ponto de corte com os valores mais adequados para especificidade e sensibilidade no TC2, capaz de discriminar pacientes com melhor e pior desempenho a partir do TC6. O ponto de dados mais próximo ao canto superior esquerdo da curva indicou a maior sensibilidade e especificidade.

A análise de Odds ratios (OR) e IC95% foi utilizada para estimativa de risco de dessaturação.

A probabilidade de erro tipo I foi estabelecida em 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

Estão apresentados na Tabela 5 características demográficas, antropométricas, clínicas e funcional respiratória dos 51 pacientes com FC envolvidos no estudo. Destes, 34(65%) eram do sexo masculino e com média de idade $10,3 \pm 3,6$ anos. A antropometria revelou um valor de score z médio (DP) do IMC para a idade de $-0,33(1,23)$ uma vez que 40(76,9%) dos indivíduos eram eutróficos. Quanto às comorbidades relacionadas a doença, 47(90,4%) indivíduos apresentam insuficiência pancreática e 38(73,1%) indivíduos apresentavam bronquiectasias.

Como esperado, todos os pacientes apresentaram valores espirométricos compatíveis com obstrução das vias aéreas, sendo 31 indivíduos classificados como FC leve ($VEF_1 = 88,9 \pm 13,4\%$ predito), 15 classificados como moderados ($VEF_1 = 56,4 \pm 7,4\%$ predito), e apenas dois indivíduos classificados como grave ($VEF_1 = 36,5 \pm 2,1\%$ predito).

Quanto à mutação genética, a maior prevalência constituiu de indivíduos que apresentavam somente um alelo deltaF508 ($\Delta F508$), enquanto a segunda maior prevalência foi de indivíduos que apresentavam mutação deltaF508 homozigoto ($\Delta F508$). Quanto à colonização crônica respiratória, 39(75%) apresentaram com *Staphylococcus aureus* e, 11(21%) com *Pseudomonas aeruginosa*. No repouso a

SpO₂ foi superior à 91% em todos os pacientes, assim como nenhum paciente necessitou de oxigenoterapia suplementar durante os testes.

Tabela 5. Característica de 51 pacientes com Fibrose Cística

Variáveis avaliadas

Características demográficas

Idade (anos)	10,3±3,6
Gênero n(%)	
Masculino	34(65,4)
Feminino	17(33)

Antropometria

Peso, Kg	33,5±12,0
Altura, cm	138,0±0,18,0
IMC, absoluto	17,0±2,7
IMC, escore z	-0,3±1,2

Doenças associadas n(%)

Insuficiência pancreática	47(90,4)
Complicação hepática	4(7,7)
Íleo Meconial	21(40,4)
Diabetes	2(3,8)
Bronquiectasias	38(73,1)
Atelectasias	17(32,7)

Estado nutricional n(%)

Magreza	2(3,8)
Eutrófico	40(76,9)
Sobrepeso	7(13,5)
Obesidade	2(3,8)

Gravidade da doença

Escore <i>Shwachman-Kulczycki</i>	83,5±11,0
Internação/ano n(%)	14(26,8)

Genotipagem n(%)

ΔF508 homozigoto	11(21,2)
ΔF508 heterozigoto	35(67,3)
Outros	5(9,6)

Colonização crônica n(%)

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1(1,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	39(75)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(21,2)

Função pulmonar

VEF ₁ , % previsto	72,1±27,1
CVF, % previsto	83,5±29,3
VEF ₁ /CVF, % previsto	99,2±122,0
VEF ₁ , L	2,0±0,9
CVF, L	2,2±1,0

VEF₁/CVF 3,8±15,0

Gravidade da função pulmonar n(%)

Obstrução leve 31(61%)
Obstrução moderada 15(30%)
Obstrução grave 2(4%)

SpO₂ repouso TC6(%)

Obstrução leve 96,5
Obstrução moderada 95,9
Obstrução grave 91,5

SpO₂ repouso TC2(%)

Obstrução leve 96,1
Obstrução moderada 89,3
Obstrução grave 92,0

Os dados estão apresentados como média ± DP; mediana (IIQ); frequência (porcentagem).
Abreviaturas: IMC: índice de massa corpórea; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; SpO₂: saturação periférica de oxigênio.

As Tabelas 6 e 7 mostram os resultados de repetibilidade dos dois TC6 e dos dois TC2. Em geral as distâncias e as variáveis FC e SpO₂ foram reproduzíveis em ambos os testes com valores de CCI de 0,82 a 0,99, e com coeficientes de variação intra-individual baixos demonstrando estreita dispersão dos dados em torno da média e com distribuição homogênea.

Tabela 6. Resultados e reprodutibilidade do Teste de Caminhada de Seis Minutos

Variáveis	Primeiro TC6	Segundo TC6	DP da Diferença	CV (%)	CV IC 95%(%)	CCI	IC 95%
Distância TC6 (m)	511,4±111,3	510,2±109,1	41,6	4,5	3,2 – 5,7	0,98	0,96 – 0,99
Distância TC6 (% predito)	83,7±19,9	85,0±16,2*	12,26	8,1	0,0 – 6,2	0,87	0,77 – 0,93
Freq Card no repouso (bpm)	96,6±16,8	98,2±13,5	10,47	5,3	3,5 – 7,2	0,95	0,92 – 0,97
Freq Card no final do teste (bpm)	129,4±16,0	130,6±15,4	11,75	3,5	2,0 – 4,9	0,96	0,93 – 0,98
Freq Card após 1 minuto(bpm)	99,5±15,2	99,98±14,9	8,20	4,2	3,1 – 5,4	0,97	0,95 – 0,98
SpO ₂ no repouso (%)	96,2±2,3	95,76±2,3	1,39	0,8	0,5 – 1,2	0,99	0,99 - 0,99
SpO ₂ no final do teste (%)	93,4±4,4	93,29±5,2	4,89	3,0	1,5 – 3,7	0,98	0,97 - 0,99

Os dados estão apresentados como média ± DP e porcentagem.

*p<0,05

Abreviaturas: DP= desvio padrão; CV=coeficiente de variação; CCI= coeficiente de correlação intraclasse; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; TC6= teste de caminhada de seis minutos; Freq Card: frequência cardíaca; SpO₂= saturação periférica de oxigênio.

*Equação envolvendo 48 de 51 pacientes.

Tabela 7. Resultados e reprodutibilidade do Teste de Caminhada de Dois Minutos

Variáveis	Primeiro TC2	Segundo TC2	DP da Diferença	CV (%)	CV IC 95%(%)	CCI	IC 95%
Distância TC2 (m)	164,0±31,7	163,0±35,8	38,3	8,0	1,8 – 4,1	0,85	0,73 – 0,92
Distância TC2 (% predito)	85,6±15,6	85,0±17,8*	20,2	8,0	1,9 – 4,1	0,83	0,69 – 0,90
Freq Card no repouso (bpm)	96,6±16,7	94,6±20,6	14,5	8,5	2,5 – 1,4	0,90	0,82 – 0,94
Freq Card no final do teste (bpm)	126,2±14,3	124,2±25,0	23,4	8,3	2,1 – 14,4	0,82	0,68 – 0,90
Freq Card após 1 minuto (bpm)	95,3±16,6	94,6±22,9	16,3	7,4	1,3 – 13,5	0,89	0,80 – 0,94
SpO ₂ no repouso (%)	96,4±2,1	94,2±13,6	14,4	3,9	-2,3 – 9,9	0,85	0,72 – 0,92
SpO ₂ no final do teste (%)	92,5±4,1	89,7±14,6	13,9	5,9	0,2 – 12,0	0,83	0,70 – 0,91

Os dados estão apresentados como média ± DP e porcentagem.

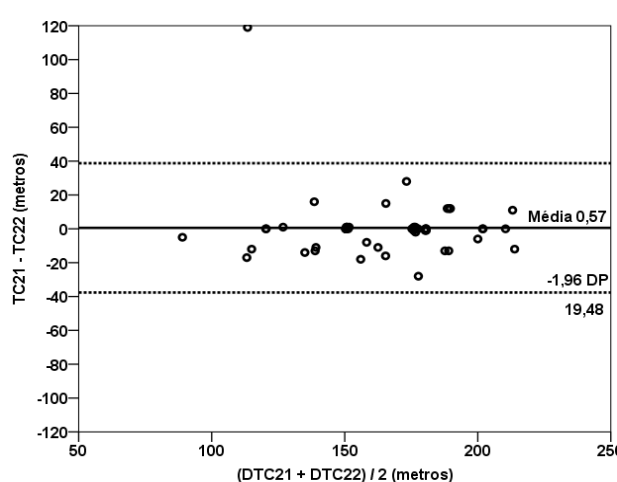
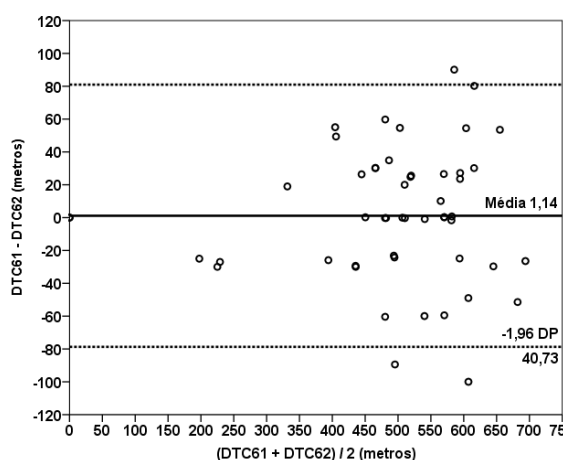
*p<0,05

Abreviaturas: DP= desvio padrão; CV=coeficiente de variação; CCI= coeficiente de correlação intraclass; IC 95%= intervalo de confiança de 995%; TC6= teste de caminhada de seis minutos; Freq Card: frequência cardíaca; SpO₂= saturação periférica de oxigênio.

*Equação envolvendo 49 de 51 pacientes.

As Figuras 15_a e 15_b mostram a análise gráfica da concordância pelo Bland-Altman das distâncias percorrida entre os TC6 e os TC2. A diferença média entre os 2 TC6s pareados foi de 1,19 e o limite de concordância foi entre -78,69 e 80,97 m. Já entre os 2 TC2s pareados foi de 1,01 e o limite de concordância foi entre -37,62 e 38,76.

Figura 15a-Bland Altman do TC61xTC62 **Figura 15b-Bland Altman do TC21xTC22**



Figuras 15a e 15b - Grau de concordância entre o Teste de Caminhada de Dois Minutos (TC2) e o Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6) de acordo com o método de Bland-Altman nos pacientes com Fibrose Cística.

Figura 15a - Média das diferenças = 1,14; Figura 15b - Média das diferenças = 0,57

Na Tabela 8, pode se observar a correlação moderada entre as distâncias do melhor TC6 e o melhor TC2. As demais variáveis apresentaram correlação fraca.

Tabela 8. Correlação das variáveis entre os Testes de Caminhada de Dois e Seis Minutos

Variáveis	Melhor TC2	MelhorTC6	R	P
Melhor distância (m)	167,0±37,2	495,4±151,8	0,69	0,001
Freq Card final	126,2±14,4	128,6±25,2	0,31	0,030
Dessaturação de oxigênio	15 (29,4)	8 (15,7)	0,31	0,025
Dispneia após o teste	1 (0-10)	2 (0-10)	0,39	0,005
Fadiga após o teste	1 (0-7)	2 (0-10)	0,48	0,001

Abreviaturas: TC2: teste de caminhada de dois minutos; TC6: teste de caminhada de seis minutos; R: correlação de *Pearson* ou *Spearman*; Freq Card: frequência cardíaca.

Foi considerada dessaturação aqueles que apresentavam uma saturação inferior a 90% e queda maior que 4% da SpO₂ basal durante os testes. O teste do quiquadrado de Fisher foi utilizado para avaliar a associação da dessaturação entre os TC2 e os TC6, demonstrando uma concordância de 75% de quem dessatura e quem não dessatura (Tabela 9).

Os pacientes foram estratificados em subgrupos de dessaturadores e não-dessaturadores, categorizados como dessaturadores aqueles que apresentaram SpO₂ < 90% e delta_{basal-final} >4%, e como não dessaturadores os que não reduziram a saturação periférica de oxigênio nessa magnitude. Ao se comparar pacientes dessaturadores e não dessaturadores entre os TC2s e os TC6s, observamos uma concordância de 38(75%) dos pacientes ($\chi^2 = 5,004$, $p=0,02$)(Tabela 9). Assim, embora apenas oito pacientes tenham sido considerados dessaturadores, cinco deles dessaturaram em ambos os testes.

Tabela 9 – Análise da associação da dessaturação entre os testes

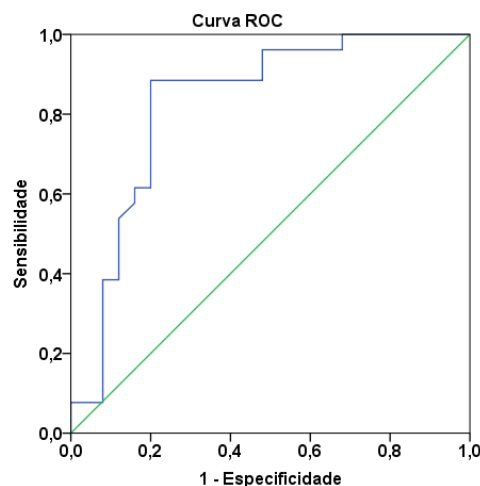
TC6	TC2		
	X ²	Dessaturam	Não dessaturam
	Dessaturam	5 10%	3 6%
	Não dessaturam	10 20%	33 65%
Total		15 29,4%	36 70,6%
			51 100%

* $p < 0,05$ p/ diferenças entre os pacientes que dessaturam e aqueles que não dessaturam. Os dados estão apresentados como frequência e porcentagem. Abreviaturas: TC6= teste de caminhada de seis minutos; TC2= teste de caminhada de dois minutos; χ^2 = quiquadrado de Fisher.

A estimativa de risco pela análise de Odds Ratio mostrou que os pacientes que dessaturaram no TC2 tiveram 5,5 vezes mais chances de dessaturar no TC6 (OR: 5,5 [IC95%: 1,14 - 27,15], $p < 0,001$).

A curva ROC indicou um ponto de corte de 175 metros para discriminar pacientes com melhor desempenho (TC2 > 175 m) e pior desempenho (TC2 < 175 m) (Figure 16), com uma sensibilidade de 84,6%, erro 6,2%; e especificidade de 80%; com uma área sob a curva de 0,83 [IC95%: 0,70–0,95] como pode ser observado na figura 16.

Figura 16 – Curva Receiver operating characteristic (ROC)



Curva Receiver operating characteristic (ROC) para o ponto de corte do Teste de Caminhada de Dois Minutos (TC2) para determinar o ponto de corte com os valores mais adequados para especificidade e sensibilidade. Ponto de corte = 175m; sensibilidade = 84,6%; especificidade = 80%; e área sob a curva ROC = 0,83; IC: 0,75 - 0,95.

Os pacientes categorizados com o dessaturadores no TC6 apresentaram menor desempenho quando comparados aos não dessaturadores, com diferença de 52 metros entre estes. Por outro lado, não houve diferença no desempenho entre dessaturadores e não dessaturadores no TC2 (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação do desempenho nos testes entre dessaturadores e não-dessaturadores

Teste	Dessaturadores	Não-dessaturadores
	n = 9	n = 32
TC6	502 ± 143 *	554 ± 80
	n = 16	n = 26
TC2	171 ± 30	167 ± 26

Os dados estão apresentados como média ± DP.

Abreviaturas: TC6= teste de caminhada de seis minutos; TC2= teste de caminhada de dois minutos.

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que o TC2 apresenta boa reprodutibilidade, sem efeito aprendizado, foi sensível a dessaturação induzida pelo esforço e relacionou-se com o TC6 em crianças e adolescentes com FC. Pacientes que dessaturaram no TC2 tiveram 5,5 vezes chances de dessaturar no TC6. Entretanto, embora o TC2 tenha a vantagem de ser bem tolerado e com menor tempo de duração, este não foi capaz de discriminar capacidade funcional como o TC6 na população estudada.

O TC2 foi reprodutível em crianças e adolescentes com FC, sem evidência de efeito aprendizado, com medidas de repetibilidade semelhantes ao do TC6 (CCI variando de 0,73 a 0,92) (tabela 6 e 7). A magnitude da diferença da repetibilidade dos testes e seus limites de concordância foram menores, ou seja, mais concordantes no TC2 do que no TC6 (Figura 15a e 15b). Outros estudos também evidenciaram a reprodutibilidade do TC2 em crianças com e sem desordens neuromusculares

(PIN;CHOI, 2017) e em crianças com FC (JORQUERA et al., 1999), inclusive por exacerbação da FC (UPTON; TYRRELL; HILLER, 1988).

Estudos envolvendo o TC2 em populações adultas têm mostrado importante efeito aprendizado, porém este efeito de treinamento não se confirma em crianças e adolescentes, possivelmente explicado pelas diferenças de motivação intrínseca e percepção do tempo (GILLET; VALLERAND; LAFRENIÉRE, 2012; GIBBON; CHURCH; MECK, 1984).

No presente estudo, o desempenho no TC2 apresentou moderada correlação com o desempenho no TC6 nas crianças e adolescentes avaliadas ($R = 0,69$, $p = 0,001$) (tabela 8). Guillén e colaboradores observaram uma excelente correlação entre TC6 e o TC2 em crianças com FC. No entanto, a moderada correlação no desempenho dos testes pode ser atribuídas às diferentes velocidades em teste auto-cadenciados com durações diferentes como o TC2 e TC6, o que pode ser confirmada pela fraca correlação da FC final destes testes ($r = 0,31$, $p = 0,03$) (JORQUERA et al., 1999).

Quanto à dessaturação induzida pelo esforço, apenas 10% dos pacientes avaliados dessaturaram em ambos os testes, enquanto 65% não dessaturaram, alcançando 75% de concordância na sensibilidade entre os dois testes (tabela 9). A pequena prevalência de dessaturação pode ser justificada por alguns fatores: i. a amostra estudada constituiu na maioria de doentes com gravidade leve-moderada, os quais podem não apresentar importante alteração da relação ventilação-perfusão; ii. no presente estudo fomos rigorosos para categorizar dessaturadores ao esforço, no qual foi assumido como dessaturadores ao esforço, os participantes que reduziram mais de 4% da SpO_2 basal associado a valores inferiores a 90%.

Na prática clínica de testes de exercícios, é comum o uso de oxímetro para medir a SpO_2 por ser uma medida não-invasiva, simples e de baixo custo. A SpO_2 infere a PaO_2 , apesar da sua relação não-linear devido a curva sigmóide da dissociação da oxihemoglobina, pode se observar que uma dada queda na SpO_2 , a queda da PaO_2 é ainda maior se tiver na parte íngreme da curva. No entanto, ao interpretar diferenças na dessaturação durante o exercício, deve se ter cautela quanto ao uso da oximetria de pulso, pois diferentes oxímetros têm graus variados de acurácia em condições de exercício. No nosso estudo, utilizamos um oxímetro com excelente acurácia e reprodutibilidade durante o esforço, inclusive de indivíduos com baixa perfusão periférica (MENGELKOCH; MARTIN; LAWLER, 1994).

A dessaturação de oxigênio induzida pelo esforço é detectável pelo TC6 em doenças respiratórias crônicas em adultos de gravidade moderada-grave (HOLLAND et al., 2014). A dessaturação durante o TC6 tem fornecido importantes informações da gravidade da doença, limitação para atividades funcionais e de prognóstico em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (ANDRIANOPOULOS et al., 2013), fibrose intersticial pulmonar (LETTIERI et al., 2006), hipertensão pulmonar (INAGAKI et al., 2017) e em adultos com fibrose cística (MARTIN et al., 2013). Inclusive, neste último, a dessaturação durante o TC6 foi um importante preditor de dessaturação noturna (GÓMEZ, 2019). Contudo, considerando as repercussões negativas da dessaturação induzida pelo esforço no prognóstico, este parâmetro também deve ser acompanhado longitudinalmente em crianças e adolescentes com doenças respiratórias crônicas como a FC.

Interessantemente, no presente estudo os pacientes que dessaturaram no TC2 apresentam 5,5 vezes mais chances de dessaturarem no TC6 (OR = 5,5). De fato, o estudo de Chuang e colaboradores corroboram esse achado, pois a maioria dos pacientes com DPOC que dessaturaram no TC6 apresentaram menor distância de caminhada e esta ocorreu em aproximadamente $3,5 \pm 1,4$ minutos do teste (CHUANG, M. L., LIN, I. F., CHEN, S. P., 2014). Adicionalmente, estes pacientes com DPOC que dessaturaram no primeiro minuto do TC6 tiveram 74% de probabilidade de dessaturação nas atividades diárias. Balfour-Lynn et al, identificou que a dessaturação de oxigênio foi igualmente induzida num teste mais curto como o teste do degrau de 3 minutos assim como no TC6 em crianças com FC (BALFOUR-LYNN et al., 1998). Contudo, o TC2 pode ser considerado uma alternativa válida, clinicamente relevante e tempo-efetiva, para avaliação da dessaturação induzida pelo esforço em crianças e adolescentes com FC.

No presente estudo, um ponto de corte de 175 metros para o TC2 na curva ROC apresentou alta sensibilidade (84%) e especificidade (80%) em discriminar a capacidade física (figura 16). A identificação de um ponto de corte no TC2 pode ser clinicamente útil para ajudar a identificar pacientes com pior capacidade funcional, os quais podem se beneficiar de intervenções físicas para melhorar a performance. Entretanto, este valor de 175 metros esteve acima da média ($163,9 \pm 31,7$ m) da caminhada no melhor TC2 da amostra estudada. Sendo assim, este valor deve ser confirmado em crianças e adolescentes com fibrose cística de diferentes gravidades e performance funcional.

Por outro lado, o clássico TC6 discriminou diferenças no desempenho entre os subgrupos de dessaturadores e não-dessaturadores (Tabela 10) (502 ± 143 vs 554 ± 80 ; $p=0,05$), porém esta diferença de desempenho não foi observada no TC2. Ziegler e colaboradores demonstraram achados semelhantes ao nosso estudo, no qual crianças com FC que dessaturaram no TC6 andaram menos do que os que não dessaturaram ($524 \pm 114 \neq 595 \pm 75$; $p=0,005$) (ZIEGLER et al., 2009). Quanto ao TC2, este tem sido capaz de discriminar a capacidade funcional em diferentes populações clínicas adultas, mostrando ser intercambiável ao TC6, porém populações essas de maior prejuízo funcional e comorbidades da doença avançada como a insuficiência cardíaca (CASILLAS et al., 2013.), idosos (BROOKS, D., DAVIS, A. M., NAGLIE, G., 2007) e DPOC grave (EISER; WILLSSHER; DORÉ, 2003). Em populações pediátricas, apenas um estudo utilizando o TC2 em crianças com distrofia muscular de Duchenne foi capaz de discriminar espectros da capacidade física (VILL et al., 2015), porém esta condição de saúde difere da FC pelo comprometimento físico. As crianças com Duchene envolvidas nesse estudo apresentavam diferentes níveis de autonomia como, desde marcha independente até usuários de andadores ou cadeira de rodas. Embora um teste curto como o TC2 possa oferecer vantagens práticas adicionais ao TC6, este parece atingir efeito teto em crianças e adolescentes com FC, não tendo capacidade discriminativa para função física nessa população. Este estudo apresentou algumas limitações. A amostra foi constituída de poucos pacientes graves, bem como baixa prevalência de pacientes com dessaturação induzida pelo esforço. É possível que se mais pacientes graves fossem envolvidos no estudo, poderia ser observado a discriminação da capacidade funcional pelo TC2. No entanto, pacientes com FC de maior gravidade são os que provavelmente se beneficiam de um teste de curta duração, pois a magnitude de melhora após intervenção em um teste curto pode ser pequena em doentes leves e, portanto, de difícil interpretação. Adicionalmente, não foi possível a realização de medidas de capacidade de difusão pulmonar, o que certamente poderia prever a prevalência de dessaturação induzida pelo esforço na população estudada.

Em suma, o TC2 foi capaz de detectar a dessaturação induzida pelo esforço, porém não foi capaz de discriminar a capacidade funcional comparável ao TC6 em crianças e adolescentes com fibrose cística. Considerando as repercussões negativas da dessaturação induzida pelo esforço no prognóstico, o TC2 pode ser utilizado longitudinalmente em crianças e adolescentes com FC para esta finalidade.

6 CONCLUSÃO

O TC2 foi capaz de detectar a dessaturação esforço-induzida, porém não foi capaz de discriminar a capacidade funcional comparável ao TC6 em crianças e adolescentes com fibrose cística.

Considerando as repercussões da dessaturação induzida pelo esforço no prognóstico, o TC2 pode ser utilizado longitudinalmente em crianças e adolescentes com FC com esse objetivo.

15 REFERÊNCIAS

- ALMAJED, A.; LANDS, L. C. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 13, n. 4, p. 195-9, 2012.
- ANDRIANOPOULOS, V.; et al. Exercise-induced oxygen desaturation in COPD patients without resting hypoxemia. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 190, p. 40-6, 2013.
- BALFOUR-LYNN, I. M.; et al. Um passo na direção certa: avaliando a tolerância ao exercício na fibrose cística. **Pediatric Pulmonology**, v. 25, n. 4, p. 278-84, 1998.
- BOHANNON, R. W. et al. Normative Two-Minute Walk Test Distances for Boys and Girls 3 to 17 Years of Age. **Physical and Occupational Therapy in Pediatrics**, v. 38, n. 1, p. 39-45, 2018.
- BROOKS, D.; DAVIS, A. M.; NAGLIE, G. The feasibility of six-minute and two-minute walk tests in in-patient geriatric rehabilitation. **Canadian Journal on Aging**, v. 26, n. 2, p. 159-62, 2007.
- CASILLAS, J. M.; et al. Walking tests during the exercise training: specific use for the cardiac rehabilitation. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 7-8, p. 561-75, 2013.
- CHMIEL, J. F.; BERGER, M.; KONSTAN, M. W. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 23, n. 1, p. 5-27, 2002.
- CHUANG, M. L.; LIN, I. F.; CHEN, S. P. Kinetics of changes in oxyhemoglobin saturation during walking and cycling tests in COPD. **Respiratory Care**, v. 59, n. 3, p. 353-62, 2014.
- COCKCROFT, A.; et al. Arterial oxygen desaturation during treadmill and bicycle exercise in patients with chronic obstructive airways disease. **Clinical Science**, v. 68, n. 3, p. 327-32, 1985.
- COOPER, D. M. Exercise Science and Child Health: A Tale of Many Journeys. **Pediatric Exercise Science**, v. 31, n. 2, p. 164-174, 2019.
- CRAPO, R. O. et al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 111-17, 2002.
- DONADIO, M. V. et al. Six-Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 182, p. 204-209, 2017.

EISER, N.; WILLISHER, D.; DORÉ, C. J. Reliability, repeatability and sensitivity to change of externally and self-paced walking tests in COPD patients. **Respiratory Medicine**, v. 97, n. 4, p. 407-14, 2003.

GIBBON, J.; CHURCH R. M.; MECK W. H. Scalar timing in memory. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 423, p. 52-77, 1984.

GILLET, N.; VALLERAND, R. J.; LAFRENIÈRE, M. K. Intrinsic and extrinsic school motivation as a function of age: the mediating role of autonomy support. **Social Psychology of Education**, v. 15, p. 77-95, 2012.

GÓMEZ, P. R. M.; Desaturations During 6-Minute Walk Test and Predicting Nocturnal Desaturations in Adult Subjects With Cystic Fibrosis. **Respiratory Care**, v. 64, n. 1, p. 48-54, 2019.

HOLLAND, A. E. et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1428-1446, 2014.

INAGAKI, T.; et al. Heart Rate and Oxygen Saturation Change Patterns During 6-min Walk Test in Subjects With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **Respiratory Care**, v. 63, n. 5, p. 573-583, 2017.

JORQUERA, G.M.A. et al. Reproducibility of the walking test in patients with cystic fibrosis. **Anales Españoles de Pediatría**, v.51, n.5, p. 475-8, 1999.

LETTIERI, C. J.; et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 10, p. 1734-41, 2006.

LIMA, C. A. et al. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. **Respiratory Medicine**, v. 137, p. 83-88, 2018.

MARTIN, C.; et al. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. **Respiratory Medicine**, v. 107, n. 12, p. 1881-7, 2013.

MENGELKOCH, L. J.; MARTIN, D.; LAWLER J. A review of the principles of pulse oximetry and accuracy of pulse oximeter estimates during exercise. **Physical Therapy**, v.74, n. 1, p. 40-9, 1994.

NIXON, P. A.; ORENSTEIN, D. M. Exercise testing in children. **Pediatric Pulmonology**, v. 5, n. 2, p. 107-22, 1988.

PEREIRA, C. A. C. et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 22, n. 3, p. 105-164, 1996.

PEREIRA, C. A. D. C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. supl 3, p. S1-S82, 2002.

PIN, T. W.; CHOI H. L. Reliability, validity, and norms of the 2-min walk test in children with and without neuromuscular disorders aged 6-12. **Disability and Rehabilitation**, v. 40, n. 11, p. 1266-1272, 2017.

PRIESNITZ, C. V. et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. **Pediatric Pulmonology**, v. 44, n. 12, p. 1174-1179, 2009.

RADTKE, T. et al. Clinical exercise testing in children and adolescents with cystic fibrosis. **Pediatric Physical Therapy**, v. 21, n. 3, p. 275-81, 2009.

ROVEDDER P. M. et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 108, n. 8, p. 1134-40, 2014.

UPTON, C. J.; TYRRELL, J. C.; HILLER, E. J. Two minute walking distance in cystic fibrosis. **Archives of disease in childhood**, v. 63, n. 12, p. 1444–1448, 1988.

VILL, K.; et al. Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 19, n. 6, p. 640-6, 2015.

WAINWRIGHT, C. E. et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p. 220–231, 2015.

YIMLAMAI, D. et al. Pretransplant six-minute walk test predicts peri- and post-operative outcomes after pediatric lung transplantation. **Pediatric Transplantation**, v. 17, n. 1, p. 34-40, 2013.

ZIEGLER, B. et al. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 957-65, 2009.

APÊNDICE A – Termo de Assentimento Livre Esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa “Reprodutibilidade, validade e acurácia na avaliação da dessaturação induzida pelo esforço do teste de caminhada de dois minutos em crianças e adolescentes com fibrose cística”. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é que durante a prática clínica, os profissionais da saúde precisam avaliar como está sua capacidade física e a sua quantidade de oxigênio no sangue. Muitas vezes é utilizado para essa avaliação o teste de caminhada de seis minutos. Entretanto, este teste demora seis minutos e pode cansar ou desanimar durante sua realização. Por isso, um teste mais rápido como o teste de caminhada de dois minutos, talvez possa substituir o teste de caminhada de seis minutos, e ser mais fácil e confortável para a avaliação da capacidade física e de oxigenação de crianças e adolescentes com fibrose cística.

Nesta pesquisa pretendemos testar se o teste de caminhada de dois minutos é tão confiável e adequada para avaliação da capacidade física e da oxigenação como o teste de caminhada de seis minutos.

Caso você concorde em participar, antes de fazer os testes de caminhada vamos fazer as seguintes atividades com você: primeiro vamos pesar e olhar a altura, o exame do sopro (a espirometria), através da realização de inspirações e expirações forçadas num bocal conectado a um equipamento portátil, para avaliar quantidade e velocidade de ar que entra e sai dos seus pulmões. Este exame já é feito de rotina em toda visita que faz ao ambulatório de fibrose cística. Depois, você será levado até um corredor para realizar os testes de caminhar.

Os testes de caminhada serão realizados em duas etapas, sendo no total quatro testes. Alguns participantes vão começar com o teste de caminhada de seis minutos e outros vão começar com o de dois minutos, isso vai depender de um sorteio, que vai ser feito pelo pesquisador através de um aplicativo de celular. Pode acontecer de no intervalo entre os testes de caminhada de seis/dois minutos você precise retornar ao ambulatório para consultar com o nutricionista ou a psicóloga porque não podemos interferir na rotina das suas consultas no ambulatório, mas a pesquisa só se completa quando você fizer os quatro testes, então eu vou precisar que você retorne para o corredor comigo para terminar as caminhadas.

Neste estudo vamos avaliar a distância que você caminha no teste de caminhada de seis minutos e também no teste de caminhada de dois minutos. Eles recebem esse nome porque para realizá-los você precisa caminhar durante seis minutos duas vezes e depois durante dois minutos duas vezes em um corredor plano com trinta metros. No início e no final desse corredor vão ter dois cones em que vai sinalizar as voltas no percurso. Você vai perceber que para realizar a caminhada, você vai precisar colocar um aparelho no dedo que se chama oxímetro, ele serve pra avaliar o quanto de oxigênio está circulando no seu sangue. Também será necessário colocar uma cinta no seu tórax, que serve pra ver o seu batimento cardíaco. Sempre antes de iniciar a caminhada, você vai ter que ficar sentado em

uma cadeira durante cinco a dez minutos pra descansar, depois vamos anotar em um papel o quanto de oxigênio está circulando no seu sangue no repouso, o número de batimentos por minuto do seu coração, e também o quanto de "falta de ar" e o "quanto suas pernas estão cansadas" naquele momento de acordo com uma escala que vai do número zero, sendo que zero indica que você não sente nenhuma falta de ar e nenhum cansaço nas pernas e o número dez é o máximo de falta de ar e cansaço nas pernas que já sentiu na vida. Você pode escolher e apontar na escala qualquer número de zero a dez, que achar ideal naquele momento.

Essas anotações serão feitas sempre antes de iniciar a caminhada e assim que terminar, e também durante o segundo minuto dos dois testes de caminhada de seis minutos eu vou precisar anotar os seus batimentos cardíacos e o quanto de oxigênio está circulando no sangue, para isso, nesse momento eu vou me aproximar de você, mas você deve continuar andando. Enquanto você caminha vamos falar em voz alta algumas frases pra incentivar você a continuar andando. Você só deverá parar de caminhar quando o tempo de dois ou seis minutos de cada teste for atingido, é quando vamos falar "pare". E fique tranquilo (a), você não precisa correr. Somente andar rápido, como se estivesse "em cima da hora pra chegar na escola". Mas se em qualquer momento durante o teste você se sentir mal e precisar parar, você pode pedir, que interrompemos o teste imediatamente. Será realizado um total de quatro caminhadas, sendo que após cada uma será dado um intervalo de descanso de no mínimo 20 minutos, ou quanto tempo você precisar para recuperar para fazer outra caminhada. Se durante ou após a caminhada você se sentir mal podemos aguardar você melhorar ou se não quiser mais continuar não tem problema.

Estamos fazendo essa pesquisa porque acreditamos que um teste mais curto (de dois minutos) e mais simples pode ser capaz de fornecer os mesmos resultados que o de seis minutos que é mais demorado e pode ser mais cansativo.

Para participar desta pesquisa, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não vai ter nenhum custo devido a participação no estudo e não receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causa das atividades que fizermos com você nesta pesquisa, você tem direito a indenização. Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido(a). O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A pesquisa da forma que será realizada é classificada como de risco mínimo ao indivíduo (risco este igual aos que podem ocorrer todos os dias quando, por exemplo, saímos de casa). Apesar disso, você tem assegurado o direito de tratamento no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados dos seus exames e da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer

momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20____ .

Assinatura do(a) menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Nome do Pesquisador Responsável: Carla Malaguti

Campus Universitário da UFJF

Faculdade de Fisioterapia/ Departamento de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Musculoesquelética

Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Dom Bosco – Juiz de Fora, MG.

CEP: 36038-330

Fone: (32) 2102-3843

E-mail: carlamalaguti@gmail.com

Contatos pessoais:

Nome do Pesquisador Responsável: Carla Malaguti

Rua Ludwig Van Bethoven 81, São Pedro, Juiz de Fora, CEP: 36036-364

Fone: (32) 99199-3329

E-mail: carlamalaguti@gmail.com

Equipe: Jaqueline Paula Borges (mestranda)

Rua Ivon José Curi, nº395/casa, São Pedro - Juiz de Fora, CEP: 36037-467

Fone: (32) 99976-7560

E-mail: jaquepb@gmail.com

APÊNDICEB – Termode Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar a criança ou adolescente sob sua responsabilidade para participar da pesquisa “ESTUDO DA SENSIBILIDADE DO TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS PARA DETECÇÃO DE DESSATURAÇÃO AO ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA”. Neste estudo pretendemos avaliar o quanto o teste de caminhada de dois minutos é capaz de avaliar a capacidade física e o grau de dessaturação (que é a queda da quantidade de oxigênio circulante no sangue) em crianças e adolescentes com fibrose cística. O motivo que nos leva a realizar este estudo é que durante a prática clínica, os profissionais da saúde precisam avaliar como está a capacidade física e a quantidade de oxigênio no sangue de pessoas sejam crianças ou adultos com fibrose cística. Muitas vezes é utilizado para essa avaliação o teste de caminhada de seis minutos. Entretanto, este teste demora seis minutos e pode cansar ou desanimar durante sua realização. Por isso, um teste mais rápido como o teste de caminhada de dois minutos, talvez possa substituir o teste de caminhada de seis minutos, e ser mais fácil e confortável para a avaliação da capacidade física e de oxigenação, especialmente, de crianças e adolescentes com fibrose cística.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: será realizada a coleta de informações clínicas no prontuário da criança ou adolescente como tipo de mutação genética, grau de nutrição, colonização crônica respiratória. Posteriormente, serão realizados: o exame do sopro (a espirometria) pelo fisioterapeuta, a avaliação clínica pelo médico, os testes de caminhada de seis e de dois minutos pelo fisioterapeuta, a avaliação antropométrica (pesar e medir a altura) pelo nutricionista. No exame de sopro (espirometria) os participantes realizarão no mínimo três sopros inspirando e expirando forçadamente através de um bocal conectado a um equipamento. Posteriormente, serão realizados dois testes de caminhada de dois e de seis minutos no qual o participante deverá caminhar a maior distância possível sempre utilizando um aparelho no dedo que se chama oxímetro, ele serve pra avaliar o quanto de oxigênio está circulando no sangue da criança ou adolescente. Também será necessário colocar uma cinta na altura do tórax, passando perto do coração, ele serve pra mostrar o batimento cardíaco. O número de batimentos cardíacos, o nível de oxigênio no sangue, e o relato de falta de ar e cansaço nas pernas utilizando uma escala de 0 (sem cansaço ou sem falta de ar) a 10 (máximo cansaço ou máxima falta de ar, serão tomadas antes, imediatamente após, e depois de um minuto de recuperação em todos os testes sendo dado sempre um descanso de entre os testes. Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos, como, falta de ar e cansaço durante os testes, mas serão informados que poderão interromper os testes em qualquer momento caso sinta desconforto intolerável. A pesquisa contribuirá para uma avaliação dinâmica da capacidade física do participante, e para o diagnóstico de dessaturação ao exercício que é a falta de oxigênio durante o esforço, o qual poderá indicar ou não a necessidade de uso de oxigênio durante o esforço e reduzir os riscos relacionados a baixa oxigenação no sangue indicado pelo oxímetro. A participação da criança ou adolescente nesse estudo também vai contribuir para o melhor

esclarecimento sobre a validade do teste de caminhada de dois minutos, que é um teste simples e de fácil execução para os pacientes e examinadores na prática clínica em saúde. A participação da criança ou adolescente neste estudo não acarretará em nenhum custo, nem qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, este tem assegurado o direito a indenização. A criança ou adolescente será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você como responsável ou a criança/adolescente poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação no estudo a qualquer momento. A participação no estudo é voluntária e a recusa em participar não acarretará em qualquer penalidade ou modificação na forma em que será atendido(a) no ambulatório de acompanhamento. O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. O nome do participante ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. A criança ou adolescente não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, acompanhados no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital Universitário da UFJF e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “ESTUDO DA SENSIBILIDADE DO TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS PARA DETECÇÃO DE DESSATURAÇÃO AO ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__.

Nome e assinatura do(a) participante

Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador

Data

Nome e assinatura da testemunha

Data

Nome do Pesquisador Responsável: Carla Malaguti

Campus Universitário da UFJF

Faculdade de Fisioterapia/ Departamento de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Musculoesquelética

Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Dom Bosco – Juiz de Fora, MG.

CEP: 36038-330

Fone: (32) 2102-3843

E-mail: carlamalaguti@gmail.com

Contatos pessoais:

Nome do Pesquisador Responsável: Carla Malaguti

Rua Ludwig Van Bethoven 81, São Pedro, Juiz de Fora, CEP: 36036-364

Fone: (32) 99199-3329

E-mail: carlamalaguti@gmail.com

Equipe: Jaqueline Paula Borges (mestranda)

Rua Ivon José Curi, nº395/casa, São Pedro - Juiz de Fora, CEP: 36037-467

Fone: (32) 99976-7560

E-mail: jaquepb@gmail.com

APÊNDICE C – Protocolo do Teste de Caminhada de Dois minutos

Teste de caminhada de dois minutos

Data da avaliação: ____/____/____ Horário: ____:____

Paciente: _____

Comandos:

1' – Você está indo bem. Já completou metade.

1'30" – Mantenha o bom trabalho. Faltam 30 segundos.

15" para o fim – Em um momento eu vou te dizer para parar. Quando eu disser, apenas pare exatamente onde você estiver e eu irei até você.

Se o paciente parar durante o teste: “você pode encostar contra a parede se quiser, então continue a caminhar quando sentir-se pronto”.

TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS – 1

	FC	PA	SpO ₂	Borg (dispneia)	Borg (fadiga)	Voltas	Distância
Inicial							
Final							
1' recuperação							

Obs: _____

TESTE DE CAMINHADA DE DOIS MINUTOS – 2

	FC	PA	SpO ₂	Borg (dispneia)	Borg (fadiga)	Voltas	Distância
Inicial							
Final							

1' recuperação							
----------------	--	--	--	--	--	--	--

Obs: _____

APÊNDICE D – Protocolo do Teste de Caminhada de Seis Minutos

Teste de caminhada de seis minutos

Data da avaliação: ____/____/____ Horário: ____:____

Paciente: _____

Comandos:

1' – Você está indo bem. Faltam 5 minutos.

2' – Mantenha o bom trabalho. Faltam 4 minutos.

3' – Você está indo bem. Já completou metade.

4' – Mantenha o bom trabalho. Faltam apenas 2 minutos.

5' – Você está indo bem. Falta apenas 1 minuto.

15'' para o fim – Em um momento eu vou te dizer para parar. Quando eu disser, apenas pare exatamente onde você estiver e eu irei até você.

Se o paciente parar durante o teste: “você pode encostar contra a parede se quiser, então continue a caminhar quando sentir-se pronto”.

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS – 1

	FC	PA	SpO ₂	Borg (dispneia)	Borg (fadiga)	Voltas	Distância
Inicial							
2'							
Final							
1' recuperação							

Obs: _____

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS – 2

	FC	PA	SpO ₂	Borg (dispneia)	Borg (fadiga)	Voltas	Distância
Inicial							

2'							
Final							
1' recuperação							

Obs: _____

APÊNDICE E –Revisão sistemática dos artigos dos Testes decaminhadadois e de seis minutos em Fibrose Cística

Autor. Ano;lo cal	Amo stra	N	Idad e ou Médi a±D P ou Medi ana(I IQ)	M ét od o	Pista	Incentivo Verbal	Repeti ção	Particularid ade	Resultados	Conclus ão
Upton CJ, Tyrrell JC, Hiller J. 1988; Inglat erra.	FC Saud áveis	50 89	5-16 9,5	TC 2	Corred or de 35 metros .	Simples a cadavolt a.	Dois testes com interva lo de cinco a dez minuto s.	Primeira publicação com crianças e adolescent es com FC.	Correlação DTC2xaltura.	Pode ser usado em criança s a partir dos cinco anos.
Gulm ans VAM, et al. 1996; Paíse s baixos .	FC	VE F ₁ > 65 % (n= 23) 40 % < VE F ₁ < 65 % (n=	8,2- 15,6 11,1 ±2,2	TC 6	Superf ície horizo ntalde oito metros .	Incentivo padroniz ado a cada 16 metros.	Dois testes com interva lo de uma seman a entre eles.	Foram realizadas duas caminhada s práticas na semana anterior.	TC6 reprodutível em pacientes com VEF ₁ >65. Correlação significante entre o DTC6xTrabalhopico(0,76) e entre o DTC6xVO ₂ pico(0,76) . Coeficiente de regressão não foi significante entre oVO ₂ picoxDTC6 (0,58) e foi significante e negativo entre VR/CPT (-0,72).	TC6 é válido e reprodu tível em criança s e adolesc entes com grau de obstruç ão pulmon ar leve e modera da.

		15)								
Nixon PA, Joswiak ML, Fricke r FJ. 1996; Pittsburgh (EUA)	FC HPP DCG C CR DPO	10 2 1 1 3	9-19 14,8 ±2,6	TC 6	Corredor nivelado medindo 40metros demarcados a cada dois metros .	Sem incentivo verbal; Os pacientes eram informados do tempo a cada 30 segundos.	Apenas um teste, sem repetição.	O TC6 foi realizado um dia após o TECP; Uma cadeira de roda foi empurrada atrás do paciente durante a caminhada; O braço do paciente foi colocado na posição horizontal de forma a fornecer medições estáveis durante o TC6.	Correlação direta e forte entre DTC6xVO ₂ pico(0,70) e o T(0,64).Correlação direta significativa entre o mínimo de SaO ₂ para o TC6 e o TECP(0,82).	O TC6 pode ser utilizado para avaliar a capacidade funcional em crianças gravemente doentes e a SaO ₂ medida durante o TECP progressivo em um cicloergômetro pode não refletir o grau de dessaturação da oxihemoglobina durante o TC6.
Balfour-Lynn IM et al.1998; Inglaterra	FC	54	6-18 12,5	TC 6	Corredor medindo 17 metros .	Não cita	Apenas um teste, sem repetição.	Pesquisador caminhou com paciente. Repetiu TC6 em nove sujeitos para testar reprodutibilidade	TC6 reprodutível e comparável com o TD3.	O TD3 pode ser valioso para fins clínicos e de pesquisa. Mais estudos longitudinais são necess

										ários para avaliar os efeitos do tempo e das intervenções terapêuticas no desempenho do TD3.
Vizza CD et al.2000; EUA	FC	132	28±7	TC 6	Não cita.	Houve incentivo, mas o tipo de inventivo não foi especificado.	Apenas um teste, sem repetição.	Estudo retrospectivo com candidatos a TP.	Correlação forte e inversa da DTC6xrisco de morte antes do TP.	A DTC6, a PAS mais alta e a DM são fatores associados de forma independente a um risco aumentado de morte na fila de espera para o TP.
Prasad SA, Randall SD, Balfour-Lynn IM. 2000; Inglaterra	FC	54	6-18 12,5	TC 6	Corredor medindo 17 metros.	Incentivo padronizado foi oferecido durante os testes.	Apenas um teste, com repetição em dias consecutivos em nove sujeitos para testar reprodutibilidade.	Pesquisador caminhou com o paciente, com o oxímetro de pulso em um carrinho. Testa nova escala de dispnéia.	Aumento da frequência cardíaca e redução da SaO ₂ durante o TC6. Houve uma correlação fraca (0,49) entre o VEF ₁ , escala de Borg e a nova escala de dispnéia.	Nova escala de dispnéia é objetiva e fácil de ser realizada.

							ade.			
Aurora P et al. 2001; Inglaterra	FC	28	7,2–17,8 13,7	TC 6	Corredor medindo 17 metros.	Não cita	Não cita	Pesquisador caminhou com paciente. Compara os resultados com TD3.	O TD3 levou a uma dessaturação e um aumento da Freq Card mais expressiva que o TC6.	O TD3 é fácil de executar, bem tolerado e pode ser útil ao avaliar a adequação de uma criança ao TP.
Chetta A et al. 2001; Parma	FC Saúde	25 22	18-39 25±5 20-45 26±6	TC 6	Não cita.	Frases definidas a cada 30 segundos durante a caminhada.	Dois testes com intervalo de 60 minutos entre eles.	25 adolescentes e adultos (18-39 anos); GC de mesmo sexo e idade.	Pacientes adultos com doença pulmonar leve a moderada apresentam queda significativa na SpO ₂ e aumento da percepção da falta de ar e correlação moderada positiva entre VEF ₁ , VR, CI, SpO ₂ basal e a média de SpO ₂ durante o TC6.	TC6 pode ser valioso para identificar pacientes que podem experimentar dessaturação de oxigênio e dispneia durante atividades diárias exigentes.
Cunha MT et al. 2006, Brasil	FC	16	8–16 11±1,9	TC 6	Corredor medindo 28 metros.	Incentivo verbal a cada minuto.	Dois testes foram realizados no mesmo dia com um intervalo	O pesquisador caminha ao lado do paciente.	Houve significativa correlação entre DTC6, o trabalho, altura, PEmax e PAS.	TC6 é válido e reproduzível em crianças com FC.

							lo de pelo menos 30 minuto s.			
Falk B et al. 2006, Ontari o	FC	14	15– 45 26,8 ±7,1	TC 6	Corred or medin do 20 metros .	Incentivo padrão foi dado no final de cada minuto.	Não cita.	14 adolescent es e adultos (15–45 anos); Os testes foram realizados na mesma ordem nos dois locais. Os testes no Mar Morto foram realizados 72 horas após a chegada.	A SpO ₂ em exercício submáximo no Mar Morto foi mais significante em comparação com o nível do mar; Sem diferenças significantes em nenhuma das outras variáveis.	Uma breve perman ência na área do Mar Morto pode trazer benefíci os fisiológi cos para pacient es com FC.
Montg omery GS et al. 2006, Indian apolis	FC	1	21	TC 6	Nãocit a.	Nãocita.	Nãocit a.	Relato de caso.	Aumento da DTC6 e redução da HP.	Sildenaf il melhoro u a hemodi nâmica pulmon ar, a DTC6 e a qualida de de vida em um pacient e com FC com doença pulmon ar avança da.
Roved	FC	39	16-	TC	Corred	Frases	Dois	39	PASP não	A PASP

der PME et al. 2007, Porto Alegre			47 23,7 ±6,3	6	or medin do 30 metros .	de incentivo padroniz adas.	testes foram realiza dos e o melhor foi registr ado.	pacientes adolescent es e adultos com idade ≥ 16 anos; Avalia PASP com ecocardiogr ama com <i>doppler</i> .	correlacionou com a DTC6(-0,25), apresentou correlação significante com a SpO ₂ de repouso(- 0,73), SpO ₂ final(- 0,45), escore clínico(-0,55), escore de radiografia de tórax(-0,33), VEF ₁ (- 0,63) e CVF(-0,55).	teve melhor correlaç ão com a SpO ₂ em repouso .
Ziegler B et al. 2007, Brasil	FC	41	16- 47 23,7 ±6,5	TC 6	Corred or medin do 30 metros .	Não cita	O TC6 foi realiza do de acordo com as diretriz es da ATS.	Utiliza equações de Enright PL et al para determinar o limite inferior da DTC6 para cada indivíduo.	Diferença significante entre os grupos para SpO ₂ de repouso, sendo menor nos grupos moderado e grave; SpO ₂ pós TC6 menor no grupo grave. Nível de dessaturação pós TC6 significante e diferente entre os grupos sendo maior no grupo grave; Sem diferenças significantes entre os grupos para as outras variáveis.	Menor DTC6 quando compar ado ao previsto , sem diferenç a entre grupos de gravida des.
Gruber W et al. 2008, Alemanha	FC/s audáveis	(10 4/3 61) (10 8/2 93) (74/ 267)	6-10 11,8 ±3,4 11- 14 11,8 ±3,4 15- 18 11,8 ±3,4	TC 6	Corred or medin do 54 metros .	Incentivo padroniz ado foi dado após cada minuto.	Um teste.	Utiliza música durante caminhada; Os sujeitos caminhara m em um grupo de cinco pacientes.	Houve um pequeno aumento não significante na DTC6 na faixa de 6 a 15 anos após o treinamento. Os pacientes apresentaram menor DTC6 comparado com saudáveis.	Um progra ma sistemá tico de treinam ento com exercíci os trouxe benefíci os para pacient es com FC.
Martinu T et al. 2008,	DPO C DAA	153 25	53(4 3, 59)	TC 6	Não cita.	Nenhum incentivo adicional foi	Não cita.	Utiliza modelo de riscos proporciona	Existe relação significante entre a DTC6 inicial e a sobrevida entre os	A DTC6 é uma medida útil de

Inglaterra	FC DPI Sarcoidose HPP SE Doenças diversas	51 84 16 24 7 16				fornecido.		is de Cox para determinar a importância da DTC6 na previsão da sobrevida do paciente.	pacientes listados para TP.	urgência e utilidade entre os pacientes que aguardam o TP.
Tuppin MP et al. 2008, Austrália	DPOC DPI FC	76 39 48	51.5 (8.3) 49,5 (10.5) 27,9 (8.0)	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Estudo de revisão retrospectivo; Primeiro estudo a quantificar o risco associado ao TC6 para os grupos de pacientes com DPOC, FC e DPI nas listas de espera para TP.	O TC6 mostrou ser o mais preditivo do desfecho enquanto aguardava o TP.	A DTC6 é útil para estratificar pacientes na lista de espera da TP, identificando aqueles pacientes com um risco significante e maior de mortalidade.
Troosters T et al. 2009, Bélgica	FC Saúde	64 20	26±8	TC 6	Corredor medindo 50 metros.	Sim, não especificado.	Dois testes.	Avalia correlação de fraqueza muscular periférica e intolerância ao exercício.	A força muscular periférica e a força de preensão manual foram significantes e menores em pacientes com FC; Sem relação entre a força do quadríceps e o VEF ₁ ; Relação fraca e significativa entre a	Força de quadríceps influenciava no TC6, mas não no VO ₂ pico.

									<p>força de preensão manual e o VEF₁;</p> <p>A tolerância ao exercício foi reduzida na maioria dos pacientes;</p> <p>As atividades com intensidade pelo menos moderada foram reduzidas em pacientes com FC.</p>	
Ziegler B et al. 2009, Brasil	FC	88	10-49 19,9 ±7,2	TC6	Corredor medindo 30 metros.	Não cita.	Um teste.	Identifica fatores de redução da SpO ₂ .	<p>Os dessaturadores apresentaram uma DTC6, SpO₂ em repouso, SpO₂ pósTC6, VEF₁, CVF em % do previsto, VEF₁/CVF em % do previsto, significante e menor;</p> <p>E FR pósTC6 e escore de Borg pósTC6 significante e maior.</p>	SpO ₂ em repouso <96% e VEF ₁ <40% contribui em como preditores de redução da SpO ₂ no TC6.
Gruet M et al. 2010, França	FC Saudeis	23 17	27,9 ±6,8 29,7 ±11	TC6	Corredor medindo 40 metros.	Não cita.	Dois testes com intervalo de seis semanas entre eles.	<p>Analisa a possibilidade de a Freq Card pico ser um método alternativo simples para prescrições de exercícios individualizadas na FC.</p>	<p>O limiar da Freq Card e a Freq Card pico não foram significantes e se correlacionaram fortemente;</p> <p>O limiar da Freq Card apresentou baixa variabilidade e foi associada a excelente confiabilidade relativa.</p>	A Freq Card pico pode ser usada como um método alternativo simples confiável e válido para prescrever exercícios nessa população.

Hommerding PX et al. 2010, Porto Alegre	FC	41	6-18 11,1 ±4,1	TC 6	Corredor medido 30 metros, marcado a cada 3 metros.	Não cita	Não cita	Avalia a precisão da escala de Borg modificada para estimar o comprometimento pulmonar, medido via VEF ₁ em crianças e adolescentes com FC.	Correlação significativa e negativa do escore na escala de Borg com VEF ₁ % (R=-0,59; p=0,003) e com Z-TC6 (R=-0,46; p=0,03) quando pacientes com mais de nove anos foram avaliados separadamente. A curva ROC revelou um ponto de corte na escala de Borg modificado de 2,5; área de 0,80; sensibilidade de 80%; especificidade de 77% e precisão de 0,78 para prever VEF ₁ % < que 80% nesse grupo de pacientes.	A escala de Borg modificada é precisa para avaliar a percepção subjetiva da dispnéia em crianças acima de nove anos e adolescentes com FC
Lesser DJ et al. 2010, EUA	Saúáveis FC	13 11	9-20 14,3 ±3,8 8-20 15,8 ±3,6	TC 6	Não cita.	Antes, durante e ao completar o teste.	Um teste.	Utiliza o TrabalhoTC6 para correlacionar com teste de esteira. Usa equações propostas por Geiger R et al.	Considerando todos os sujeitos, foi encontrada correlação significativa entre TrabalhoTC6xVO ₂ pico (R=0,64); Correlação significativa entre TrabalhoTC6xFreq Card no VO ₂ pico (0,56) e TrabalhoTC6xPO ₂ (R=0,85) no grupo saudável; No GFC foi encontrado uma correlação significativa entre TrabalhoTC6xVO ₂ pico (R=0,65), TrabalhoTC6xFreq Card no VO ₂ pico (R=0,82) e TrabalhoTC6xPO ₂ (R=0,73).	Boa correlação do TrabalhoTC6 e VO ₂ pico somente em FC.

Ziegler B et al. 2010, Brasil	FC	31	23,5 ±6,7 n=8 (15-20) n=21 (20-30) n = 2 (>30)	TC 6	Corredor medindo 30 metros, marcado a cada 3 metros.	Padronizado.	Dois testes com intervalo de 60 minutos entre eles.	Avalia a repetibilidade e CV intra-sujeito;	Foi observado em três pacientes, aumento da DTC6 mais do que o limiar clinicamente importante de 54 metros, e um paciente teve uma DTC6 menor no segundo TC6; A DIE foi menos reprodutível nesses pacientes; A DTC6 foi reprodutível independentemente do VEF ₁ basal.	Recomenda avaliação rotineira com dois testes para obter DTC6 confiável.
García ST et al. 2011, Espanha	FC	50 Masculino (n=23) Feminino (n=27)	25(19-30) 23,5(19,5-27)	TC 6	Corredor medindo 30 metros.	Não cita	Dois testes	Estudos em adultos e adolescentes; Analisa a possível associação entre capacidade e atividade física e DMO em adultos jovens com FC.	O tempo diário que cada paciente passou participando de AF baixa, moderada e vigorosa teve uma correlação significativa e positiva com VO ₂ pico (R=0,4; R=0,38 e R=0,42) e com o TC6 (R=0,36); Ao analisar a associação entre AF e DMO, observou-se que o R foi mais forte no quadril do que na coluna lombar; 60% da variação no escore Z da DMO do quadril total foi explicada por AF > 4,8 FEMs (R ² parcial=0,54; p <0,001), IMC (R ² parcial=0,09; p=0,034) e idade (R ² parcial=0,07; p<0,056). O gênero não contribuiu para esse modelo	Os pacientes mais ativos com melhor capacidade de exercício apresentaram maior DMO; Aqueles com função pulmonar mais afetada apresentaram maior prevalência de fraturas vertebrais e cifose dorsal.

Pereira FM et al. 2011, Brasil	FC Saudáveis	55 185	12,2 ±4,3 11,3 ±4,3 6,0- 24,9	TC 6	Corredor ou medindo 30 metros	Padronizado a cada minuto.	Dois testes com intervalo 30 minutos entre eles.	Utiliza três controles para cada caso de FC.	<p>A DTC6 < no GFC do que no GC no primeiro teste (547,2±80,6x610,3±53,4; p<0,001) e no segundo teste (552,2±82,1x616,2±58,0; p<0,0001);</p> <p>O TC6 se correlacionou moderadamente com altura, peso e idade no GFC;</p> <p>No GFC, a FR aumentou consideravelmente entre repouso e sexto minuto (p<0,0001) em ambos os testes;</p> <p>Embora um paciente no GFC tenha mostrado valores de SpO₂ variando de 82%-100%, a SpO₂ permaneceu estável nos três diferentes pontos de tempo avaliados nos dois TC6 no GFC;</p> <p>No GFC, houve diferenças entre os TC6, os níveis de dispnéia foram mais elevados no primeiro TC6.</p>	O grupo FC percorreu menores distâncias no TC6, com influência de peso, altura e VEF ₁ .
Stollar F et al. 2011, Brasil	FC	43	3-21 10,5 ±4,7	TC 6	Corredor ou medindo 30 metros	Não cita.	Dois testes foram realizados no mesmo dia, com intervalo de pelo menos 30	Avalia as correlações entre VEF ₁ , radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax, TC6 e SK em pacientes com FC;	<p>Correlações significante entre escore SK: VEF₁(R=0,76), TC6(R=0,71), radiografia de tórax (R=0,71) e tomografia computadorizada de tórax(R=-0,78);</p> <p>Correlação significante com o</p>	O escore SK continua sendo uma ferramenta útil e simples para monitorar a

							minutos entre eles.		escore SK foi encontrada apenas em pacientes com $VEF_1 < 70\%$ ($R=0,67$).	gravidade da FC, refletindo o comprometimento funcional e as radiografias e tomografias de tórax, principalmente em pacientes com maior comprometimento da função pulmonar. Devem ser consideradas a sua utilidade e nos pacientes com doença pulmonar leve
Ziegler B et al. 2011, Brasil	FC	88	10–49 20±7	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Avalia as relações específicas do sexo entre a intolerância à glicose, o escore SK, função pulmonar, EB e capacidade	O escore SK foi significativo e menor no GTG diminuída (69 ± 13 pontos) e no grupo DMFC (67 ± 15 pontos) do que no GTG normal (79 ± 13 pontos) ($p=0,04$ e $0,03$, respectivamente); O EB foi significativo	Nos pacientes com FC, a intolerância à glicose foi associada ao escore clínico

								<p>de exercício em pacientes com FC.</p> <p>e menor GTG diminuída ($13,7 \pm 5,3$ pontos) e no grupo DMFC ($14,3 \pm 4,8$ pontos) do que no GTG normal ($18,0 \pm 4,8$ pontos) ($p=0,01$ e $0,04$, respectivamente);</p> <p>Nos pacientes do sexo feminino, o VEF₁ foi significativo e menor no GTG diminuída ($43 \pm 23\%$) do que GTG normal ($73 \pm 29\%$) ($p=0,02$), mas não diferiu de o grupo DMFC ($88 \pm 11\%$) ($p=0,10$);</p> <p>Nos pacientes do sexo masculino, o VEF₁ não apresentou diferença significativa entre o GTG normal ($66 \pm 26\%$), o GTG diminuída ($69 \pm 28\%$) ou o grupo DMFC ($51 \pm 29\%$) ($p=0,23$);</p> <p>As DTC6 % previsto foram significantes e menores nos pacientes do sexo feminino ($74-12\%$) do que nos pacientes do sexo masculino ($80-11\%$) ($p=0,002$).</p> <p>Não houve diferenças significantes na DTC6 % previsto entre os GTG ($p=0,08$);</p> <p>Também não houve diferenças significantes na interação entre sexo e GTG.</p>	<p>baixo, menor SpO₂ em repouso, maior diferença de SpO₂ antes e depois do TC6, VEF₁ ruim e menor pontuação na radiografia.</p> <p>Pacientes do sexo feminino com intolerância à glicose tem pior desempenho do que pacientes do sexo masculino com intolerância à glicose</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Stalvey MS et al. 2012, EUA	FC	32 GC 36 GE	5,4 – 13,2 9,4 ±2,2 5,2-13,4 9,4±2,0	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Avalia a eficácia do HCHR para melhorar o crescimento, a MCM, a função pulmonar e a tolerância ao exercício em crianças com FC e restrição de crescimento.	Altura, peso e MCM aumentaram no GC; A CVF aumentou no GE; O VEF ₁ melhorou em ambos os grupos, com uma diferença significativa entre os grupos após o ajuste para a gravidade basal; Não houve diferença entre os grupos na DTC6 em um ano; As alterações na tolerância à glicose para os dois grupos foram semelhantes ao longo do período de estudo de 12 meses.	O tratamento com HCHR em crianças pré-púberes com FC foi eficaz na promoção de crescimento, peso, MM, volume pulmonar e fluxo pulmonar, e tinha um perfil de segurança aceitável.
Stollar F et al. 2012, Brasil	FC	34	6,0–20,9 12,1 ±4,0	TC 6	Corredor medindo 30 metros.	Padronizado.	Dois testes foram realizados no mesmo dia, com intervalo de pelo menos 30 minutos entre eles.	Correlaciona o TC6 com EB, Z-IMC, EBH, VEF ₁ %predito.	Foi observada uma correlação significativa entre Z-TC6 e VEF ₁ , Z-IMC, EB e EBH.	Houve uma correlação significativa, mas ruim, entre Z-TC6 e os marcadores de gravidade da FC atualmente em uso.
Burtin C et	FC-hospi		19-37	TC 6	Corredor	Padronizado.	Dois testes	Investiga-se a força	A mudança na força do quadríceps não	A força do

al.2013, Bélgica	talizado FC-estáveis	19 10	25±6 29±8		medindo 50 metros		foram realizados no momento do recrutamento e 14 dias depois	muscular periférica, avaliada com uma técnica involuntária, é atenuada por uma exacerbação aguda e se as alterações na força muscular durante a exacerbação podem estar relacionada aos NAF;	<p>foi significativa durante a exacerbação ou acompanhamento e foi comparável à força observada em pacientes estáveis;</p> <p>Os NAT não foram diferentes e nem significantes entre os pacientes que receberam ATB-IV no hospital (4283 [3276–5629] etapas/dia e 6 [2 - 17] minutos gastos em atividades acima de 4,8 FEMs) e os pacientes que receberam parcialmente ATB-IV em casa;</p> <p>As concentrações de glóbulos brancos, neutrófilos e PCR foram elevadas no dia 1 e normalizadas no dia 14. No dia 40, esses parâmetros tenderam a aumentar novamente e a contagem de glóbulos brancos e neutrófilos foi significativa e maior em comparação com pacientes estáveis;</p> <p>A mudança na força de contração do quadríceps foi significativa e relacionada à atividade física intensa a moderada durante a exacerbação (R=0,61; p=0,007), mas não com o número de passos diário (R=-0,15; p=0,55).</p>	<p>quadriceps não diminuíram sistematicamente durante as exacerbações da FC;</p> <p>Alterações individuais na força do quadriceps foram relacionadas com o tempo diário gasto em atividades de intensidade moderada.</p>
------------------	-----------------------------	--------------	------------------	--	-------------------	--	--	--	--	--

Dona dio MV F et al.201 3, Brasil	FC	25	6-18 12,3 ±3,4	TC 6	Corred or medin do 30metr os demar cado a cada metro.	Sim, nãoespe cificado.	Não cita.	Correlacion a DMO com VEF ₁ , idade cronológica , idade de diagnóstico e CVF em crianças e adolescent es com FC.	<p>A maioria dos dados de VEF₁ e de DMO encontrou-se dentro dos limites de normalidade;</p> <p>A média do VEF₁% previsto foi de 92,5±23,6, CVF % do previsto de 104,4±21,3 e Z-DMO de 0,1±1,0;</p> <p>A DMO correlacionou-se de forma moderada com o VEF₁(R=0,43; p=0,03) e com a CVF(R=0,57; p=0,003);</p> <p>Em relação à idade cronológica e a idade de diagnóstico, também foi encontrada correlação moderada e inversa(R=-0,55; p=0,004/R=-0,57; p=0,003, respectivamente);</p> <p>Não foram encontradas correlações significantes com os dados do QV-FC, TC6 e IMC.</p>	A maioria dos pacient es tem DMO dentro dos limites normais e existe correlaç ão positiva com o VEF ₁ e correlaç ão inversa com a idade cronoló gica e a idade no diagnós tico.
Florên cio R et al. 2013, Brasil	FC Saud áveis	13 12	12±2 ,7 11,4 ±2,4	TC 6	Corred or medin do 30metr os.	Frase padroniz ada de encoraja mento era dada a cada minuto.	Não cita	A distância foi comparada com os valores de referência para crianças brasileiras saudáveis de 6 a 12 anos ou	Antes do exercício, os pacientes com FC apresentaram valores mais altos para as variáveis baixa Freq Card(53,2±15,0x32,8 ±7,9; p=0,0003) e baixa Freq Card/alta Freq Card(1,25±0,72x0,49 ±0,18; p<0,006) e	Criança s com FC exibira m predomi nância de atividad e simpáti ca em

								<p>mais de 13 anos;</p> <p>Avalia o controle autonômico cardíaco pela VFC antes e após TC6.</p>	<p>valores mais baixos de % da alta Freq Card($25,4 \pm 18,4 \times 53 \pm 9,6$, $p=0,002$) e alta Freq Card($47,3 \pm 14,7 \times 68,3 \pm 8,7$, $p<0,001$) quando comparado ao GC;</p> <p>Após o TC6, ambos os grupos demonstraram recuperação da VFC para os níveis basais, mas as diferenças entre GFC e GC foram mantidas para as variáveis baixa Freq Card($846,7 \pm 754,8 \times 345,6 \pm 197,2$; $p=0,02$); % baixa Freq Card($35,4 \pm 8,1 \times 25,9 \pm 6,2$, $p=0,002$); baixa Freq Card($60,0 \pm 16,3 \times 34,9 \pm 8,7$; $p<0,0001$); % alta Freq Card($27,4 \pm 13,7 \times 48,1 \pm 6,3$; $p=0,0003$); alta Freq Card($40,4 \pm 15,8 \times 65,6 \pm 8,2$; $p=0,0003$) e baixa Freq Card/alta Freq Card($1,9 \pm 1,7 \times 0,5 \pm 0,2$; $p=0,0001$).</p>	<p>repouso que persistiu após o TC6 quando comparada ao GC.</p>
Hayes DJr et al. 2013, EUA	FC	12	<p>15 - 47</p> <p>$28,1 \pm 11,0$</p>	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	<p>Estudo piloto observacional não randomizado;</p> <p>Investiga se o ecocardiograma transtorácico é ruim para a avaliação</p>	<p>O ecocardiograma transtorácico anterior ao cateterismo cardíaco direito não identificou evidência de HP ou anormalidades estruturais significantes; a função sistólica do ventrículo direito e esquerdo estava normal;</p> <p>O cateterismo</p>	<p>O cateterismo cardíaco direito em repouso e durante o exercício foi realizado com segurança e</p>

								<p>da HP em pacientes com FC encaminhados para TP e se esses pacientes com doença pulmonar avançada podem realizar exercícios durante o cateterismo cardíaco direito.</p>	<p>cardíaco direito não randomizado nesta mesma coorte encontrou 75%(9/12) de HAP com elevação da PAM em repouso com $27,8 \pm 4,9$ mmHg que aumentou e foi significativa durante o exercício para $47,2 \pm 5,4$ mmHg, $p=0,0025$;</p> <p>Nos últimos seis pacientes, a resistência vascular pulmonar foi calculada durante o exercício, com um aumento significativo de $3,15 \pm 0,3$ para $12,8 \pm 0,6$ unidades de <i>wood</i> ($p=0,0313$) comparando as medidas em repouso ao exercício.</p>	<p>eficácia em pacientes com FC encaminhados para TP;</p> <p>Medidas hemodinâmicas centrais encontram piora significativa da HAP durante o exercício em uma pequena coorte de pacientes com FC com doença pulmonar avançada.</p>
Ziegler B et al. 2013, Brasil	FC	31	15 - 53	TC 6	Corredor medindo 30 metros.	Padronizado.	Não cita.	<p>Avalia a percepção da dispnéia em pacientes com FC em comparação com indivíduos normais, durante um teste de carga resistiva</p>	<p>A mediada que a carga inspiratória aumentava, os escores de dispnéia aumentavam, mas sem diferença entre os grupos no escore de dispnéia;</p> <p>Os escores de dispnéia foram maiores após o TC6 do que em repouso;</p>	<p>Alguns pacientes com FC não conseguem discriminar a percepção da dispnéia e podem estar</p>

								<p>inspiratória e um TC6;</p> <p>Também avalia a correlação entre os escores de dispnéia induzidos por cargas resistivas e pelo TC6.</p>	<p>Os escores de dispnéia no TC6 correlacionaram-se com os escores de dispnéia induzidos por cargas resistivas e foi significativa.</p>	<p>em risco de atraso na procura de atendimento médico.</p>
Del Corral T et al. 2014, Espanha	FC	24	7-18 12,6 ±3,7	TC 6	Não cita.	Incentivo padronizado foi dado após cada minuto.	Dois testes foram realizados no mesmo dia, com intervalo de pelo menos 60 minutos entre eles e a maior distância foi registrada.	<p>Determina a resposta fisiológica durante três atividades de videogame Nintendo Wii, candidatas a serem utilizadas como modalidades de treinamento em pacientes com FC.</p>	<p>Durante todas as atividades de videogame e TC6, o VO_2 atingiu um platô a partir do terceiro minuto. Comparado com o TC6(1024,2±282,2 mL m⁻¹), o Wii-Acti (1232,2±427,2 mL m⁻¹) e o Wii-Train (1252,6±360,2 mL m⁻¹) alcançaram níveis mais altos de VO_2 nos últimos 3 minutos ($p<0,0001$ em ambos os casos), enquanto o Wii-Fit (553,8±113,2 mL m⁻¹) atingiu níveis significantes e mais baixos de VO_2 ($p<0,001$);</p> <p>Efeitos semelhantes foram observados para VM. Não foram observadas diferenças na dispnéia e SaO_2 entre as diferentes modalidades.</p>	<p>Os videogames ativos são bem tolerados pelos pacientes com FC;</p> <p>Todas as modalidades avaliadas impuseram uma carga constante, mas foram associadas a diferentes respostas fisiológicas, refletindo as diferentes intensidades impostas;</p>

										O Wii-Acti e o Wii-Train impõem uma demanda metabólica significante e alta comparável ao TC6.
Lima CA et al. 2014, Brasil	FC	13	7-16	TC 6	Realizado na esteira.	-	Dois testes foram realizados com descanso de 24 e 48 horas, respectivamente, administrando o VNI.	Avalia o efeito da VNI durante o TC6 na esteira e os volumes regionais da parede torácica em pacientes com FC.	<p>A DTC6 na esteira com VNI foi significante e maior do que sem suporte ventilatório ($0,4 \pm 0,08 \times 0,39 \pm 0,85$ km; $p=0,039$);</p> <p>O TC6 na esteira com VNI aumenta o VEF_1 ($p=0,036$), VC ($p=0,005$), VM ($p=0,013$), $VCTP$ ($p=0,011$), e diminuir o VAb ($p=0,013$) após o teste;</p> <p>Houve uma redução significante na SpO_2 ($p=0,018$) e aumento permanente da FR após 5 minutos ($p=0,021$) após o teste final sem VNI.</p>	A VNI é uma ferramenta eficaz para aumentar a capacidade funcional em crianças e adolescentes com FC.
Ribeiro Moço VJ et al. 2015, Brasil	FC	21	18 ou > 25,5 ± 6	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Avalia a associação entre função respiratória, capacidade funcional e qualidade de vida de	<p>Redução da qualidade de vida em todos os domínios do QFC-R, doença pulmonar obstrutiva e distância reduzida no TC6;</p> <p>Associação entre o</p>	Adultos com FC apresentam qualidade de vida reduzida, o que

								adultos com FC.	<p>VEF₁ e os domínios do QFC-R:CVF(%) e carga de tratamento e sintomas digestivos(R=-0,433; p<0,05; R=-0,443; p<0,05, respectivamente);</p> <p>Associação entre VEF₁, VEF₁/CVF/CVF(%) e funcionamento físico, sintomas sociais e respiratórios(R=0,5; p<0,05; R=0,58; p<0,01; R=0,45; p<0,05, respectivamente);</p> <p>Associação entre VR(%) e funcionamento físico(R=0,49; p<0,05);</p> <p>Associação entre RVA e funcionamento físico e funcionamento emocional(R=-0,44; p<0,05; R=-0,46, p<0,05, respectivamente);</p> <p>E entre CDCO₂(% pred) e funcionamento físico(R=-0,51; p<0,05).</p>	em parte está associado à gravidade de sua função pulmonar.
Roveder PME et al. 2014, Brasil	FC	GE 19 GC 22	16 ou > 23,8 ± 8,3 25,4 ± 6,9	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Avalia os efeitos de um programa de exercícios em casa, com base no treinamento aeróbico e no treinamento	<p>Não foram observadas diferenças significantes na avaliação dos diferentes domínios da qualidade de vida para os dois questionários utilizados;</p> <p>O GE apresentou um aumento</p>	Não foi demonstrado aumento na tolerância ao exercício e melhora na qualidade de

								de força muscular, em pacientes com FC, por um período de três meses.	significante da força muscular nos MMSS em comparação com o GC no teste de 1-TFM($p=0,011$) para o MSE e $p=0,029$ para o MSD; Não houve diferença significativa nas variáveis relacionadas ao TC6.	vida dos pacientes que receberam a intervenção. Programa de exercícios em casa teve efeitos positivos em pacientes adultos com FC, incluindo o ganho de força muscular nos MMII.
Arikan H et al. 2015, Peru	FC Saudáveis	19 20	7-25 15 8-25 12	TC 6	Corredor medindo 30 metros.	Não cita.	Duas vezes no mesmo dia com um intervalo de meia hora.	Avalia e compara a força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional de exercício, AVD e aptidão física em pacientes com FC e indivíduos saudáveis.	Não houve diferença significativa na $Pl_{máx}$, % $Pl_{máx}$, $PE_{máx}$ e % $PE_{máx}$ entre os grupos ($p>0,05$); A distância no TC6 e a % distância no TC6 foram significantes e menores nos pacientes com FC do que nos indivíduos saudáveis ($p<0,05$); O tempo do teste de Glittre e AVDs foi significativo e maior em pacientes com FC do que em indivíduos	A força muscular periférica, a capacidade de exercício funcional, o desempenho e a velocidade das AVDs, a coordenação, a resistência e a aptidão

									<p>saudáveis($p<0,05$);</p> <p>De acordo com o teste de aptidão de Munique, o número de saltos em uma bola, escore de suspensão, distância do salto vertical em pé e escore em pé vertical foi significativo e menor nos pacientes com FC do que nos indivíduos saudáveis($p<0,05$).</p>	<p>física do componente de potência são afetadas negativamente em pacientes com FC leve a grave em comparação com seus pares saudáveis;</p> <p>A percepção de dispnéia em pacientes com FC aumentou durante o exercício e nas AVDs, em comparação com controles saudáveis.</p>
Calabrese C et al. 2015,	FC	GE =27	6,0-17,9 13,37±3,	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Avalia o efeito do Glutationalado em pacientes	O tratamento em doze meses com Glutationalado não alcançou nossa medida de resultado	A Glutationalado tem

Itália		GC =24	17 7,4– 16,2 12,2 9±3, 0					com FC.	<p>primário pré-determinado de 15% de melhora no VEF₁%;</p> <p>Somente em pacientes com doença pulmonar moderada, a terapia de três, seis e nove meses com Glutathione resultou em um aumento significativo dos valores de VEF₁ a partir da linha de base;</p> <p>A terapia Glutathione melhorou o TC6 na população pediátrica;</p> <p>O Glutathione foi bem tolerado por todos os pacientes.</p>	efeitos positivos leves em pacientes com FC com doença pulmonar moderada, o que requer mais estudos.
Forte GC et al. 2015, Brasil	FC	51	16 ou >25,1±8,8	TC 6	Não cita.	Não cita.	Não cita.	Avalia a associação entre variáveis clínicas, função pulmonar, qualidade do sono e polissonografias com dois questionários de QQVRS, os questionários de versão mais curta da QQVOMS e de QQVFC, em indivíduos adultos com FC.	<p>Para os escores do QQVOMS, o índice de qualidade do sono foi associado ao domínio físico;</p> <p>A DTC6 % previsto e a escala de sonolência foram associadas ao domínio psicológico;</p> <p>O VEF₁ % previsto e o índice de qualidade do sono foram associados ao domínio relacionamentos sociais;</p> <p>E o índice de qualidade do sono foi associado ao domínio ambiente.</p> <p>Para os escores do QQVFC, a idade do diagnóstico, o</p>	O escore do índice de qualidade do sono, DTC6, escore da sonolência e VEF ₁ foram preditores dos escores do QQVOMS. Idade do diagnóstico, escore clínico, escore

									<p>escore clínico e o índice de qualidade do sono foram associados ao domínio do funcionamento físico.</p> <p>A DTC6 % previsto e a PASP foram associados ao domínio de função;</p> <p>O sexo e o índice de qualidade do sono foram associados ao domínio vitalidade;</p> <p>O índice de apnéia-hipopnéia esteve associado ao domínio de funcionamento emocional;</p> <p>O sexo e o IMC foram associados ao domínio da imagem corporal;</p> <p>A DTC6 % previsto e o índice de qualidade do sono foram associados ao domínio da percepção de saúde;</p> <p>A idade, sexo, IMC e índice de excitação foram associados ao domínio peso;</p> <p>A idade, sexo, VEF₁ % previsto, DTC6% previsto e PASP foram associados ao domínio dos sintomas respiratórios;</p> <p>E o escore clínico foi associado ao domínio dos sintomas digestivos.</p>	<p>de qualida de do sono, DTC6, sexo, índice de apneia-hipopnéia, IMC, idade atual, índice de excitação, VEF₁ e PASP foram preditores de escores do QQVFC</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Parazi PLF et al. 2015, Brasil	FC Saúde	64 64	6-25 12,3 4±3, 47 13,5 1±4, 64	TC 6	Esteira .	Não cita.	Não cita.	Avalia e compara variáveis do sistema pulmonar como CAPV:VE, VCO ₂ , VE/VCO ₂ , EM/VC e CO ₂ exp; Parâmetros espirométricos:CVF, VEF ₁ %e VEF ₁ /CVF %; Parâmetros cardiorrespiratórios: Freq Card, FR, SpO ₂ e classificação da escala de Borg em repouso e durante o exercício.	Os pacientes no GFC mostraram valores significantes e diferentes de CAPV e variáveis espirométricas ao longo do teste ergométrico; Antes, durante e após o exercício, várias variáveis eram diferentes entre os dois grupos; Diferenças significantes foram observadas nos parâmetros da espirometria, SpO ₂ , Freq Card, VCO ₂ , VE/VCO ₂ , CO ₂ exp e escala de Borg; As variáveis CAPV foram alteradas em cada momento analisado durante o teste de esforço nos dois grupos.	O CAPV pode ser usado para analisar parâmetros ventilatórios durante o exercício; Todas as variáveis cardiorrespiratórias, espirométricas e CAPV diferiram entre os pacientes no CFG e GC antes, durante e após o exercício.
Calik-Kutucu E et al. 2016, Peru	FC	37	8-18 12,8 ±3,1	TC 6	Corredor medindo 30 metros .	Não cita.	O teste foi administrado três vezes, no mesmo dia, com intervalo	Realiza o teste com música motivacional, com música de relaxamento e sem música em ordem aleatória;	O TrabalhoTC6 foi significativo e menor ao ouvir música de relaxamento em comparação ao TrabalhoTC6 sem música(p<0,05); Os escores de ES e ICMB-2 foram significantes e maiores durante o	Músicas motivacionais cuidadosamente selecionadas podem levar a uma

							lo de 30 minuto s.	Investiga os efeitos da música motivaciona l e de relaxament o nas respostas afetivas durante o exercício em pacientes com FC.	TC6 com música motivacional do que no TC6 com música de relaxamento($p<0,05$) .	respost a afetiva positiva durante o exercíci o e aument ar o prazer dos pacient es pelos exercíci os em pacient es com FC.
Reych ler G et al. 2016, Bélgica	FC DPO C	37 221	25,6 $\pm 5,9$ 67,5 ± 11	TC 6	Corred or medin do 30 metros .	Incentivo padroniz ado.	Dois testes foram realiza dos.	Estudo retrospectiv o; Um teste de treinamento foi realizado; Compara a velocidade de caminhada e as adaptações fisiológicas durante o TC6 em pacientes com DPOC e FC.	Foram revisados 78 e 246 testes de pacientes com FC e DPOC, respectivamente; O VEF ₁ (52,3x56,2% predito) e a CVF (72,5x73,8% predito) foram semelhantes entre as duas doenças; No entanto, o TC6 em pacientes com FC foi caracterizado por Freq Card significante e maior, velocidade de caminhada global e distância a pé(+68%), enquanto as evoluções da dispnéia e as proporções de pacientes que apresentaram declínio na velocidade de caminhada ao longo dos 6 minutos foram significantes e menores.	A velocid ade de caminh ada e a evoluçã o dos parâme tros cardio- respirat órios durante o TC6 diferem entre os pacient es com DPOC e FC.

Saglam M et al. 2016, Turquia	FC	50	7-25 13,9 ±4,3	TC 6	Corredor medido 30 metros.	Incentivo padronizado foi dado uma vez por minuto.	Dois testes foram realizados no mesmo dia pela manhã com intervalo de pelo menos 30 minutos entre eles.	Comparar TSI e o TC6 e determinar os fatores que influenciam a capacidade de exercício na FC.	Os pacientes com FC percorreram distâncias maiores e significantes no TSI que o TC6 ($p < 0,001$); A resposta da Freq Card e o escore de dispnéia ao final dos testes e durante a fase de recuperação foram maiores e significantes no TSI, em comparação com o TC6 ($p < 0,05$); O TC6 e o TSI tiveram correlações moderadas-fortes semelhantes com idade, altura, peso, função pulmonar, força muscular respiratória e periférica ($p < 0,05$); 49% da variância na DTC6 foram explicados pela idade e VEF ₁ (VEF ₁ ; $R^2 = 0,49$, $F_{(2-48)} = 22,033$; $p < 0,001$); As variáveis que contribuíram para a distância no TSI foram VEF ₁ , força muscular inspiratória e IMC ($R^2 = 0,60$, $F_{(3-44)} = 20,176$; $p < 0,001$).	O TSI é melhor da tolerância ao exercício na FC que o TC6; O TSI é uma avaliação alternativa preferível da tolerância ao exercício em termos de resposta cardiopulmonar.
Donaio MVF et al. 2017, Brasil	FC	26	6-18 10,2 4±2,83	TC 6	Corredor medido 30 metros.	Não cita.	Não cita.	A normalização dos dados foi realizada pelo uso de duas equações de referência;	O grupo apresentou comprometimento leve da função pulmonar com um declínio significativo no VEF ₁ ($p = 0,019$) nos cinco anos; A força muscular respiratória e o TC6 mostraram-se	Encontramos associação entre o TC6 e o risco de hospitalização em criança

								<p>Avaliar a associação do TC6 e outras variáveis (antropometria, colonização crônica por Pseudomonas aeruginosa, VEF₁ e força muscular respiratória) com o risco de hospitalização por exacerbação pulmonar em crianças e adolescentes com FC.</p>	<p>preservados, embora a Plmáx(p<0,001) e a PEmáx e a DTC6 permanecessem estáveis;</p> <p>Houve associação inversa de DTC6 em metros(R=-0,81; p<0,001) e escore z(R=-0,42, p=0,015) com o total de dias de internação;</p> <p>Além disso, houve uma redução no risco de uma primeira internação (Cox Freq Card 0,32; p=0,037) em pacientes com um TC6 maior.</p>	<p>s e adolescentes com FC. Além disso, a capacidade funcional aparentemente não segue o declínio esperado da função pulmonar ao longo do tempo, enquanto a força muscular inspiratória aumenta com a progressão da doença.</p>
Okuro RT et al. 2017, Brasil	FC Saudáveis	55 185	6 - 18	TC 6	Não cita.	Não cita.	Todos os participantes repetiram o TC6 após 30 minutos de descanso.	Comparar o desempenho durante o TC6 e os índices estimados de capacidade funcional do TC6 entre indivíduos com FC e indivíduos saudáveis;	Em relação ao desempenho durante o TC6, os valores médios de trabalho, ICF, velocidade média e DTC6 foram menores e significantes no GFC do que no GC(trabalho: 21,690,58+/- 10.427,77x26.057,51 +/- 11.228,49mxkg[p=0,007]; índice de custo fisiológico: 0,31+/- 0,19x0,37+/-0,17;	Considerando a importância da medida padrão da DTC6, índices alternativos podem ser úteis como resultados

								<p>Avaliar a relação entre esses índices e a gravidade da doença, VEF₁ e estado nutricional na FC.</p>	<p>velocidade média:94,71+/-12,89x104,55+/-9,13 m/min[p<0,001]; e DTC6:568,02+/-76,31mx627,54+/-54,81m[p<0,001]);</p> <p>Indivíduos com FC menos grave apresentaram maior DTC6, trabalho e velocidade média durante o TC6, em comparação com indivíduos com FC mais grave (p=0,008, p=0,012 e p=0,007, respectivamente);</p> <p>Houve correlação entre DTC6,T, velocidade média e gravidade da doença e função pulmonar.</p>	<p>complementar e proporcionar uma melhor compreensão dos fatores limitantes da resposta ao exercício em crianças e adolescentes com FC.</p>
Parazi PLF et al. 2017, Brasil	FC Saudáveis	64 64	6 - 25	TC 6	Esteira .	Não cita.	Não cita.	<p>Avaliar a dinâmica respiratória de indivíduos controle saudáveis e de FC em um protocolo de exercício submáximo por seis minutos na esteira, utilizando parâmetros da CAPV(inclinação 3, inclinação 3/VC e inclinação 2).</p>	<p>Seis minutos na avaliação em esteira:na FC, os parâmetros da CAPV foram diferentes antes, durante e após seis minutos na esteira;</p> <p>O mesmo foi observado para os controles, exceto inclinação 2;</p> <p>Em relação à idade, foi observada uma diferença de inclinação 3 em pacientes com FC independentemente da idade, em todos os momentos, e nos controles para idade ≥ 12 anos;</p> <p>Foi observada diferença no inclinação 3/VC na FC e nos controles</p>	<p>A análise dos parâmetros do CAPV demonstrou que os indivíduos com FC apresentaram alterações na dinâmica respiratória durante o exercício físico e que essas alterações estão</p>

									<p>independentemente da idade;</p> <p>E uma diferença de inclinação 2 na FC independentemente da idade. Em relação ao sexo, foram observadas diferenças de inclinação 3 e inclinação 3/VC na FC, independentemente do sexo, e nos controles nos participantes do sexo masculino;</p> <p>E uma diferença de inclinação 2 ocorreu na FC e nos participantes do sexo feminino.</p>	relacionadas aos espaços aéreos distais com heterogeneidade e de esvaziamento de gases.
Gambazza S et al. 2018, Itália	FC	25	22,2 ±3,5 18–30	TC 6	Corredor mediano do 30 metros.	Incentivados a cada minuto e informados sobre o tempo restante.	Não cita.	Determinar o grau da correlação entre o Trabalho TC 6 e a PEmax adultos com FC.	<p>O PEmax correlacionou-se fortemente com o TC6 ($p=0,0001$), enquanto não se correlacionou com outras variáveis do estudo, incluindo a DTC6;</p> <p>A DTC6 x peso corporal ($p=0,0019$) e IMC ($p=0,0238$) foi menor e significativa naqueles com PEmax abaixo dos limites inferiores do normal</p>	<p>O aumento da tolerância ao exercício funcional está relacionado à maior pressão expiratória estática em pacientes com doença pulmonar leve a normal;</p> <p>A diferença no</p>

										desempenho do exercício pode refletir uma possível diferença na composição corporal que precisa ser mais investigada.
Parazzi PLF et al. 2018, Brasil	FC Saudeis	64 64	12,34 ± 3,47 13,51 ± 4,64	TC 6	Esteira.	Estímulo verbal no primeiro minuto e no final de cada minuto.	Não cita.	Correlacionar os parâmetros da CAPV e os parâmetros espirométricos durante um teste submáximo de exercício em esteira.	<p>Os índices analisados pelo CAPV mostraram correlação com os parâmetros do CAPV;</p> <p>A inclinação 3 mostrou correlação inversa com o VEF₁ da CVF em ambos os grupos e em todos os momentos do teste submáximo de exercício em esteira;</p> <p>A CVF e a relação VEF₁/CVF apresentaram correlação inversa com a inclinação 3 apenas para GFC;</p> <p>Os valores da inclinação 3 corrigidos pelo VC e pela CAPV apresentaram resultados semelhantes aos da inclinação 3 analisados separadamente.</p>	<p>Parâmetros do CAPV como inclinação 3, inclinação 3/VC e inclinação 3/CAPV correlacionaram-se com variáveis sensíveis da espirometria como VEF₁, CVF e relação VEF₁/CVF;</p> <p>Para as variáveis avaliadas, houve consist</p>

										ên- cia na correlaç ão entre os dois testes, o que pode indicar o impacto da FC na fisiologi a pulmon ar.
Bhatia R et al. Ohio, 2019	FC	8	13-4 6 24,3 ±9,9	TC 6	Não cita.	Os indivíduo s recebera m instrução s padrão antes de concluir o teste.	Não cita.	Investigar medidas de resultados múltiplos em FC moderada e grave longitudinal mente para determinar a DMCI para medidas de DTC6 e QFC-R e como DTC6, QFC-R e VEF ₁ mudam durante períodos de exacerbaçã o, recuperaçã o e saúde; DMCI para domínios de DTC6 e QFC-R foram calculados pela primeira vez.	O TC6 e o QFC-R respiratório apresentaram um DMCI de 33m e 7,3, respectivamente; DMCI para VEF ₁ (% prevista) e QFC-R físico foram 7,1 e 11,4, respectivamente; A avaliação longitudinal de medidas de múltiplos resultados durante períodos de exacerbação da doença e saúde basal mostrou que esses parâmetros não pareciam mudar.	As medida s de múltiplo s resultad os destaca que o TC6 e o QFC-R juntos podem fornece r uma imagem mais complet a da FC do que qualque r medida isolada.

Villanueva et al. Espanha, 2019	FC	40	20 (7-0) 20 (11-18) 11,43±3,58	TC6	Corredor medindo 30 metros.	Incentivo padrão após cada minuto.	Dois TC6 foram realizados no mesmo dia com intervalo de 30 minutos entre eles.	Fornecer confiabilidade de teste-reteste para o TC6 e as variáveis fisiológicas obtidas durante o teste e estabelecer a MMD para a DTC6 em crianças e adolescentes com FC; O examinador caminhava ao lado dos pacientes.	A confiabilidade teste-reteste da DTC6, dispnéia e fadiga nas pernas foi boa para crianças (MMD ₉₀₋₉₅ :59,39-70,55m) e para adolescentes (MMD ₉₀₋₉₅ :47,81-56,8m) com FC; A tolerância ao exercício está mais relacionada ao Trabalho TC6 do que à DTC6 sozinha e mostrou associação positiva com força muscular periférica e CVF.	O TC6 é uma ferramenta reproduzível e confiável para medir a tolerância ao exercício em crianças e adolescentes com FC; As MMDs relatadas para as distâncias alcançadas por esses pacientes serão úteis para identificar a eficácia das terapias destinadas a aliviar ou melhorar a capacidade física prejudicada.
Wark PAB	FC	GC	18 ou >	TC6	Não citada.	Não citada.	TC6 foi	Determinar uma	Houve uma melhora significativa no TC6	Em adultos

et al. Austrália, 2019		=10	30,6				realiza do no dia do início do tratamento, 4 semanas depois, 12 semanas, 24 semanas e 52 semanas.	medida clínica sensível da mudança, em pacientes com FC e doença grave das vias aéreas, medida por um $VEF_1 < 40\%$ quando estável, após tratamento com LUM/IVA; Avaliar a resposta com espirometria e comparar isso com as alterações observadas na capacidade de exercício, medida pelo TC6, TLRN, CDCO2 e volumes pulmonares medidos por pletismografia.	por quatro semanas de tratamento; com um aumento médio de $78m(\pm 62,3)$ e isso aumentou para $118,1m(\pm 80,9)$ (ANOVA $p=0,006$) em 52 semanas; Melhorias significantes também foram observadas na Freq Card de repouso e na SaO_2 após seis minutos de caminhada; Uma melhora significativa não foi observada no VEF_1 até 24 semanas, embora isso tenha sido mantido em 52 semanas (ANOVA, $p=0,0004$); Não houve diferenças significantes observadas na LRMN ou CDCO2; Após 12 meses de tratamento com LUM/IVA, em comparação com controles; o TC6 aumentou $118m(\pm 80,9)$, mas caiu nos controles – $61,3m(\pm 31,1)$; VEF_1 ; LUM/IVA levou a um aumento de $0,40$ L/min, em comparação com uma queda nos controles – $0,18(\pm 0,2)$.	homozigotos para deltaF508 e com doença pulmonar grave, o tratamento com LUM/IVA resulta em melhorias precoces e sustentadas no TC6 e isso é indicativo de importantes benefícios clínicos; A melhora em nossa coorte foi observada na espirometria e, como previsto, essas alterações foram pequenas, variáveis e semelhantes às
------------------------	--	-----	------	--	--	--	---	---	---	--

										mostradas no estudo clínico de fase III.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

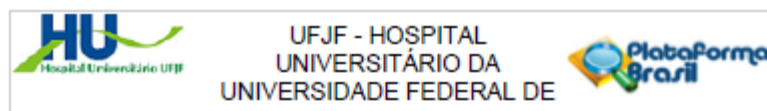
FC: fibrose cística, TC2: teste de caminhada de dois minutos, TC6: teste de caminhada de seis minutos, Trabalho_{pico}: carga de trabalho máxima, VO₂pico: consumo máximo de oxigênio, VR: volume residual, CPT: capacidade pulmonar total, HPP: hipertensão pulmonar primária, DCGC: doença cardíaca congestiva complexa, CR: cardiomiopatia restritiva, DPO: doença pulmonar obstrutiva, TECP: teste de esforço cardiopulmonar, T: capacidade de trabalho físico, SaO₂: saturação de oxihemoglobina, TD3: teste do degrau de 3 minutos, TP: transplante pulmonar, PAS: pressão arterial sistólica, DM: diabetes mellitus, VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo, VR: volume residual, CI: capacidade inspiratória, SpO₂: saturação periférica de oxigênio; PEmax: pressão expiratória máxima; HP: hipertensão pulmonar; PASP: pressão arterial sistólica pulmonar; ATS: *American Thoracic Society*; DAA: deficiência de alfa-1 antitripsina; DPI: doenças pulmonares intersticiais; HPP: hipertensão pulmonar primária; SE: síndrome de Eisenmenger's, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FR: frequência respiratória; TrabalhoTC6: produto da DTC6 e peso corporal; PO2: pulso de oxigênio; DMO: densidade mineral óssea; AF: atividade física; FEMs: funções equivalentes metabólicas; IMC: índice de massa corpórea; SK: escore de Shwachman-Kulczycki; HCHR: hormônio do crescimento humano recombinante; MCM: massa corporal magra; GC: grupo controle; GE: grupo experimental; CVF: capacidade vital forçada; Z-TC6: escore Z do TC6; Z-IMC: escore Z do IMC; EB: escore de Brasfield; EBH: escore de Bhalla; NAF: nível de atividade física; ATB-IV: antibiótico intravenoso; PCR: proteína c-reativa; Z-DMO: escore Z da DMO; QQV-FC: questionário de qualidade de vida em FC; VFreq Card: variabilidade da Freq Card; GFC: grupo com fibrose cística; PAM: pressão arterial média; VO2: captação de oxigênio; VM: volume minuto; VNI: ventilação não invasiva; VC: volume corrente; VCTP: volume da caixa torácica pulmonar; VAb: volume abdominal; QFC-R: questionário de fibrose cística revisado; RVA: resistência da via aérea; CDCO2: capacidade de difusão do monóxido de carbono; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; MSD: membro superior direito; MSE: membro superior esquerdo; 1-TFM: teste de força máxima de uma repetição; AVD: atividade de vida diária; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; QQVRS: questionário de qualidade de vida relacionada à saúde; QQVOMS: questionário de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde, QQVFC: questionário de qualidade de vida de Fibrose Cística; DTC6: distância percorrida no TC6; CAPV: capnografia volumétrica; VME: volume minuto expiratório; VCO2: volume de dióxido de carbono expirado; EM/VC: razão entre espaço morto e volume corrente; CO₂exp: dióxido de carbono expirado; ES: escala de sensação; ICMB-2: Inventário de classificação musical de Brunel-2; TSI: teste de shuttle incremental; ICF: índice de custo fisiológico (frequência cardíaca final - frequência cardíaca inicial / velocidade média); DMCI: diferença mínima clinicamente importante; MMD: mudança mínima detectável; LUM/IVA: *Lumacaftor/Ivacaftor*; TLRN: teste de lavagem respiratória com nitrogênio; LRMN: lavagem de respiração múltipla com nitrogênio; NAT: nível de atividade física; GTG: grupo de tolerância à glicose, DMFC: DM relacionado à FC, DIE: dessaturação induzida pelo esforço.

ANEXO A – Escalade Borg modificada

ESCALA DE BORG MODIFICADA

0	nenhuma
0,5	muito, muito leve
1	muito leve
2	leve
3	moderada
4	pouco intensa
5	intensa
6	
7	muito intensa
8	
9	muito, muito intensa
10	máxima

ANEXOB–Parecer Consubstanciadodo COEP HU-UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da sensibilidade do teste de caminhada de dois minutos para detecção de dessaturação em crianças e adolescentes com Fibrose Cística.

Pesquisador: Carla Malaguti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 84944618.2.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF

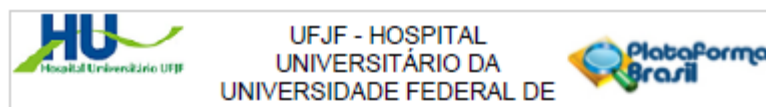
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.574.392

Apresentação do Projeto:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica causada pelo defeito da proteína cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)¹, que leva a disfunção pulmonar grave, Insuficiência pancreática, consequentemente desnutrição, Intolerância ao exercício, redução da capacidade funcional e da qualidade de vida². Os testes de capacidade funcional são marcadores prognósticos e de resposta a intervenções sendo o teste de caminhada de seis minutos (TC6) simples, confiável e amplamente utilizado⁶, porém muitas vezes extenuante e desmotivante para crianças e adolescentes com FC. Desse modo o teste de caminhada de dois minutos (TC2) pode ser uma alternativa atrativa e rápida de avaliação nessa população. O objetivo principal deste estudo foi testar a validade do TC2 comparado ao TC6 na detecção da dessaturação induzida pelo exercício, na capacidade funcional e nas respostas cardiovasculares e de percepção do esforço de crianças e adolescentes com fibrose cística. Este será um estudo transversal randomizado e cruzado envolvendo uma amostra consecutiva de crianças e adolescentes de 5 a 18 anos com diagnóstico clínico de FC confirmados por características fenotípica da doença e concentração de cloro no suor > 60 mmol/l, acompanhados no ambulatório de FC do Hospital Universitário da UFJF. Serão coletadas informações clínicas como mutação genética, Insuficiência pancreática e colonização crônica de *Pseudomonas Aeruginosa*. Os participantes realizarão teste de função pulmonar, medidas antropométricas e os TC6 e TC2 em sequência randomizada e cruzada. Pacientes com incapacidade física, doença associada ou exacerbação aguda que possa

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
 Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.574.392

comprometer a avaliações não serão incluídos no estudo. O estudo será submetido à apreciação do comitê de ética local e todos os participantes deverão ter fornecido o termo de assentimento. Para normalidade dos dados será utilizado o teste Shapiro-Wilk. Na comparação da SpO2% e a SpO2%, percentual da distância predita (% pred), frequência cardíaca (bpm), percentual da frequência cardíaca predita (% pred) será utilizado o teste t de Student. Para comparar valores de percepção de dispnéia e de fadiga da escala de Borg modificada será utilizado o teste de Wilcoxon. Na

associação entre a dessaturação do TC2 e TC6 será utilizado o teste exato de Fisher. Uma análise de regressão múltipla será realizada para observar os determinantes da distância caminhada no TC2 e para testar a validade concomitante, será utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Espera-se encontrar resultados semelhantes e reprodutíveis entre os TC6 e TC2 já que apesar dos dois testes serem de fácil execução, de baixo custo e prático, o TC2 é mais relevante por ser mais rápido.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar as relações entre indicadores clínicos da gravidade da doença e genótipo com indicadores de capacidade física funcional e dessaturação ao esforço pelos TC6 e TC2.

Objetivo Secundário:

Investigar as alterações nas medidas padrão analisadas durante os testes de caminhada, como frequência cardíaca, dessaturação de oxigênio, classificação do esforço para dispnéia e fadiga das pernas, distância percorrida durante 2 ou 6 minutos, espirometria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

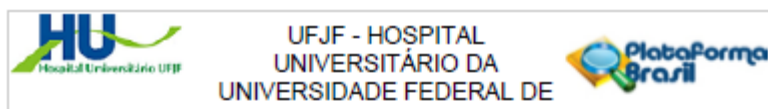
Riscos:

Os participantes poderão sentir falta de ar e cansaço durante os testes, mas serão informados que poderão interromper os testes caso sinta desconforto intolerável. Será garantido o sigilo sobre a identificação e as informações referentes ao participante (anexo 1) e serão esclarecidos, ainda, que poderão desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

Benefícios:

Os participantes terão benefícios no sentido de ter uma avaliação dinâmica da sua capacidade física, e do diagnóstico de dessaturação ao exercício, o qual poderá indicar o uso de oxigênio suplementar e redução de riscos relacionadas à hipoxemia. Além disso, ao participar da pesquisa estes contribuirão para o melhor esclarecimento sobre a validade de um teste de capacidade funcional simples e de fácil aplicabilidade para a prática clínica em saúde. Os pesquisadores não

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
 Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.574.392

terão nenhum benefício pessoal/financeiro com esta pesquisa, exceto a produção acadêmica dele decorrente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo visa demonstrar que o TC2 é válido em detectar dessaturação induzida pelo esforço, bem como elicit respostas cardiovasculares e de percepção de esforço comparável ao TC6 em crianças e adolescentes com FC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação de acordo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

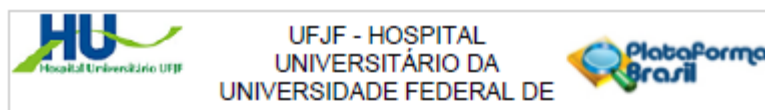
Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1017713.pdf	12/03/2018 11:53:08		Aceito
Outros	lattes_pesquisadores.docx	12/03/2018 11:51:47	Carla Malaguti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ESTUDO_DA_SENSIBILIDA DE_DO_TC2M_PARA_DETECCAO_DE DESSATURACAO_EM_CRIANCAS_E ADOLESCENTES_COM_FIBROSE_C ISTICA.docx	10/03/2018 01:12:56	Carla Malaguti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ESTUDO_DA_SENSIBILIDA DE_DO_TC2M_PARA_DETECCAO_DE DESSATURACAO_EM_CRIANCAS_E ADOLESCENTES_COM_FIBROSE_C ISTICA.pdf	10/03/2018 01:12:35	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade_e_sigilo.pd f	10/03/2018 01:06:08	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.pdf	10/03/2018 01:04:17	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Declaracao_de_aprovacao_da_Comissa o Permanente de Avaliacao de Via	10/03/2018 01:02:53	Carla Malaguti	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 38.036-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 E-mail: csp.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.574.392

Outros	bilidade_Economica_e_Financeira.pdf	10/03/2018 01:02:53	Carla Malaguti	Acelto
Outros	Comprovante_de_registro_do_projeto_d_e_pesquisa.pdf	10/03/2018 00:59:54	Carla Malaguti	Acelto
Orçamento	Orcamento_financeiro.pdf	10/03/2018 00:58:39	Carla Malaguti	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura.pdf	10/03/2018 00:50:45	Carla Malaguti	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.doc	10/03/2018 00:45:38	Carla Malaguti	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.pdf	10/03/2018 00:45:20	Carla Malaguti	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_CEP_HU_UFJF.docx	10/03/2018 00:44:33	Carla Malaguti	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_CEP_HU_UFJF.pdf	10/03/2018 00:43:55	Carla Malaguti	Acelto
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	01/03/2018 13:01:52	Carla Malaguti	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

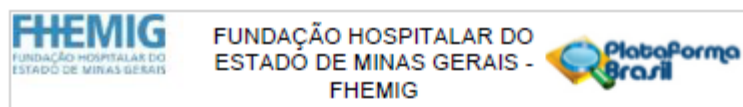
Não

JUIZ DE FORA, 02 de Abril de 2018

Assinado por:
Letícia Coutinho Lopes Moura
(Coordenador)

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 CEP: 36.036-110
E-mail: cnp.hu@ufjf.edu.br

ANEXOC – Parecer Consubstanciado do COEP FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da sensibilidade do teste de caminhada de dois minutos para detecção de dessaturação ao esforço em crianças e adolescentes com Fibrose Cística.

Pesquisador: Carla Malaguti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 84944618.2.3001.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.343.121

Apresentação do Projeto:

- Estudo reencaminhado ao CEP para a solução das seguintes Pendências:

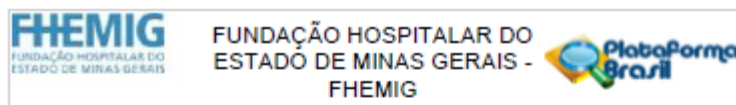
PENDÊNCIA 1. Elaborar novo TCLE com linguagem compatível para o perfil do voluntário.

PENDÊNCIA 2. Elaborar novo TALE com linguagem compatível para o perfil do voluntário.

Este será um estudo transversal randomizado e cruzado envolvendo uma amostra consecutiva de crianças e adolescentes de 5 a 18 anos com diagnóstico clínico de FC confirmados por características fenotípica da doença e concentração de cloro no suor > 60 mmol/l, acompanhados no ambulatório de FC do Hospital Universitário da UFJF.

Serão coletadas informações clínicas como mutação genética, insuficiência pancreática e colonização crônica de *Pseudomonas Aeruginosa*. Os participantes realizarão teste de função pulmonar, medidas antropométricas e os testes de caminhada de seis e de dois minutos em sequência randomizada e cruzada. Pacientes com limitação física de origem neurológica ou ortopédica, doença associada ou exacerbação aguda que possa comprometer a avaliações não serão elegíveis para o estudo. O estudo será submetido à apreciação do comitê de ética local e todos os participantes deverão ter fornecido o termo de assentimento.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3230-9552 **Fax:** (31)3230-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 3.343.121

Objetivo da Pesquisa:

Investigar as relações entre indicadores clínicos da gravidade da doença e genótipo com indicadores de capacidade física funcional e dessaturação ao esforço pelos TC6 e TC2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- RISCOS: o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em intervenção já padronizada e validada na literatura nacional e internacional.
- BENEFÍCIOS: benefícios diretos para os envolvidos, para a comunidade científica em geral e a FHEMIG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto: devidamente descrito.
- TCLE: adequado para o perfil da amostra.
- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Parecer CEP: aprovado.
- Cronograma: adequado.

Recomendações:

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SOLUÇÃO DE PENDÊNCIAS:

PENDÊNCIAS (1) e (2) Foram encaminhados novo TCLE e novo TALE contemplando todas as exigências da Res.466/2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-0552 Fax: (31)3239-0552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer 3.343.121

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1325199.pdf	22/05/2019 21:01:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_CONEP_BH_PDF.pdf	22/05/2019 20:59:48	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONEP_BH_PDF.pdf	22/05/2019 20:58:31	Carla Malaguti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_PARA_CONEP_B H_PDF.pdf	22/05/2019 20:40:37	Carla Malaguti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_PARA_CONEP_B H.docx	22/05/2019 20:39:04	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_LIVRE E_ESCLARECIDO_CONEP_BH.docx	22/05/2019 18:36:40	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E_ESCLARECIDO_CONEP_BH.docx	22/05/2019 18:31:32	Carla Malaguti	Aceito
Outros	PNAP25HUPIL.pdf	01/04/2019 10:05:54	Jacqueline Soares Pereira	Aceito
Outros	lattes_pesquisadores.docx	12/03/2018 11:51:47	Carla Malaguti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ESTUDO_DA_SENSIBILIDA DE_DO_TC2M_PARA_DETECCAO_DE DESSATURACAO_EM_CRIANCAS_E ADOLESCENTES_COM_FIBROSE_CI STICA.docx	10/03/2018 01:12:56	Carla Malaguti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ESTUDO_DA_SENSIBILIDA DE_DO_TC2M_PARA_DETECCAO_DE DESSATURACAO_EM_CRIANCAS_E ADOLESCENTES_COM_FIBROSE_CI STICA.pdf	10/03/2018 01:12:35	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade_e_sigilo.pd f	10/03/2018 01:06:06	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.pdf	10/03/2018 01:04:17	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Declaracao_de_aprovacao_da_Comissao Permanente de Avaliacao de Via	10/03/2018 01:02:53	Carla Malaguti	Aceito

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-280
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-0552 Fax: (31)3239-0552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.340.121

Outros	bilidade_Economica_e_Financeira.pdf	10/03/2018 01:02:53	Carla Malaguti	Aceito
Outros	Comprovante_de_registro_do_projeto_d e_pesquisa.pdf	10/03/2018 00:59:54	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.doc	10/03/2018 00:45:38	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.pdf	10/03/2018 00:45:20	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Es clarecido_CEP_HU_UFJF.docx	10/03/2018 00:44:33	Carla Malaguti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Es clarecido_CEP_HU_UFJF.pdf	10/03/2018 00:43:55	Carla Malaguti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 23 de Maio de 2019

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-0552 Fax: (31)3239-0552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXOD – Certificado 16º Congresso SABINCOR de Cardiologia



ANEXO E – Certificado 19º Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva



ANEXOF – Certificado 7º Congresso Brasileiro Multidisciplinar de Fibrose Cística



ANEXOG – Certificado II SUDEFIR e IV Congresso Carioca

