



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Pró-Reitorias de Ensino e de Pesquisa e Extensão

Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR

Mestrado em Ciências da Reabilitação

**FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL,
COMPOSIÇÃO CORPORAL E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

VANESSA JOAQUIM RIBEIRO MOÇO

RIO DE JANEIRO

2012

VANESSA JOAQUIM RIBEIRO MOÇO

**FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL,
COMPOSIÇÃO CORPORAL E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Silva Guimarães

Co-orientador: Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2012

VANESSA JOAQUIM RIBEIRO MOÇO

**FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL, COMPOSIÇÃO
CORPORAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ADULTOS COM
FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em Dezembro de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fernando Silva Guimarães, DSc (Orientador)
UNISUAM

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, DSc (Co-orientador)
UNISUAM

Prof. Dr. Patrícia dos Santos Vigário, DSc
UNISUAM

Prof. Dr. Michel Silva Reis, DSc
UFRJ

Rio de Janeiro

2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por permitir que eu chegasse até aqui, por todos os dias vividos, por me dar forças para continuar nos momentos difíceis, e por colocar em meu caminho pessoas maravilhosas que me apoiaram em toda essa trajetória.

Aos meus queridos e amados pais Nilza e José, pelo apoio e exemplo de caráter e determinação, além de sempre acreditar que eu seria capaz.

Ao meu irmão Renato e minha querida sobrinha Giovanna, pelo simples fato de existirem em minha vida.

Ao meu noivo Celso pelo apoio e incentivo, por compreender tantas vezes a minha ausência, por compartilhar seu computador e pelas palavras acolhedoras nos momentos de dificuldade.

Ao meu eterno mestre e orientador Professor Fernando Silva Guimarães, por ter acreditando e confiado em mim desde o início, por ter despertado em mim o interesse pela ciência. Agradeço pelas palavras de apoio que muitas vezes me tranquilizaram nos momentos mais difíceis e me fizeram continuar na luta. Agradeço pela paciência, pelos ensinamentos e principalmente pela oportunidade em trabalhar ao seu lado.

Ao meu querido co-orientador Professor Agnaldo José Lopes, pelo acolhimento, pelo apoio e pelo tempo dedicado a mim e por contribuir para a conclusão desse trabalho.

A querida Professora Patrícia Vigário, pela confiança, pela colaboração, pelos ensinamentos e pelos momentos agradáveis que passamos.

A Professora Sara Lúcia Menezes, pelo apoio no momento mais difícil dessa trajetória e que não mediu esforços em me ajudar.

Aos muitos professores que passaram pela minha vida acadêmica, que deixaram marcados cada um do seu jeito seus ensinamentos e profissionalismo que levarei por toda a minha vida.

A minha querida amiga Vívian, pela parceria e por compartilhar comigo momentos de alegrias e também de angústias nesses dois anos. Agradeço também as palavras de incentivo e pelo apoio nos momentos de maior dificuldade.

Aos meus queridos amigos Renato, Débora, Gisele, Tatiana e Cely, pela ajuda durante toda essa trajetória que foi muito importante para a conclusão desse trabalho, por compartilharem comigo todas as etapas desse processo e pelos momentos agradáveis e divertidos.

Aos voluntários que participaram desse trabalho, pela confiança, pela colaboração e por contribuírem com a ciência.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para que eu desse mais esse passo.

FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva e multissistêmica, caracterizada por doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática, desnutrição e níveis elevados de eletrólitos no suor. A progressão da doença pulmonar, associada à desnutrição leva a redução da capacidade física. Assim, a avaliação funcional ajuda a entender o impacto da doença sobre a capacidade de exercício. Além disso, as causas da limitação ao exercício nesses pacientes não são esclarecidas, uma vez que poucos estudos avaliaram a associação entre a função pulmonar, o estado nutricional e a capacidade funcional. Portanto, o objetivo principal deste estudo foi caracterizar a funcionalidade e a qualidade de vida de pacientes adultos com fibrose cística. Secundariamente, nós objetivamos avaliar a correlação entre a função pulmonar, a capacidade funcional e a qualidade de vida. **Métodos:** Este foi um estudo transversal realizado com 21 pacientes com FC, com média de idade de $25,5 \pm 6$ anos. Os indivíduos foram submetidos aos testes de função pulmonar (espirometria, pletismografia de corpo inteiro, medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono e medida de força muscular respiratória), teste da caminhada de 6 minutos (TC6M), teste de exercício cardiopulmonar (TECP), avaliação do estado nutricional e muscular de quadríceps (houve um grupo controle com 21 voluntários saudáveis para esta medida). Todos os pacientes responderam a um questionário de qualidade de vida específico para FC (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised - CFQ-R). **Resultados:** Os pacientes apresentaram valores reduzidos de massa magra ($75,8 \pm 11,5\%$) e de acordo com previsto para VO_2 de pico ($78 \pm 30\%$), distância percorrida no TC6M ($80,8 \pm 13,3\%$), e força muscular respiratória (Pimáx $62,6 \pm 25,6$; Pemáx $69,5 \pm 32,7\%$). Quando comparado ao controle à força de quadríceps ($P < 0,001$) e tolerância à fadiga ($P = 0,03$) também se apresentaram reduzidas. Apenas os 5 pacientes classificados como graves ($VEF_1 < 40\%$) apresentaram limitação ventilatória no TECP. Houve associação entre as variáveis de função pulmonar e os resultados dos testes de exercício (TC6M e TECP), bem como entre a hiperinsuflação pulmonar e o TECP e entre a função muscular periférica (força e endurance) e o TC6M. A qualidade de vida apresentou-se comprometida, porém não se correlacionou com as variáveis funcionais. **Conclusão:** Pacientes adultos com FC apresentam piora da qualidade de vida, redução da tolerância ao exercício e redução da força e resistência muscular periférica. Embora a função pulmonar influencie a capacidade de exercício, o desempenho muscular esquelético parece ser o fator limitante para o exercício máximo em pacientes com doença pulmonar leve a moderada.

Palavras-chave: Fibrose cística; função pulmonar; capacidade cardiopulmonar; teste de esforço cardiopulmonar.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a hereditary, autosomal recessive multisystem disease characterized by chronic obstructive pulmonary disease, pancreatic insufficiency, malnutrition and high levels of electrolytes in sweat. The progression of lung disease associated with malnutrition result in reduced physical capacity. Thus, the functional assessment helps to understand the impact of the disease on exercise capacity. Moreover, since few studies have assessed the association between lung function, nutritional status and functional capacity the causes of exercise limitation in these patients are still not clear. Therefore, the main objective of this study was to characterize the functionality and quality of life of adult patients with cystic fibrosis. Secondly, we aimed at evaluate the association between pulmonary function, functional capacity variables and quality of life.

Methods: This was a cross-sectional study with 21 patients with CF, with a mean age of 25.5 ± 6 years. The subjects underwent the following tests: lung function (spirometry, whole body plethysmography, measurement of diffusing capacity for carbon monoxide and respiratory muscle strength), 6-minute walk distance test (6MWT), cardiopulmonary exercise testing (CPET), nutritional status and peripheral muscle evaluation (a control group with 21 healthy subjects was also included for this measure) . All patients answered a specific CF quality of life questionnaire (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised - CFQ-R).

Results: The patients showed reduced values for fat-free mass ($75.8 \pm 11.5\%$) and lower than predict for VO_2 peak ($78 \pm 30\%$), 6MWT distance ($80.8 \pm 13.3\%$), and respiratory muscle strength (Maximal inspiratory pressure = $62.6 \pm 25.6\%$; Maximal expiratory pressure = $69.5 \pm 32.7\%$). When compared to control, quadriceps strength ($P < 0.001$) and endurance ($P = 0.03$) also showed reduced values. Only five patients classified as severe ($\text{FEV}_1 < 40\%$) had ventilatory limitation in CPET. There was association between pulmonary function variables and the results of the exercise tests (CPET and 6MWT), as well as between lung hyperinflation and CPET variables, and between peripheral muscles function variables (strength and endurance) and the 6MWT. The quality of life was impaired, but without association with the functional variables.

Conclusion: Adult patients with CF have impaired quality of life, reduced exercise tolerance and diminished peripheral muscle strength and endurance. Although pulmonary function influences the exercise capacity, skeletal muscle performance might be the limiting factor for maximal exercise in patients with mild-to-moderate lung disease.

Keywords: cystic fibrosis, pulmonary function, functional capacity, cardiopulmonary exercise testing.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação esquemática da estrutura da *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) e sua localização na camada lipídica da membrana apical da célula epitelial, constituindo o canal de cloro. 1
- Figura 2.** Mecanismos de comprometimento da síntese da *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) de acordo com os tipos de mutações, comparados ao seu funcionamento na célula normal. 2
- Figura 3.** Manifestação digestiva, pancreática e desnutrição em portadores de fibrose cística. 8
- Figura 4.** Mecanismos de transporte de gases para conexão/ interação da respiração celular (interna) para pulmonar (externa). As engrenagens representam a interdependência funcional dos componentes fisiológicos do sistema. 14
- Figura 5.** Equipamento utilizado para a captação dos gases ventilatórios. 25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ag/AgCl	Prata/Cloreto de prata
AT	Limiar anaeróbico
<i>B. Cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFQ	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CIVM	Contrações isométricas voluntárias máximas
$\dot{V} \text{CO}_2$	Produção de dióxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade Vital Forçada
DLCO	Capacidade de difusão
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DTC6'	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
$\dot{V} \text{E}$	Ventilação pulmonar durante o exercício
EMG	Eletromiografia
FC	Fibrose Cística
FC	Frequência cardíaca
FeCO ₂	Fração expirada de gás carbônico
FEF 25%	Fluxo expiratório forçado em 25% da curva da CVF
FEF 50%	Fluxo expiratório forçado em 50% da curva da CVF
FEF 75%	Fluxo expiratório forçado em 75% da curva da CVF
FeO ₂	Fração expirada de oxigênio
FMEF	Fluxo médio expiratório forçado
FR	Frequência respiratória
IMC	Índice de massa corporal
Máx CC	Força máxima
IMC	Massa corporal total

MDF	Ângulo da reta de regressão linear obtida com os valores de frequência mediana do sinal eletromiográfico durante o teste de resistência a fadiga do músculo vasto medial
$\dot{V} O_2$	Consumo de oxigênio
$\dot{V} O_{2hL}$	Limiar de lactato
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>Pa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCr	Fosfocreatina
PE _{máx}	Pressão expiratória máxima
PFE	Pico de fluxo expiratório
PI _{máx}	Pressão inspiratória máxima
PuO ₂	Pulso de oxigênio
QV	Qualidade de Vida
RFC	Reserva de frequência cardíaca
RMS	Ângulo da reta de regressão linear obtida com os valores de raiz quadrática média do sinal eletromiográfico durante teste de resistência a fadiga do músculo vasto medial
RV	Reserva ventilatória
Rva	Resistência de vias aéreas
SGva	Condutância de vias aéreas
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
STPD	Condições padrão, temperatura 0°C, pressão 760 mmHg, a seco
TC6'	Teste de caminhada de seis minutos
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VM	Vasto medial
VR	Volume residual
VVM	Ventilação voluntária máxima

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. História e Epidemiologia	3
1.2. Expectativa de Vida	3
1.3. Manifestações Clínicas	4
1.3.1. Manifestações Gerais	4
1.3.2. Comprometimento Pancreático	5
1.3.3. Comprometimento Hepatobiliar e Gastrointestinal	6
1.3.4. Comprometimento Pulmonar	8
1.4. Diagnóstico	10
1.5. Tratamento	10
1.6. Função Pulmonar na Fibrose Cística	11
1.7. Capacidade Cardiopulmonar e Tolerância ao exercício na Fibrose Cística	12
1.8. Avaliação da Capacidade Funcional e Composição Corporal na Fibrose Cística	13
1.9. Qualidade de Vida na Fibrose Cística	16
1.10. Justificativa	17
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Principal	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. METODOLOGIA	17
3.1. Local do Estudo	17
3.2. Tipo de Estudo	18

3.3. Caracterização da Amostra	18
3.3.1. Recrutamento	18
3.3.2. Critérios de Inclusão	18
3.3.3. Critérios de Exclusão	18
3.3.4. Tamanho da Amostra	19
3.3.5. Sequência para a Realização dos Procedimentos	19
3.4. Coletas de Dados e Instrumentos Utilizados	19
3.4.1 Medidas Antropométricas	19
3.4.2. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i> (CFQ)	19
3.4.3. Espirometria	20
3.4.4. Pletismografia Corporal	20
3.4.5. Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono (DLCO)	21
3.4.6. Pressão Inspiratória Máxima e Pressão Expiratória Máxima	21
3.4.7. Teste de Esforço Cardiopulmonar	22
3.4.8. Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância	24
3.4.9. Avaliação Muscular Periférica	24
3.4.10. Teste de Caminha de Seis Minutos (TC6')	25
REFERÊNCIAS	26
Anexo 1 - Manuscrito	38
Anexo 2 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	62
Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	63
Anexo 4 - Carta de Submissão do Manuscrito á Revista International Journal of Rehabilitation Research	65
Anexo 5 - <i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i> (CFQ)	66
Anexo 6 - Escala de Borg Modificada	71

Anexo 7 - Resumo do Trabalho Apresentado no XVI Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR (2012)	72
Considerações Finais	73

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença hereditária autossômica recessiva e multissistêmica, caracterizada por doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática, desnutrição e níveis elevados de eletrólitos no suor (COHEN *et al.*, 2011). Apresenta evolução crônica e progressiva com disfunção das glândulas serosas e mucosas (BARRETO *et al.*, 2010). É causada por mutações no gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (RIORDAN *et al.*, 1989). Esse gene transcreve a proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1.480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) (RIBEIRO, 2002), que regula o transporte iônico de cloro na membrana apical das células epiteliais (CHAVES *et al.*, 2007).

A proteína CFTR (Figura 1) é originada no núcleo da célula epitelial exócrina e para atingir sua localização na membrana apical passa por diversas etapas: é transcrita no RNA mensageiro (RNAm), atinge o retículo endoplasmático, sofre modificações pós-translacionais e trafega via complexo de Golgi completando sua maturação. Em seguida, é instalada na membrana apical da célula onde constitui um canal regulador de íons cloro. A disfunção dessa proteína resulta em enfermidade sistêmica com grande variabilidade de sinais e sintomas. Os sistemas respiratório e gastrointestinal são os mais acometidos (BARRETO *et al.*, 2010).

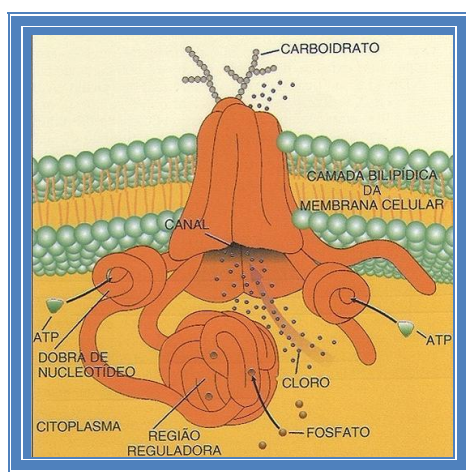


Figura 1. Representação esquemática da estrutura da *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) e sua localização na camada lipídica da membrana apical da célula epitelial, constituindo o canal de cloro. (Adaptado de: Dallalama LT. Fibrose cística. In: Tarantino AB (Editor). Doenças Pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 546-565).

De acordo com Barreto *et al* (2010) as mutações da FC são classificadas em cinco categorias: (Figura 2)

Classe I: Defeito na produção da CFTR, pouco ou nenhum funcionamento de canais de cloreto.

Classe II: Processamento deficiente, de modo que CFTR não atinge a superfície da membrana.

Classe III: A proteína atinge a localização na membrana apical, mas apresenta regulação deficiente (menos quantidade de cloro transportado).

Classe IV: A proteína alcança sua localização, porém a condução é deficiente.

Classe V: Produção de proteína normal, mas em níveis reduzidos.

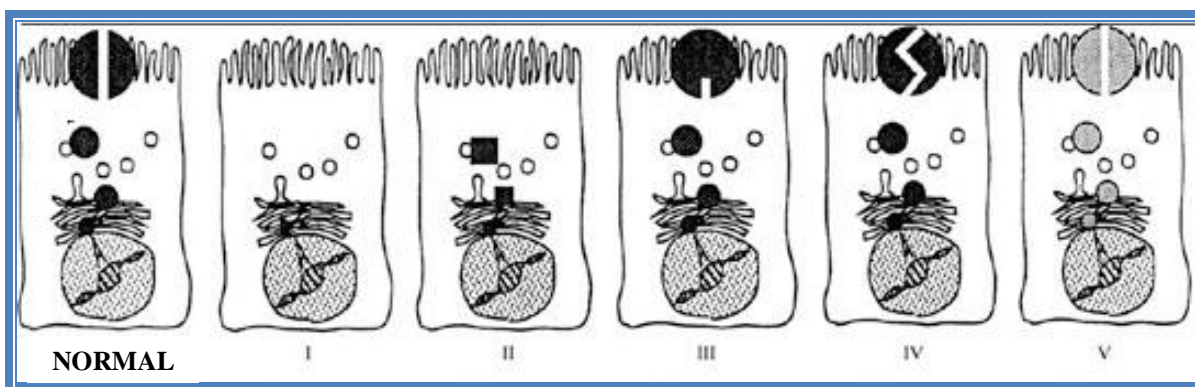


Figura 2 - Mecanismos de comprometimento síntese da *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulation* (CFTR) de acordo com os tipos de mutação, comparados ao seu funcionamento na célula normal. (Adaptado de: Taylor C J Gut 1999;44:8-9).

Quanto menor o funcionamento da CFTR mais grave será o fenótipo, com maior gravidade e mortalidade nas classes I, II e III. A maioria das mutações do CFTR está presente na categoria II (WAUGH *et al.*, 2012).

Atualmente são descritas mais de 1800 mutações. A mais frequente em praticamente todas as populações, presente em dois terços de casos no mundo e em 90% nos Estados Unidos é a F508del, que corresponde a deleção da fenilalanina na posição 508 da CFTR. Essa mutação é considerada grave e resulta em déficit funcional importante (SALVATORE *et al.*, 2011; MIR *et al.*, 2011).

1.1– Histórico e Epidemiologia da Fibrose Cística

A FC tornou-se conhecida em 1938 através de um estudo publicado por Dorothy H. Andersen, da Universidade de Columbia (ANDERSEN *et al.*, 1938). Por meio de avaliação clínica, material de necropsia e acompanhamento de 49 casos de crianças e lactentes, Andersen fez a primeira descrição detalhada dos sintomas desta doença e das alterações produzidas nos órgãos. Destruição do pâncreas, infecções e lesões das vias aéreas inferiores foram os achados patológicos mais frequentes. Com base nas alterações microscópicas observadas no tecido pancreático a doença foi denominada fibrose cística do pâncreas (ANDERSEN *et al.*, 1938). Em 1944, Farber propôs a denominação mucoviscidose, enfatizando o caráter espesso e viscoso das secreções e o bloqueio das mesmas nos ductos pancreáticos e na árvore brônquica (FARBER *et al.*, 1944). Em 1953, Di'Santagnese e colaboradores documentaram o excesso de sódio e cloro no suor dos portadores de FC (DI'SANTAGNESE *et al.*, 1953). Em 1959 esses achados levaram Gibson e Cooke a desenvolver o teste do suor, que até hoje é o principal exame utilizado para o diagnóstico da FC (GIBSON & COOKE 1959).

A FC acomete um para cada 2.500 nascidos vivos, variando entre etnias sendo mais comum na raça branca. Apresenta prevalência de 1: 2.000 a 1: 5.000 em caucasianos nascidos vivos na Europa, Estados Unidos e Canadá (RIBEIRO *et al.*, 2002).

O Ministério da Saúde estima que aproximadamente 1250 pessoas vivam com FC no Brasil (DATASUS, 2012). Nas regiões Sul e Sudeste, a prevalência de FC é de cerca de 1:9.600 nascimentos. De todos os Estados do Brasil, o Rio Grande do Sul, onde vivem mais pessoas com características caucasianas, apresenta frequência mais elevada, em torno de 1:1.600 nascimentos. Com isso, estima-se que nesse estado um em cada 20 habitantes são heterozigotos para o gene de FC. E uma em cada 400 crianças apresentam FC (ARAÚJO *et al.*, 2005). A ausência de estudos epidemiológicos e triagem neonatal mais abrangente impossibilitam estimar a prevalência da doença em outros estados brasileiros (LEMOS *et al.*, 2004).

1.2 - Expectativa de Vida na Fibrose Cística

Há 40 anos a FC era fatal ainda na infância e apenas 10% dos indivíduos chegavam à idade adulta. Dos pacientes fibrocísticos cadastrados pela *Foundation Patient Registry Annual Data Report* no ano de 2000, 38,7% tinham idade acima de 18 anos e a sobrevida mediana prevista era de aproximadamente 32 anos. Já em 2004 a mediana de vida passou

para 35 anos (YANKASKAS *et al.*, 2004). Nos países desenvolvidos a expectativa de vida é de aproximadamente 38 anos e estima-se que os recém-nascidos com FC no século XXI tenham sobrevida acima de 50 anos de idade (SIMMONDS *et al.*, 2010).

Desde 1938 a expectativa de vida desses indivíduos tem melhorado progressivamente graças aos avanços de novos conhecimentos sobre a doença, melhorias do tratamento medicamentoso, maior intensificação da fisioterapia respiratória e desenvolvimento de centros regionais de referência para os atendimentos (SIMMONDS *et al.*, 2010). Essa evolução também depende da gravidade e da progressão do comprometimento pulmonar. Os que atingem a fase adulta apresentaram forma menos agressiva na infância (LIMA *et al.*, 2004).

1.3 - Manifestações Clínicas

1.3.1 - Manifestações Gerais

A FC é uma doença sistêmica, de intensidade variável, com várias manifestações clínicas em diferentes órgãos, e que ocorre desde a vida intrauterina. Essa intensidade depende da disfunção da proteína CFTR que diminui a permeabilidade do cloreto na membrana celular, dificultando o transporte e secreções deste íon. Consequentemente, os órgãos que dependem do funcionamento da CFTR apresentam comprometimento e repercussões clínicas diferentes (KEREM *et al.*, 2005).

O comprometimento das glândulas sudoríparas, presente em 98% dos casos, leva à anormalidade eletrolítica no suor (teores elevados de íons cloro e sódio) evidenciada pelo sabor salgado e depósito de cristais de cloreto de sódio na fronte, pavilhão auditivo e asa do nariz. Quando submetidos ao calor, os pacientes entram em prostração e desidratação hipotônica que podem levar ao choque e coma (BARRETO *et al.*, 2010).

A esterilidade é outra manifestação marcante atingindo mais de 95% dos homens e pelo menos 60% das mulheres (KEREM *et al.*, 2005). A esterilidade masculina é causada pela azoospermia (ausência de espermatozóide no sêmen). Esta é causada por ausência dos vasos deferentes (CAVD) e pode ser bilateral. Em homens saudáveis a ocorrência é de 1 a 2%, já nos homens com FC é de 95% (PRASAD *et al.*, 2010).

Outra manifestação clínica comum em pacientes com FC, especialmente os adultos jovens, é a osteoporose e a osteopenia, com prevalência de 23,5% e 38%, respectivamente (PACCOU *et al.*, 2010). Essa incidência aumenta com a idade e está associada com a gravidade da doença pulmonar (ROBERTSON & MACDONALD, 2010).

A perda de massa óssea na população de FC é multifatorial e pode causar morbidade naqueles que atingem a fase adulta. Caracterizada por diminuição da densidade mineral óssea, aumento do risco de fraturas e aumento da cifose, a perda de massa óssea pode ocasionar a piora da função pulmonar, deformidades e aumento de algias (GORE *et al.*, 2011). O atraso na puberdade, infecções crônicas e desequilíbrios hormonais podem estar associados à redução na formação óssea. Além disto, existem vários outros fatores, incluindo baixo índice de massa corporal, desnutrição, deficiência de vitaminas (principalmente a D), insuficiência pancreática, sedentarismo, diabetes mellitus e uso de corticóides (GREY *et al.*, 1993; HARBIN *et al.*, 2001; HALL *et al.*, 2010; GORE *et al.*, 2011). Portanto, a triagem da doença óssea na FC deve ser precoce. É recomendado que todos os indivíduos maiores de 18 anos sejam submetidos à avaliação da densidade mineral óssea. Esta avaliação deve ser realizada também em crianças acima de 8 anos que apresentem os seguintes fatores de risco: peso corporal < 90% do ideal, VEF₁ < 50% do previsto, uso de glicocorticoide (5 mg/dia ou mais de 90 dias/ano), puberdade atrasada e história de fraturas (GORE *et al.*, 2011).

A FC também compromete outros órgãos, principalmente o pâncreas, intestino e pulmões (DAVIS *et al.*, 2006).

1.3.2 - Comprometimento Pancreático

O comprometimento pancreático é proveniente da obstrução dos seus ductos que dificulta a chegada das enzimas pancreáticas até o duodeno, causada por anormalidade da CFTR que leva a produção de secreções viscosas que causam danos às glândulas exócrinas do pâncreas (WAUGH *et al.*, 2012). As manifestações digestivas são secundárias à insuficiência pancreática, afetando cerca de 85% desses indivíduos (BARJA *et al.*, 2011). Já no primeiro ano de vida 80 a 85% dos pacientes desenvolvem essas manifestações (Figura 3). Aqueles que não desenvolvem insuficiência pancreática possuem melhor prognóstico, pois conseguem manter seu estado nutricional (RIBEIRO *et al.*, 2006).

O estado nutricional dos pacientes com FC é decorrente da insuficiência pancreática que leva a má digestão e absorção de nutrientes. A perda de nutrientes e energia resulta em maiores necessidades nutricionais e conseqüentemente, a desnutrição é uma complicação importante na FC. Esta leva ao baixo peso, baixa estatura, osteoporose, deficiência de ácidos graxos essenciais e níveis reduzidos de vitaminas lipossolúveis (SINAASAPPEL *et al.*, 2002).

De acordo com Consenso Europeu, a desnutrição é definida como índice de massa corporal inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$ em adultos maiores de 18 anos (SINAASAPPEL *et al.*, 2002). Em relação à FC o Consenso Norte Americano define desnutrição como $\text{IMC} < 19 \text{ kg/m}^2$ (YANKASKAS *et al.*, 2004). É recomendado manter o $\text{IMC} \geq 22$ em mulheres e $\text{IMC} \geq 23$ em homens com FC maiores de 20 anos (STALLINGS *et al.*, 2008). Apesar da desnutrição ser a principal causa de preocupação nutricional, o excesso de peso também pode ocorrer, sendo também motivo de atenção. A prevalência de sobrepeso e obesidade ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$) em adultos com FC homozigotos para a mutação delta F508 é de 10% (KASTNER-COLE *et al.*, 2005).

O diabetes relacionado à FC (DMFC) também contribui com o declínio nutricional (BARJA *et al.*, 2011). Essa alteração endócrina é decorrente da destruição das células ilhotas, tendo como consequência a perda progressiva de células endócrinas produtoras de insulina (WAUGH *et al.*, 2012).

A incidência de DMFC está relacionada com o tempo da doença, ou seja, os indivíduos que atingem a fase adulta apresentam chance aumentada de desenvolver essa alteração (WAUGH *et al.*, 2012). A prevalência de DMFC é de 40% nos pacientes na terceira década de vida (BETHESDA *et al.*, 2001, SPENCE *et al.*, 2005, ELSTON *et al.*, 2007), em especial naqueles com insuficiência pancreática exócrina (YANKASKAS *et al.*, 2004). Os fatores de risco para o desenvolvimento de DMFC são o aumento da idade, fatores genéticos, insuficiência pancreática, infecções pulmonares, terapia de corticosteróides e nutrição suplementar (MACKIE *et al.*, 2003). A idade de início da DMFC é em torno de 20 anos, sendo que as mulheres tendem a desenvolver esta doença ainda mais cedo. A etiologia é ainda desconhecida, mas acredita-se que esta ocorrência está associada à puberdade (WAUGH *et al.*, 2012). O risco de desenvolver DMFC varia de acordo com a classificação de mutação de FC, com risco mais elevada nas classes II e III, com 22% de adultos diabéticos contra 2% nas classes IV e V. A mutação F508del também aumenta o risco de DMFC. O risco é ainda maior se houver história de diabetes mellitus tipo II na família (WAUGH *et al.*, 2012).

1.3.3 - Comprometimento Hepatobiliar e Gastrointestinal

Atualmente, as complicações da doença hepática representam a terceira causa mais frequente relacionada à mortalidade em pacientes com FC, sendo cada vez mais comuns nesses indivíduos. As anormalidades hepatobiliares variam de acordo com o

comprometimento do gene CFTR. A cirrose hepática é consequência da obstrução dos ductos biliares por secreção espessa (HERRMANN *et al.*,2010) e em casos mais raros pode progredir com hipertensão portal (hepatoesplenomegalia, ascite e varizes esofagianas) (KEREM *et al.*, 2005). Pode ocorrer ainda hepatomegalia com esteatose secundária a desnutrição proteico-calórica e deficiência de ácidos graxos essenciais, como também cálculos biliares (MOYER *et al.*,2009; HERRMANN *et al.*,2010).

Frequentemente, as manifestações digestivas são as primeiras a se revelar, manifestando-se clinicamente através de perda de peso ou dificuldade de ganho de peso, associada a episódios de fezes pastosas ou diarreias de aspecto gorduroso (Figura 3). Há também relatos de dor abdominal e aumento do meteorismo abdominal associado à insuficiência pancreática (DALCIN *et al.*, 2008). Os indivíduos que apresentam tal comorbidade estão predispostos à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K, por este motivo é recomendada a suplementação de rotina dessas vitaminas (RETSCHBOGART *et al.*, 2009).

A disfunção da CFTR compromete a secreção de cloretos para o lúmen intestinal. Em consequência, o material fecal torna-se espesso, contribuindo para a ocorrência de síndromes obstrutivas intestinais: íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) e constipação (VAN DER DOEF *et al.*, 2011).

O íleo meconial é uma forma de apresentação clínica mais precoce da FC que ocorre ao nascimento com incidência de 13 a 17%. Esta afecção é caracterizada quando o recém-nascido não elimina o mecônio e apresenta distensão abdominal e vômitos biliosos (BLACKMAN *et al.*,2006).

A DIOS é definida por obstrução fecal aguda, completa ou incompleta, na região ileo-cecal (HOUWEN *et al.*, 2010). Os pacientes que apresentam a DIOS cursam com dor abdominal, distensão, vômitos e nódulo palpável no quadrante inferior direito e geralmente é visto na radiografia simples de abdome (VAN DER DOEF *et al.*, 2011). Já a constipação é definida por impactação fecal gradual em todo o cólon e ocorre por consequência do aumento da viscosidade do muco intestinal e pelo tempo prolongado do bolo fecal no intestino. É mais comum em indivíduos com idade mais avançada e raramente ocorre em pacientes sem insuficiência pancreática (HOUWEN *et al.*, 2010).



Figura 3- Manifestação digestiva, pancreática e desnutrição em portadores de fibrose cística. (Extraído de: www.medicina.ufmg.br/tria)

1.3.4 - Comprometimento Pulmonar

Nas vias aéreas o defeito da proteína CFTR limita a secreção de íons de cloro e promove a maior absorção de íons de sódio e água, resultando em alteração das propriedades do muco tornando-o desidratado, espesso e viscoso. Esse muco anormal fica estagnado na árvore respiratória predispondo ao processo infeccioso, determinando a doença pulmonar obstrutiva (BARRETO *et al.*, 2010). A dilatação e hipertrofias de glândulas produtoras de muco acometem pequenas vias aéreas levando a obstrução bronquiolar, desenvolvimento gradual de bronquiectasias e destruição progressiva do parênquima pulmonar. Conseqüentemente, ocorre a piora da função respiratória (CAMARGO & QUEIROZ, 2002).

A doença pulmonar evolui para *cor pulmonale* em praticamente 100% dos fibrocísticos. Nas fases avançadas, os pacientes apresentam tórax enfisematoso, broncorréia purulenta (principalmente matinal), frequência respiratória aumentada, dificuldade expiratória, cianose periungueal e baqueteamento digital acentuado (RIBEIRO *et al.*, 2002). O acometimento respiratório é progressivo, de intensidade variável, e ocorre em mais de 95% dos pacientes, sendo que a agressão pulmonar determina o prognóstico final (COELHO *et al.*, 2007). A disfunção pulmonar é a principal causa de morte na FC, seja por insuficiência respiratória ou por complicações inerentes à própria progressão da doença.

As infecções pulmonares permanecem como a principal causa de morbidade e

mortalidade em pacientes com FC, e em algum momento de sua vida os mesmos serão colonizados por bactérias encontradas nas secreções das vias aéreas. Para a maioria dos pacientes, esta infecção ocorre ainda na infância, sendo crônica na fase adulta. A hipótese para tal colonização é baseada no conceito de que a FC apresenta defeito no transporte regulador do íon sódio pela proteína CFTR, o que favorece a reabsorção de água prejudicando a superfície líquida da via aérea e a depuração mucociliar (DEVIES & BILTON, 2009).

No momento do nascimento, o paciente geralmente não possui micro-organismos colonizadores. Os agentes infecciosos iniciais são predominantemente virais e, entre as bactérias, destacam-se o *Staphylococcus aureus* (Sa) que muitas vezes é a primeira infecção bacteriana, sendo relativamente comum na infância e normalmente permanecendo como um importante patógeno na fase adulta; o *Haemophilus influenzae* (Hi) que também é comum na infância; e o *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) que é o patógeno mais importante. Este apresenta prevalência de quase 80% nos pacientes maiores de 18 anos, sendo que 54,4% do total são infectados (GELLER *et al.*, 2009). A *Pa* é um patógeno ambiental de baixa virulência na maioria das situações clínicas. Uma vez instalada no trato respiratório dos portadores de FC, o curso clínico tende a piorar com rápido declínio da função pulmonar, o que aumenta a necessidade de tratamento com antibióticos e hospitalizações frequentes (DEVIES & BILTON, 2009).

Outros patógenos também podem afetar negativamente o curso clínico da FC, com rápida deteriorização da função pulmonar, a exemplo do *Complexo Burkholderia cepacia* (GELLER *et al.*, 2009). Esta inicialmente era conhecida como *Pseudomonas cepacia* e levou a surtos graves em indivíduos com FC em todo o mundo durante a década de 1980, com substancial morbidade e mortalidade (DEVIES & BILTON, 2009). A infecção por *B. cepacia* é um indicador negativo de prognóstico em indivíduos com FC, uma vez que os indivíduos colonizados por este microorganismo apresentam rápido declínio da função pulmonar. Os que evoluem para "síndrome cepacia", em que os microorganismos invadem sistemicamente o organismo, podem apresentar choque endotóxico, falência de múltiplos órgãos e em muitos casos, a morte (TABLAN *et al.*, 1987).

Além dos portadores de FC tais condições podem ser encontradas em pacientes sob ventilação mecânica em terapia intensiva, nos pacientes com deficiência imunológica e queimaduras graves. Nos indivíduos saudáveis essas bactérias hospedeiras que entram nos pulmões são rapidamente eliminadas, sem o início de uma resposta inflamatória, o que

envolve uma variedade de estratégias de defesa, tanto mecânica (*clearance* mucociliar) quanto no sistema imunológico (macrófagos residentes e peptídeos antimicrobianos) (DEVIES & BILTON, 2009).

1.4 - Diagnóstico

O diagnóstico de FC é geralmente realizado ainda na infância (70% dos casos no primeiro ano de vida) (DALCIN & SILVA, 2008). É sugerido por manifestações de doença pulmonar crônica e insuficiência pancreática exócrina (ROSENSTEIN *et al.*, 1998). Levantada a suspeita clínica para a confirmação do diagnóstico, são utilizados os critérios de DI Sant'Agnese que constam de quatro itens: eletrólitos elevados no suor, insuficiência pancreática, comprometimento pulmonar e história familiar (DI SANT'AGNESE *et al.*, 1953).

O comprometimento respiratório é evidenciado pelo exame radiológico, sendo a tomografia computadorizada de alta resolução um excelente método para definir alterações precoces da doença. A insuficiência pancreática é revelada pelas dosagens das enzimas no suco duodenal ou pela dosagem da gordura fecal. Já a anormalidade eletrolítica do suor é confirmada pelo teste de suor (BARRETO *et al.*, 2010).

O teste de suor é padrão-ouro para diagnóstico de fibrose cística, onde é analisada a concentração de cloreto de sódio (DALCIN & SILVA, 2008). Concentrações superiores a 60 mmol/L são compatíveis com FC. Os valores de cloretos entre 40 e 60 mmol/L são considerados limítrofes. Esse teste deve ser realizado pelos menos duas vezes em cada paciente (ROSENSTEIN *et al.*, 1998). Em casos de níveis limítrofes podem ser utilizados dois itens para auxílio de diagnóstico: pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* na secreção traqueobrônquica e investigação genética para a mutação da FC (BARRETO *et al.*, 2010).

Outra forma de diagnóstico é a triagem neonatal (teste do pezinho) que deve ser realizada preferencialmente entre o 3º e o 7º dias de vidas e permite o diagnóstico de quatro doenças: Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Hemoglobinopatias e Fibrose Cística. Sendo este último realizado em apenas nove Estados Brasileiros incluindo o Rio de Janeiro (DATASUS, 2012).

1.5 - Tratamento

O tratamento padrão consiste em antibióticoterapia para as exacerbações pulmonares, terapia supressiva crônica, desobstrução das vias aéreas, mucolíticos,

broncodilatadores, anti-inflamatórios, oxigenioterapia, exercício físico e suporte nutricional (YANKASKAS *et al.*, 2004).

Na FC, a obstrução brônquica é causada por muco espesso que impede a ação dos mecanismos de remoção das secreções. Com isso, ocorre o acúmulo e a estagnação de muco e infecções. A fisioterapia respiratória auxilia na drenagem dessas secreções reduzindo as infecções pulmonares e a formação de áreas de impaction mucóide e bronquiectasias (LANNEFORS *et al.*, 2004). De acordo com DWYER *et al* (2011) a associação da fisioterapia respiratória e exercício físico regular melhora significativamente a função pulmonar em comparação com a fisioterapia respiratória isolada. O exercício melhora a remoção de secreção das vias aéreas decorrente do aumento tanto da demanda ventilatória quanto do pico de fluxo expiratório (PFE).

1.6- Função Pulmonar na Fibrose Cística

O distúrbio ventilatório na FC é essencialmente obstrutivo. Somente na fase final surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada, que leva à redução dos volumes pulmonares, caracterizando desta forma um distúrbio misto (LIMA *et al.*, 2004). As alterações da função pulmonar mais precoces acometem inicialmente as vias aéreas periféricas, resultando em diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapamento aéreo, conforme evidenciado por diminuição do fluxo expiratório forçado a 50 e 75 % (FEF50%), (FEF75%), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅) e redução da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo com a capacidade vital forçada (VEF₁/CVF), como também o aumento da relação volume residual - capacidade pulmonar total (VR/CPT) (ANDRADE *et al.*, 2001).

Um estudo realizado por MORGAN *et al.*, (1999) mostrou que nos pacientes fibrocísticos a CVF média entre 6 e 12 anos foi acima de 90% do previsto. Já aqueles com idade entre 13 e 17 anos manteve-se em 80%. No grupo etário de 18 a 35 anos manteve-se em torno de 70%. Já a média do VEF₁ na faixa de 6 a 12 anos foi entre 85% e 90%, com declínio um pouco mais acentuado, atingindo valores médios entre 75% e 80% na faixa etária dos 13 aos 17 anos. Dos 18 aos 24 anos a média foi de 60% e dos 25 aos 35 anos atingiu valor próximo de 50%.

Nos quadros agudos de exacerbação pulmonar, o VEF₁ e a CVF podem sofrer reduções. Portanto, medidas individuais da função pulmonar podem ser úteis para avaliar a extensão da anormalidade, a progressão da doença e a resposta individual ao tratamento

(ANDRADE *et al.*, 2001).

A espirometria é utilizada regularmente na avaliação e no acompanhamento dos pacientes com FC. Em geral, a avaliação espirométrica é realizada em cada consulta ambulatorial e permite identificar a presença de distúrbio ventilatório, assim como avaliar o grau de comprometimento das vias aéreas. Também é útil para monitorizar a resposta a intervenções terapêuticas (ZIEGLER *et al.*, 2009).

Segundo SILVA *et al.*, (2010) embora a redução da capacidade de exercício esteja associada à diminuição da função pulmonar, nem sempre é possível prever a tolerância ao exercício através das medidas dos parâmetros de função pulmonar.

1.7- Capacidade Cardiopulmonar e Tolerância ao Exercício na Fibrose Cística

A avaliação da capacidade funcional tem sido cada vez mais utilizada no acompanhamento dos pacientes com FC com o objetivo de monitorar a progressão da doença e os efeitos do tratamento, bem como avaliar o prognóstico do indivíduo e a sua capacidade de exercício (YANKASKAS *et al.*, 2004).

A diminuição progressiva do condicionamento físico aliado à inatividade física inicia um ciclo vicioso no qual a piora da dispneia se associa a esforços físicos cada vez menores, com grave comprometimento da qualidade de vida (ORENSTEIN *et al.*, 1998).

A progressão da doença pulmonar associada à desnutrição protéica e às alterações metabólicas levam à redução da capacidade física, contribuindo para a diminuição da massa muscular e da densidade mineral óssea (CHAVES *et al.*, 2007). Os distúrbios minerais, eletrolíticos e energéticos em nível muscular são responsáveis pela disfunção e pela diminuição da contratilidade da musculatura respiratória acessória e do diafragma (CHAVES *et al.*, 2009).

A força muscular periférica em pacientes com FC também é diminuída, principalmente a fraqueza e hipotrofia muscular do quadríceps, o que colabora para a limitação ao exercício (HUSSEY *et al.*, 2002). Essa fraqueza está associada à fatores nutricionais favorecendo assim a redução na tolerância ao exercício (de MEER *et al.*, 1999). A hipotrofia muscular também é causada por tratamento com corticosteroides e também está relacionada com a diminuição da capacidade de exercício (PINET *et al.*, 2004).

Já os pacientes com comprometimento do fluxo aéreo apresentam anormalidade intrínseca do músculo esquelético. Durante o exercício, isto é evidenciado pela ativação

precoce da via glicolítica para suprir as demandas metabólicas (VALIER *et al.*, 2011). A capacidade oxidativa é diminuída em indivíduos adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica, refletida por acidose intracelular e depleção da fosfocreatina. Na FC, a diminuição da função mitocondrial compromete o trabalho oxidativo do músculo esquelético que se encontra reduzido em 25% quando comparado aos indivíduos saudáveis. Essas alterações podem ocorrer devido à diminuição da oferta de oxigênio durante o exercício, como também devido à composição muscular e nível de atividade física, além do estado nutricional (de MEER *et al.*, 1995). A intolerância ao exercício sempre foi característica da progressão da doença (ORENSTEIN & HIGGINS, 2005). Vários outros fatores podem estar relacionados com a diminuição de força muscular e a intolerância ao exercício: inflamação pulmonar ou sistêmica, número de exacerbações, estresse oxidativo, desequilíbrio nutricional, distúrbios de eletrólitos e a inatividade física (TROOSTERS *et al.*, 2009; PINET *et al.*, 2004).

1.8- Avaliação da Capacidade Funcional e Composição Corporal na Fibrose Cística

Em muitos países, a avaliação da capacidade funcional é realizada como rotina de acompanhamento, fornecendo informações úteis sobre o impacto da doença na vida do paciente (BALFOUR-LYNN *et al.*, 1998). Além disto, o nível da atividade física e capacidade ao exercício de um indivíduo podem ser usados para identificar limitações funcionais, bem como quantificar o reflexo da doença sobre as atividades da vida diária e na qualidade de vida (COELHO *et al.*, 2007).

O Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP), também conhecido como ergoespirometria, permite: a avaliação da capacidade funcional e limitações, a determinação do nível de aptidão física, a elaboração de recomendações para exercícios seguros e eficazes e a avaliação do efeito de intervenções (BRADLEY *et al.*, 2011). Além de determinar a causa da limitação ao exercício (figura 4), o TECP possibilita a determinação individualizada do prognóstico (SEXAUER *et al.*, 2003).

Segundo BALFOUR-LYNN & ORENSTEIN (1998), o TECP pode ser realizado em esteira ou cicloergômetro com medição direta do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V} O_2$ máx). A vantagem deste teste é a identificação de comprometimentos sutis do sistema respiratório sob estresse do exercício, o que não seria percebido no teste de função pulmonar convencional (TEOH *et al.*, 2009). Além de medir o consumo de oxigênio ($\dot{V} O_2$), a produção de dióxido de carbono ($\dot{V} CO_2$) e a frequência cardíaca durante o

exercício, outras variáveis podem ser computadas, tais como o limiar anaeróbico (AT), a ventilação ($\dot{V}E$) e a reserva ventilatória (RV). Esses índices podem ser úteis na avaliação da causa da limitação ao exercício (TEOH *et al.*, 2009).

O $\dot{V}O_2$ máx apresenta forte relação com a sobrevida dos pacientes com FC, sendo determinado pelo limite superior de entrega de oxigênio para a musculatura. Na doença pulmonar grave o $\dot{V}O_2$ máx real dificilmente é alcançado e o pico do desempenho pode ser limitado pela ventilação pulmonar (MATHUR *et al.*, 1995). Durante o exercício máximo o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ máx) pode ou não ser alcançado. Quando o exercício é interrompido ao final do esforço, o consumo de oxigênio é denominado “consumo de oxigênio de pico” ($\dot{V}O_2$ pico). Esta variável serve como uma ferramenta valiosa para o monitoramento e avaliação do nível de aptidão cardiorrespiratória (PERPATI *et al.*, 2010).

A capacidade máxima de exercício tem sido indicada como um dos melhores marcadores do prognóstico e de mortalidade de pacientes com FC. Porém, este teste normalmente é encontrado em centros especializados, limitando a sua utilização devido ao alto custo, disponibilidade de equipamentos e a necessidade de equipe multidisciplinar treinada para realizá-lo (SILVA *et al.*, 2010).

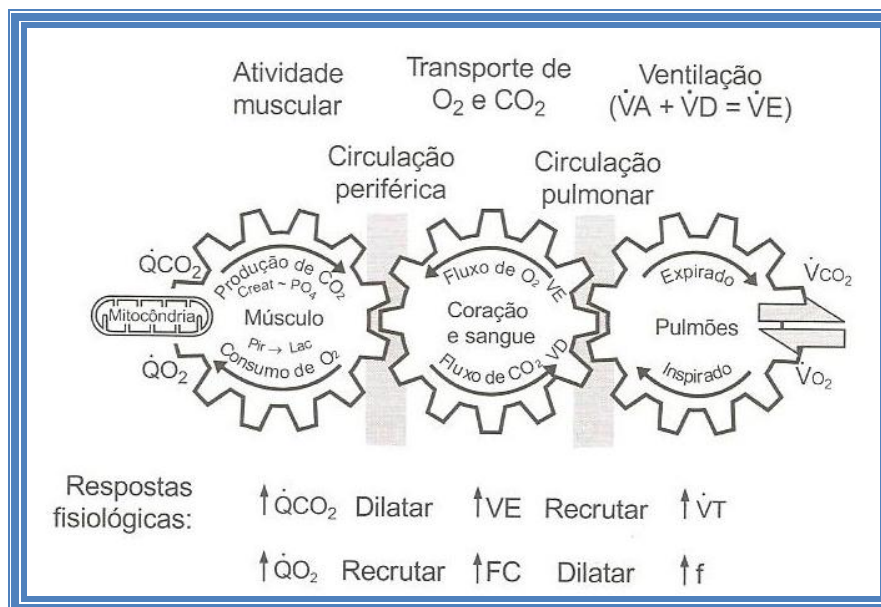


Figura 4: Mecanismos de transporte de gases para conexão/ interação da respiração celular (interna) para pulmonar (externa). As engrenagens representam a interdependência funcional dos componentes fisiológicos do sistema (Adaptado de Wasserman *et al.*, 2005).

De acordo com SILVA *et al.* (2010), o teste de caminhada de seis minutos (TC6') vem demonstrando boa confiabilidade e validade como medida de capacidade funcional. Esse teste mostrou-se útil para identificar os pacientes que poderiam apresentar dessaturação de oxigênio e limitação física durante suas atividades diárias. Neste teste, a distância percorrida (DTC6) reflete adequadamente a capacidade física dos indivíduos para realizar tarefas rotineiras (GUYATT *et al.*, 1985).

O TC6' tem sido amplamente utilizado nas avaliações periódicas da capacidade submáxima de exercício em pacientes com doença pulmonar e insuficiência cardíaca. Este teste também tem sido indicado para mensuração das respostas após intervenções terapêuticas e para verificar a capacidade funcional de exercício. O TC6' é de baixo custo operacional, fácil execução e reprodutível, funcionando como um preditor de morbidade e mortalidade. Os resultados obtidos refletem as necessidades dos pacientes em suas atividades diárias (ZIEGLER *et al.*, 2007).

Outro fator que contribui para a limitação ao exercício na FC é a fraqueza muscular esquelética. Portanto, a avaliação muscular respiratória e periférica é importante para identificar o impacto dessas alterações durante o exercício, assim como a capacidade de manutenção a um nível desejado de rendimento durante uma atividade sustentada (fadiga) (TROOSTERS *et al.*, 2009). Uma forma de avaliar a musculatura periférica é por meio da eletromiografia de superfície (EMG), que é um método não invasivo que permite identificar potenciais elétricos produzidos durante a atividade muscular dinâmica e estática (PETER KONRAD, 2005). A EMG permite também quantificar a fadiga muscular, (MATHUR *et al.*, 2005) que é definida como a incapacidade de sustentar a força desejada ou esperada (ARNALL *et al.*, 2002).

O estado nutricional também deve ser analisado devido à desnutrição. Isso também contribui significativamente com a limitação da capacidade funcional, maximizando a diminuição da massa muscular, baixo peso, osteoporose e retardo no crescimento (KALIVIANAKIS *et al.*, 1999; YANKASKAS *et al.*, 2004). Além disso, o consumo reduzido de energia (SHOF *et al.*, 2006), o aumento do gasto energético (DORLÖCHTER *et al.*, 2002) associado com a progressão da doença pulmonar (IONESCU *et al.*, 2000) e os recorrentes episódios de sepse pulmonar podem resultar em aumento da taxa metabólica basal (SHARMA *et al.*, 2001). Tais eventos contribuem para a perda de massa gorda e de massa livre de gordura (IONESCU *et al.*, 2001). A perda de massa corporal assim como a função pulmonar é considerada um preditor de mortalidade (SHARMA *et al.*, 2001). Desta

forma a avaliação da composição corporal nesses pacientes é fundamental (WILLIAMS *et al.*, 2010) . Essa avaliação pode ser realizada de duas formas: direta e indireta. A avaliação direta é feita em cadáveres, onde é possível quantificar o tecido adiposo e a indireta pode ser feita por pesagem hidrostática, medidas de dobras cutâneas e das circunferências, raios X, condutividade elétrica corporal total ou impedância (McARDLE *et al.*,2001).

1.9 - Qualidade de Vida na Fibrose Cística

De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), qualidade de vida (QV) representa a percepção do indivíduo de sua posição no convívio, no contexto cultural e nos sistemas de valores nos quais se insere, com relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (THE WHOQOL GROUP 1995).

O impacto da QV de vida nos indivíduos com FC é evidenciado por vários fatores, incluindo o estado psicológico, físico, social e funcional (HAVERMANS *et al.*, 2008). As avaliações destes fatores permitem analisar a percepção destes indivíduos sobre como é viver com uma doença crônica e fatal, além de identificar a eficácia de novas medidas terapêuticas e contribuir na aderência ao tratamento (COHEN *et al.*, 2011). Ao mesmo tempo, a avaliação da QV permite identificar como a doença afeta as funções diárias, além de permitir o monitoramento individual levando em consideração suas perspectivas. Desta forma o planejamento e acompanhamento terapêutico na prática clínica podem promover o bem estar e a prevenção da saúde mental (ROZOV *et al.*, 2006).

O *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ) é um questionário de avaliação da QV específico para pessoas com FC, sendo composto por 50 questões, distribuídas em 12 domínios: capacidade física, limitação, vitalidade, comprometimento respiratório, comprometimento digestório, distúrbio alimentar, imagem corporal, problemas relacionados ao peso, convívio social, estado emocional, percepção de saúde e tratamento. Os valores variam de 0 a 100 pontos para cada domínio e quanto maior a pontuação, melhor é qualidade de vida do indivíduo. Em 2006, o CFQ foi traduzido e validado para a língua portuguesa, constando de quatro versões segundo a faixa etária dos pacientes: de 6 a 12 anos incompletos; de 12 a 14 anos incompletos; acima de 14 anos; e para os pais dos pacientes entre 6 a 14 anos incompletos (ROZOV *et al.*, 2006).

1.10- Justificativa

A avaliação funcional de pacientes adultos com FC ajuda a entender o impacto da doença sobre a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Além disto, as causas da limitação ao exercício nestes pacientes não são esclarecidas, uma vez que poucos estudos avaliaram a associação entre a função pulmonar, o estado nutricional e a capacidade funcional.

2- Objetivos

2.1- Objetivo Principal

O objetivo principal deste estudo foi caracterizar a funcionalidade e a qualidade de vida de pacientes adultos com FC.

2.2- Objetivos Específicos

- Correlacionar os resultados do teste de esforço cardiopulmonar com os de função pulmonar.
- Correlacionar os resultados do teste de caminhada de seis minutos com os de função pulmonar.
- Correlacionar capacidade de força muscular periférica e fadigabilidade com os resultados de função pulmonar.
- Correlacionar os domínios da QV com os resultados de função pulmonar.
- Correlacionar à composição corporal com a função pulmonar.
- Avaliar a capacidade de força e resistência (fadiga) muscular periférica comparando-o com o grupo controle.
- Correlacionar os resultados dos testes de esforço cardiopulmonar com os de caminhada de seis minutos, com a capacidade de força e resistência (fadiga) muscular periférica e com a composição corporal.

3. MÉTODOS

3.1 - Local do Estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Análise do Movimento (Centro Universitário Augusto Motta), no Laboratório de Função Pulmonar (Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro) e no Laboratório de Ergoespirometria e Cineantropometria Fátima Palha de Oliveira da Escola de Educação Física e Desportos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3.2 - Tipo de Estudo

Tratou-se de um estudo do tipo transversal. A coleta de dados teve início em setembro de 2011 e foi finalizada em agosto de 2012. Para cada um dos pacientes da amostra os testes foram realizados no período de um mês.

3.3 - Caracterização da Amostra

3.3.1 - Recrutamento

Foram recrutados para esse estudo indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, acompanhados no Centro de Referência para Pacientes Adultos Portadores de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Foram recrutados também voluntários saudáveis do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) apenas para a realização dos testes de força e resistência (fadiga) muscular periférica.

3.3.2 - Critérios de Inclusão:

- Pacientes e voluntários saudáveis (sedentários) com idade igual ou acima de 18 anos de ambos os sexos.
- Pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC (teste do suor e/ou análise de mutação do ácido desoxirribonucleico - DNA) inscritos na Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3.3 - Critérios de Exclusão:

- Pacientes incapazes de realizar os exames de função pulmonar e os testes de capacidade funcional.
- Pacientes em exacerbação da doença e/ou infecção respiratória nas últimas três semanas.
- Pacientes participantes de programa de reabilitação pulmonar.
- Voluntários saudáveis incapazes de realizar os testes de força e resistência (fadiga) muscular periférica.

3.3.4 - Tamanho da Amostra

A amostra foi selecionada por conveniência a partir de uma relação nominal disponibilizada pelo referido centro. Devido ao pequeno número de indivíduos disponíveis para o estudo (adultos com FC) e à baixa prevalência da doença, não foi realizado o cálculo do tamanho da amostra.

3.3.5 - Sequência para Realização dos Procedimentos

Após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido todos os indivíduos foram submetidos a avaliação de medidas antropométricas (massa corporal total (MCT), estatura, índice de massa corpórea (IMC)) e responderam ao *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ).

A realização dos exames ocorreu em três dias distintos, com intervalo não superior a duas semanas entre eles:

1º dia: Inicialmente, os pacientes foram submetidos à avaliação da função pulmonar através da espirometria, pletismografia, capacidade de difusão do monóxido de carbono, força inspiratória máxima e força expiratória máxima. O TC6' também foi realizado neste dia.

2º dia: Os participantes realizaram a avaliação da composição corporal por bioimpedância e a avaliação muscular periférica (dinamômetro isométrico + eletromiografia de superfície).

3º dia: Teste de esforço cardiopulmonar (ergoespirometria).

3.4 - Coleta de Dados e Instrumentos Utilizados

3.4.1- Medidas Antropométricas

Todos os indivíduos foram submetidos à medidas antropométricas (massa corporal total (MCT), estatura, índice de massa corpórea (IMC)).

3.4.2 - *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ)

Após 5 minutos de descanso os participantes responderam ao questionário. Os mesmos foram estimulados a responder de acordo com suas experiências, informações, sentimentos e opiniões pessoais. Não houve influência do examinador nas respostas dos pacientes (auto- avaliação). Esse questionário é composto por 50 questões, distribuídos em 12 domínios: capacidade física, limitação, vitalidade, comprometimento respiratório,

comprometimento digestório, distúrbio alimentar, imagem corporal, problemas relacionados ao peso, convívio social, estado emocional, percepção de saúde e tratamento. Os valores variam de 0 a 100 pontos para cada domínio e quanto maior a pontuação, melhor é qualidade de vida do indivíduo.

3.4.3 – Espirometria

Os testes foram realizados no Setor de Provas de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, utilizando o espirômetro *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc, Braintree, MA, USA).

O paciente repousou de 5 a 10 minutos antes do teste. Próteses orais foram retiradas e roupas apertadas foram evitadas, pois poderiam limitar os movimentos respiratórios. O participante foi orientado previamente a evitar consumo de álcool e café nas últimas 4 e 6 horas, respectivamente, e refeições volumosas 1 hora antes do exame. Previamente o técnico explicou claramente a execução das manobras. O incentivo e estímulo verbal do examinador é importante para a realização do exame. Durante o teste o indivíduo permaneceu na posição sentada com a cabeça em posição neutra, fazendo uso do clipe nasal. O paciente realizou uma inspiração profunda seguida de expiração rápida, forçada e sem hesitação. Ao final desta, realizou uma manobra de inspiração profunda. As manobras não excederam 8 tentativas (PEREIRA, 2002).

Foram analisadas as seguintes variáveis: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e VEF_1/CVF . Foram utilizadas as equações de referência de Pereira (2007) e a padronização dos testes seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (MILLER *et al.*, 2005) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2002).

3.4.4 – Pletismografia Corporal

Os testes foram realizados no Setor de Provas de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, utilizando-se o pletismógrafo de corpo inteiro *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc, Braintree, MA, USA).

O paciente foi orientado a evitar refeições e atividade física 1 hora antes do exame. O mesmo permaneceu em posição sentada dentro da caixa calibrada e hermeticamente fechada. Foi necessário o uso do clipe nasal e compressão manual nas regiões malares (bochechas) bilateralmente. Foram realizadas pelo menos três manobras de esforço

respiratórios rápidos e suaves (*panting*). O procedimento foi previamente explicado e demonstrado ao participante (PEREIRA & MOREIRA, 2002).

Foram analisadas as seguintes variáveis: capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação volume residual-capacidade pulmonar total (VR/CPT), resistência de vias aéreas (Rva) e condutância de vias aéreas (SGva). Foram utilizadas as equações de referência de Goldman & Becklake (1959) e a padronização dos testes seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (MILLER *et al.*, 2005) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2002).

3.4.5 – Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO)

Os testes foram realizados no Setor de Provas de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto – utilizando-se o equipamento *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc, Braintree, MA, USA).

Antes da realização do exame, o paciente permaneceu em repouso por cinco minutos, recebeu instruções sobre as manobras, além das seguintes orientações: não praticar exercício físico, não fumar por período de 24 horas e não ingerir álcool por período de 4 horas. Após expiração até o volume residual (VR), os pacientes foram instruídos a realizar uma inspiração rápida, mas não forçada, seguida de sustentação da respiração, que deveria ser relaxada, ou contra a glote ou a válvula fechada. A expiração foi realizada após a inspiração sustentada, de forma suave e sem interrupções. A média de duas ou mais manobras aceitáveis foi efetuada (PEREIRA *et al.*, 2002). Foram utilizadas as equações de referência de Gaensler & Smith (1973) e a padronização dos testes seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (MILLER *et al.*, 2005) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2002).

3.4.6 - Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}) e Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx})

Os testes foram realizados no Setor de Provas de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto – utilizando-se o equipamento *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc, Braintree, MA, USA).

O paciente permaneceu em posição sentada, utilizando um clipe nasal. O indivíduo foi orientado a inspirar profundamente partindo do volume residual para determinar a PI_{máx}. A seguir, o indivíduo realizou uma expiração forçada a partir da capacidade

pulmonar total para produzir a PEmáx. O melhor pico de pressão inspiratória e expiratória de todas as manobras realizadas em 30 segundos foi considerado (ZANCHET *et al.*, 2006).

As equações de referência de Neder (1999) foram utilizadas para os preditos e a padronização dos testes seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (MILLER *et al.*, 2005) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2002).

3.4.7 - Teste de Esforço Cardiopulmonar (ergoespirometria)

O paciente recebeu diversas instruções prévias para a realização do teste: evitar caféina, cigarro, exercício físico e refeições volumosas duas horas antes do exame; usar tênis e roupas confortáveis; explicações gerais do procedimento, possíveis sintomas e comunicação gestual (NEDER & NERY, 2002). Depois de um período de descanso o indivíduo foi submetido ao teste. Os pacientes eram informados quanto aos objetivos, utilização dos equipamentos, medidas a serem realizadas e critérios de interrupção do teste. Este foi mantido até a exaustão e os pacientes eram encorajados em todo o momento (TROOSTERS *et al.*, 2009). Após a interrupção do teste os pacientes eram submetidos à recuperação ativa durante 5 minutos.

O teste foi realizado em esteira rolante (Imbrasport, ATL ®, Porto Alegre, Brasil) e a análise dos gases foi por meio do analisador de gases VO2000 (Graphics Medical, St. Paul, MN, USA) por meio de um bucal e de um pneumotacógrafo (figura 5) do Laboratório de Ergoespirometria e Cineantropometria Fátima Palha de Oliveira da Escola de Educação Física e Desportos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A temperatura na sala de teste foi mantida em torno de 22°C, com umidade relativa de 60%. O analisador de gases foi calibrado imediatamente antes de cada teste. O teste foi incremental de acordo com o protocolo de rampa de Castro (DECARD/RJ) com duração entre 8 à 12 minutos. Este protocolo apresenta pequenos incrementos a cada 30 segundos. A escolha dos seis protocolos foi realizada por meio de questões relacionadas à funcionalidade. Essas questões procuram estimar a zona alvo de consumo de oxigênio do indivíduo avaliado (DECARD/RJ) para determinar a carga de incremento do teste.

A pressão arterial (PA) foi aferida (tensiômetro de coluna de mercúrio; Narcosul; 1400-C, Porto Alegre, Brasil) nos seguintes momentos: pré teste, a cada três minutos durante o esforço e na recuperação (1º, 3º e 5º minutos). A percepção do esforço foi mensurada por meio da escala de Borg fixada na parede (BORG *et al.*, 1982) após cada aferição da PA.

A reserva da frequência cardíaca (RFC) foi calculada usando a diferença entre a frequência cardíaca máxima estimada para a idade e a frequência cardíaca máxima obtida no pico do teste de exercício $[(220 - \text{idade}) - \text{FC pico}]$. Os seguintes parâmetros foram avaliados a cada 3 ciclos respiratórios e considerados no pico do exercício: consumo de oxigênio ($\dot{V} O_{2\text{pico}}$, mL/kg.min; STPD); produção de dióxido de carbono ($\dot{V} CO_{2\text{pico}}$; mL/kg.min; STPD), ventilação minuto (VE_{pico} ; L/min; STPD); reserva ventilatória (RV, estimada pela diferença entre ventilação voluntária máxima - VVM e $\dot{V} E_{\text{pico}}$), fração expirada de O_2 e CO_2 ($FeO_{2\text{pico}}$ e $FeCO_{2\text{pico}}$;%, respectivamente); pulso de oxigênio ($\dot{V} O_2 / \text{FC}$; mL/bpm) e a taxa de trocas gasosas ($R = \dot{V} CO_2 / \dot{V} O_2$). A VVM foi estimada a partir do VEF_1 ($VEF_1 \times 37,5$) (PEREIRA 2002).

Os sinais eletrocardiográficos foram registrados em tempo real, utilizando-se o protocolo de uma derivação e armazenados no *software* Ergo PC Elite (Micromed, Brasília, Brasil). Foram utilizados eletrodos prata/cloreto de prata (Ag/AgCl) descartáveis.

O teste foi considerado máximo quando um ou mais dos seguintes parâmetros foram obtidos: esforço percebido pela escala de Borg ≥ 18 , presença de um platô na curva de consumo de oxigênio ($\dot{V} O_{2\text{max}}$), $R \geq 1,1$ e / ou alcance da frequência cardíaca máxima prevista para a idade. O teste foi interrompido por solicitação do paciente ou na ocorrência de algum critério de interrupção de acordo com o *American College of Sports and Medicine* (2009).



Figura 5 - Equipamento utilizado para a capturação dos gases ventilatórios.

3.4.8 – Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância

A análise da composição corporal foi realizada utilizando um analisador de impedância bioelétrica (Biodynamic Body Composition Analyser, modelo 310 – Biodynamics Corporation, Seattle, EUA) do Laboratório de Análise do Movimento Humano - Centro Universitário Augusto Motta. Os indivíduos receberam previamente as seguintes orientações: não ingerir álcool ou realizar atividade física 24 horas antes do teste, não consumir cafeína ou alimentos quatro horas antes, ingerir de 2 a 4 copos de água duas horas antes do teste e usar o banheiro 30 minutos antes da avaliação. Os indivíduos foram convidados a descansar por cinco minutos antes do exame. Em uma maca os pacientes permaneceram em decúbito dorsal (RODRIGUES *et al.*, 2001) com os pés descalços, sem quaisquer objetos de metal perto deles e com os pés e mãos afastados ao menos 30 cm e 15 cm de distância, respectivamente. Dois eletrodos foram aplicados à superfície dorsal da mão direita, e dois eletrodos foram colocados sobre a superfície dorsal do pé direito. Antes da colocação dos eletrodos na pele foi realizada limpeza dos pontos de contato com algodão embebido em álcool. A resistência e reatância fornecida pelo analisador foi utilizada para estimar a massa livre de gordura (kg). A equação de referência utilizada foi a de Kyle *et al* (2001).

3.4.9- Avaliação Muscular Periférica (dinamometria isométrica + eletromiografia de superfície - EMG)

A avaliação da força e da fadiga muscular periférica foi realizada no quadríceps (vasto medial) do membro dominante. O teste de carga máxima consistiu de três contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM) realizadas durante cinco segundos com intervalo de no mínimo três minutos entre elas. O indivíduo foi orientado a estender seu joelho realizando a maior força isométrica possível, sendo escolhido o maior valor. O teste de resistência muscular (resistência à fadiga) consistiu na manutenção de 30% da CIVM durante um período de 60 segundos. A raiz média quadrática (RMS) e a frequência mediana (MDF) do sinal eletromiográfico foram registradas em função do tempo durante o teste de endurance. Os ângulos das retas de regressão dos valores de RMS e MDF foram utilizados para representar a tolerância à fadiga dos pacientes (MATHUR *et al.*, 2005). Durante os testes os indivíduos permaneceram sentados com as mãos cruzadas sobre o tórax, com o tronco ereto ajustado pelo encosto para permitir o ângulo de 90 graus de flexão da articulação do quadril (SILVA & GONÇALVES, 2003).

O dinamômetro isométrico de carga (EMG System do Brasil LTDA model DINTRO) foi posicionado em um ângulo de 90 graus em relação ao eixo longitudinal da tíbia, sendo fixado na articulação do tornozelo e conectado a um sistema computadorizado (EMG System do Brasil LTDA model EMG 810C). Para captação dos sinais eletromiográficos do músculo vasto medial (VM) do membro inferior dominante foram utilizados eletrodos de superfície monopolares, com área de captação de um cm de diâmetro. Os mesmos foram posicionados longitudinalmente em relação à direção das fibras do músculo e com distância de dois cm entre eles (centro a centro). Para diminuir possíveis interferências na aquisição do sinal, foi realizada a limpeza da pele com álcool no local determinado, além do posicionamento de um eletrodo de referência no maléolo lateral do membro oposto. Foi utilizada frequência de amostragem de 1000 Hz, ganho de 2000 vezes, filtro de passa alta de 20 Hz, filtro passa baixa de 500Hz e filtro de 60 Hz para remover interferências da rede elétrica (SILVA & GONÇALVES, 2003).

3.4.10 - Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6')

O teste de caminhada de seis minutos (TC6') foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (2002), consistindo na realização de caminhada incentivada por período de 6 minutos, em corredor com superfície plana de no mínimo 30 metros, com marcações no solo de 3 em 3 metros. Foi registrada a distância percorrida pelo paciente. Os pacientes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível e foi a ele permitido reduzir a velocidade e até parar, caso necessário (sem interrupção do cronômetro). Cada teste foi realizado sob supervisão de um fisioterapeuta. A frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio (SpO₂ - através de um oxímetro de pulso) e o grau de dispnéia (através da escala de Borg modificada) foram monitorados antes, no 3º minuto e imediatamente após o TC6'. A equação de referência usada foi a de Gibbons *et al* (2001).

REFERÊNCIAS

American College of Sports Medicine (2009). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

ANDERSEN DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child*, v. 56, p.344-99, 1938.

ANDRADE LF, FONSECA DLO, SILVA FAA, MENA-BARRETO SSM. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Bras Pneumol*, v. 27(3), 2001.

ARAÚJO FG, NOVAES FC, SANTOS NP, MARTINS VC, SOUZA SM, SANTOS SE, RIBEIRO-DOS-SANTOS AK. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R 553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res*, v.38, p.11-5, 2005.

ARNALL FA, KOUMANTAKIS GA, OLDHAM JÁ COOPER RG. Between-days reliability of electromyographic measures of paraspinal muscle fatigue at 40, 50 and 60% levels of maximal voluntary contractile force. *Clinical Rehabilitation*, v.16, p.761–771, 2002.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Méd*, v.1;166, p.111-7, 2002.

BALFOUR-LYNN IM, PRASAD SA, LAVERTY A, WHITEHEAD BF, DINWIDDIE R. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* v. 25, p. 278-84, 1998.

BARJA S, ESPINOSA T, CERDA J, SÁNCHEZ I. Growth and pulmonary function in Chilean children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Med Chil*, v.139, p.977-84, 2011.

BARRETO SSM, FITERMAN J, LIMA MA. *Prática Pneumológica*. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2010.

BETHESDA. Patient registry 2000 annual data report. Cystic Fibrosis Foundation, 2001.

BLACKMAN SM, DEERING-BROSE R, MCWILLIAMS R. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology*, v.131, p.1030–9, 2006.

BORG G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, v. 14, p.377-81, 1982.

BRADLEY JM, KENT L, O'NEILL B, NEVILL A, BOYLE L, ELBORN JS. Cardiorespiratory measurements during field tests in CF: Use of an ambulatory monitoring system. *Pediatr Pulmonol* v. 21, 2011.

CAMARGOS PA, QUEIROZ MV. Peak expiratory flow rate in the management of cystic fibrosis. *J Pediatr*, v.78, p.45-9, 2002.

CHAVES CRMM, BRITTO JAA, OLIVEIRA CQ, GOMES MM, CUNHA ALP. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Bras Pneumol*, v. 35, p. 409-414, 2009.

CHAVES CRMM, OLIVEIRA CQ, BRITTO JAA, ELSAS MICG. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant* v.7, p. 245-250, 2007.

COELHO CC, AQUINO ES, ALMEIDA DC, OLIVEIRA GC, PINTO EC, REZENDE IMO, PASSOS C. Análise comparativa e reprodutibilidade do teste de caminhada com carga progressiva (modificado) em crianças normais e portadoras de fibrose cística. *J Bras Pneumol*, v. 33, p.168-74, 2007.

COHEN MA, RIBEIRO MAGO, RIBEIRO AF, RIBEIRO JD, MORCILLO AM. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol*, v. 37(2), p.184-192, 2011.

DALCIN PTR, SILVA FAA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*, v.34, p.107-17, 2008.

DATASUS 2012. www.blog.saude.gov.br/fibrose-cistica-pode-ser-diagnosticada-com-o-teste-do-pezinho (acesso em outubro de 2012).

DAVIES JC, BILTON D. Bugs, biofilms, and resistance in cystic fibrosis. *Respir Care*, v.54, p.628-638, 2009.

DAVIS PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*, v.173, p.475-82, 2006.

DE MEER K, GULMANS VA, VAN DER LAAG J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 159, p.748-54, 1999.

DE MEER K, JENESON JA, GULMANS VA, VAN DER LAAG J, BERGER R. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, v. 50, p.980-3, 1995.

DECARD/RJ. Departamento de Ergometria, Reabilitação Cardíaca e Cardiologia Desportiva da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ).

DI SANT'AGNESE PA, DARLING RC, PERERA GA. Abnormal eletrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, v.12, p.549-63, 1953.

DORLÖCHTER L, ROKSUND O, HELGHEIM V, ROSENDAHL, FLUGE G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, v.1, p.131-6, 2002.

DWYER TJ, ALISON JA, PHYSIO D, MCKEOUGH ZJ, DAVISKAS E. Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. *Chest*, v.

139, 2011.

ELSTON C, FAIRHURST M, SCOTT S, BRIDGES N, SHOTLIFF K, GYI K. Presence of diabetic complications in an adult cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol*, v.396, 2007.

FARBER, S. Pancreatic function and disease in early life: pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Path*, v. 37, p.231-50, 1944.

GAENSLER EA, SMITH AA. Attachment for automated for single breath diffusing capacity measurement. *Chest*, v.63, p.136-45, 1973.

GELLER DE. Aerosol Antibiotic in Cystic fibrosis. *Respir Care*, v.54, p.658-70, 2009.

GIBBONS WJ, FRUCHTER N, SLOAN S, LEVY RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil*, v.21, p.87-93, 2001.

GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* p.545-9, 1959.

GOLDMAN HI, BECKLAKE MR. Respiratory function tests: normal values at medium altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc*, v.79, p. 457-67, 1959.

GORE AP, KWON SH, STENBIT AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J Osteoporos*, v. 16, 926045, 2011.

GREY B, AMES R.W, MATTHEWS R.D, AND REID I.R , Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, vol. 48, no. 6, p. 589-593, 1993.

GUYATT GH, THOMPSON PJ, BERMAN LB, SULLIVAN MJ, TOWNSEND M, JONES NL, PUQSLEY SO. How should we measure function in patients with chronic

heart and lung disease? *J Chronic Dis*, v. 38, p.517-24, 1985.

HALL W. B, A. A. SPARKS, AND R. M. ARIS, Vitamin d deficiency in cystic fibrosis, *International Journal of Endocrinology*, v. 218691, p.9, 2010.

HARBIN D.S, A. LEBLANC, G. MARSHALL, AND D. K. SEILHEIMER, Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *American Journal of Physiology*, v.281, p. E1022–E1028, 2001.

HAVERMANS T, COLPAERT K, DUPONT LJ. Quality of life in patients with Cystic Fibrosis: association with anxiety and depression. *J Cyst Fibros*, v.7, p.581-4, 2008.

HERRMANN U, DOCKTER G, LAMMERT F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v.24, p.585-92, 2010.

HOUWEN RH, VAN DER DOEF HP, SERMET I. ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 50, p.38-42, 2010.

HUSSEY J, GORMLEY J, LEEN G, GREALLY P. Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* v.1, p.116–121, 2002.

IONESCU AA, NIXON LS, EVANS WD, STONE MD, LEWIS-JENKINS V, CHATHAM K, SHALE DJ. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, v.162, p.789–94, 2000.

IONESCU AA, NIXON LS, LUZIO S, LEWIS-JENKINS V, EVANS WD, STONE MD, OWENS DR, ROUTLEDGE PA, SHALE DJ. Pulmonary function, body composition, and protein metabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, v.165, p.495–500, 2001.

KALIVIANAKIS M, MINICH DM, BIJLEVELD C, VAN AALDEREM WM, STELLAARD F, LASEUR M, VONK RJ, VERKADE HJ. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr*, v.69, p.127–34, 1999.

KASTNER-COLE D, PALMER CN, OGSTON SA, MEHTA A, MUKHOPADHYAY S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr*, v.147, p.402-4, 2005.

KEREM E, CONWAY S, ELBORN S, HEIJERMAN H. Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J CystFibr*, v.4, p.7-26, 2005.

KYLE UG, GENTON L, KARSEGARD L, SLOSMAN DO, PICHARD C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition*, v. 17, p.248-53, 2001.

LANNEFORS L, BUTTON BM, MCILWAINE M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med*, v. 97, p. 44:8-25, 2004.

LEMOS ACM, MATOS E, FRANCO R, SANTANA P, SANTANA MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. *J Bras Pneumol*, v.30, p. 9-13, 2004.

LIMA NA, LOPES AJ, JANSEN U, CAPONE D, JANSEN JM. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos, funcionais e tomográficos. *Pulmão RJ*, v.13(2), 2004.

MACKIE AD, THORNTON SJ, EDENBOROUGH FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*, v. 20, p.425-36, 2003.

MATHUR RS, REVILLI SM, VARA DD, WALTON R, MORGAN MD. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, v.; 50, p.829-33, 1995.

MATHUR S, ENG JJ, MACINTYRE DL. Reliability of surface EMG during sustained contractions of the quadriceps. *J Electromyogr Kinesiol* 15, 102-10, 2005.

McARDLE, W. D; KATCH, F. I; KATCH, V. L. *Nutrição para o desporto e o exercício*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MILLER MR, HANKINSON J, BRUSASCO V, BURGOS F, CASABURI R, COATES A, CRAPO R, ENRIGHT P, VAN DER GRINTEN CP, GUSTAFSSON P, JENSEN R, JOHNSON DC, MACINTYRE N, MCKAY R, NAVAJAS D, PEDERSEN OF, PELLEGRINO R, VIEGI G, WANGER J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, v.26, p. 319-338, 2005.

MIR TA, ASHRAF M, AHMED K, CHOWDHARY J, REHANA B, AHMED J. Clinical profile, diagnostic delay, and genetic make-up of cystic fibrosis in Kashmir, India. *Lung India*, v.28, p.97-100, 2011.

MORGAN WJ, BUTLER SM, JOHNSON CA, COLIN AA, FITZSIMMONS SC, GELLER DE, KONSTAN MW, LIGHT MJ, RABIN HR, REGELMANN WE, SCHIDLOW DV, STOKES DC, WOHL ME, KAPLOWITZ H, WYATT MM, STRYKER S. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol*, v.28, p.231-41, 1999.

MOYER K, BALISTRERI W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*, v.25, p.272-8, 2009.

NEDER JA, ANDREONI S, LERARIO MC, NERY LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*, v.32, p.719-27, 1999.

NEDER JA, NERY LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Bras Pneumol*, v. 28(3), 2002.

ORENSTEIN DM, HIGGINS LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, v. 11, p.519-23, 2005.

ORENSTEIN DM. Exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, v. 25, p. 223-5, 1998.

PACCOU J, ZEBOULON N, COMBESCURE C, GOSSEC L, CORTET B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*, v.86, p.1-7, 2010.

PEREIRA CAC, MOREIRA MA. Pletismografia - resistência das vias aéreas. *J Bras Pneumol*, v.28 (3), 2002.

PEREIRA CAC, SATO T, RODRIGUES SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*, v. 33, p.397-406, 2007.

PEREIRA CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol*, v.28 (3), 2002.

PERPATI G, NANAS S, POULIOU E, DIONYSSOPOULOU V, STEFANATOU E, ARMENIAKOU E, PAPAMICHALOPOULOS A, ROUSSOS CH. Resting respiratory variables and exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*, v. 104, p.1444-9, 2010.

PETER KONRAD. ABC of EMG – A Practical Introduction to Kinesiological Electromyography, v. 1, 2005.

PINET C, SCILLIA P, CASSART M, LAMOTTE M, KNOOP C, MÉLOT C, ESTENNE M. Preferential reduction of quadriceps over respiratory muscle strength and bulk after lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax*, v.59, p.783–789, 2004.

PRASAD R, SHARMA H, KAUR G. Molecular basis of cystic fibrosis disease: an Indian perspective. *Indian J Clin Biochem*, v.25, p.335-41, 2010.

RETSCH-BOGART GZ, QUITTNER AL, GIBSON RL, OERMANN CM, MCCOY KS, MONTGOMERY AB, COOPER PJ Efficacy and Safety of Inhaled Aztreonam Lysine for Airway Pseudomonas in Cystic Fibrosis. *Chest*, v. 135, p.1223-32, 2009.

RIBEIRO AF, RIBEIRO JD, RIBEIRO MAGO. Fibrose cística. In: LOPES, A.C. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Roca. 5366 p. Cap. 224, p. 2586-2600, 2006.

RIBEIRO JD, RIBEIRO MA, RIBEIRO AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr*, v.78, p.171-86, 2002.

RIORDAN JR, ROMMENS JM, KEREM B, ALON N, ROZMAHEL R, GRZELCZAK Z, ZIELENSKI J, LOK S, PLAUSIC N, CHOU JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, v. 8, p.1066-73, 1989.

ROBERTSON J, MACDONALDK. Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis. *British Journal of Nursing*, vol. 19, no. 10, pp. 636–639, 2010.

RODRIGUES MN, SILVA SC, MONTEIRO WD, FARINATTI PTV. Estimativa da gordura corporal através de equipamentos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. *Rev Bras Med Esporte* v.7(4), 2001.

ROSENSTEIN BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*, v.19 p.423-41, 1998.

ROZOV T, CUNHA MT, NASCIMENTO O, QUITTNER AL, JARDIM JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr*, v. 82, p.151-6, 2006.

SALVATORE D, BUZZETTI R, BALDO E. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation and miscellaneous. *J Cyst Fibros*, v.10, p.71-85, 2011.

SEXAUER WP, CHENG HO-KAN, FIEL SB. Utility of the breathing reserve index at the anaerobic threshold in determining ventilatory-limited exercise in adult cystic fibrosis patients. *Chest*, v.124, p.1469-75, 2003.

SHARMA R, FLOREA VG, BOLGER AP, DOEHNER W, FLOREA ND, COATES AJ, HODSON ME, ANKER SD, HENEIN MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, v. 56, p.746–50, 2001.

SHOFF S, AHN HY, DAVIS L, LAI H, Winconsin Neonatal Screening Group. Temporal associations among energy intake, plasma linoleic acid, and growth improvement in response to treatment initiation after diagnosis in cystic fibrosis. *Pediatrics*, v.117, p.391–400, 2006.

SILVA FB, CARNEIRO AKJ, STORNI JG, CARVALHO NAA, DAMACENO N, MURAMATU LH, BARROSO R. Comparação das variáveis fisiológicas e análise de preferência entre testes de tolerância em portadores de fibrose cística. *Medicina de Reabilitação*, v.29, p. 45-51, 2010.

SILVA SR D, GONÇALVES M. Muscular fatigue analyses by electromyographic signal amplitude. *R. bras. Ci e Mov*, v. 11, p. 15-20, 2003.

SIMMONDS NJ, MACNEILL SJ, CULLINAN P, HODSON ME. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. *Eur Respir J*, v.36, p.1277-83, 2010.

SINAASAPPEL M, STERN M, LITTLEWOOD J, WOLFE S, STEINKAMP G, HEIJERMAN HG. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a european consensus. *J Cyst Fibros*, v.1, p.51-75, 2002.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar (2002). *J Bras Pneumol* 28, 1-238.

SPENCE C. Cystic fibrosis-related diabetes: practice challenges. *Paediatr Nurs*, v.17, p.23-6, 2005.

STALLINGS VA, STARK LJ, ROBINSON KA, FERANCHAK AP, QUINTON H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*, v.108, p. 832-9, 2008.

TABLAN OC, MARTONE WJ, DOERSHUK CF, STERN RC, THOMASSEN MJ, KLINGER JD. Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes *Chest*, v.91, p.527-532, 1987.

TEOH OH, TRACHSEL D, MEI-ZAHAV M, SELVADURAI H. Exercise testing in children with lung diseases. *Paediatr Respir Rev*, v. 10, p.99-104, 2009.

THE WHOQOL GROUP. *The World Health Organization Quality of Life assessment* (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.*, 41 (10), 1995, 1403-9.

TROOSTERS T, LANGER D, VRIJSEN B, SEDERS J, WOUTERS K, JANSSENS W, GOSELINK R, DECRAMER M, DUPONT L. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* v. 33, p. 99–106, 2009.

VALLIER JM, GRUET M, MELY L, PENSINI M, BRISSWALTER J. Neuromuscular fatigue after maximal exercise in patients with cystic fibrosis. *Journal of Electromyography and Kinesiology* v.21, p.242–248, 2011.

VAN DER DOEF HP, KOKKE FT, VAN DER ENT CK, HOUWEN RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction

syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*, v.13, p.265-70, 2011.

WAUGH N, ROYLE P, CRAIGIE I, HO V, PANDIT L, EWINGS P, ADLER A, HELMS P, SHELDON C. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*, v.16, p. iii-iv,1-179, 2012.

WILLIAMS JE, WELLS J CK, BENDEN C, JAFFE A, SURI R, WILSON CM, FEWTRELL MS. Body composition assessed by the 4-component model and association with lung function in 6–12-y-old children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*, v. 92, p.1332–43, 2010.

YANKASKAS JR, MARSHALL BC, SUFIAN B, SIMON RH, RODMAN D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest*, v. 125, p. 139, 2004.

ZANCHET RC, CHAGAS AMA, MELO JS, WATANABE PY, BARBOSA AS, FEIJÓ G. Influence of the technique of re-educating thoracic and abdominal muscles on respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*, v.32, p.123-9, 2006.

ZIEGLER B, ROVEDDER PME, DALCIN PTR, MENA-BARRETO SS. Padrões ventilatórios na espirometria em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*, v. 35, p.854-859, 2009.

ZIEGLER B, ROVERDDER PME, LUKRAFKA JL, OLIVEIRA CL, MENA-BARRETO SS, Dalcin PTR. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*, v. 33, p. 263-269, 2007.

Anexo 1- Manuscrito

Pulmonary disease severity and peripheral muscle function as limiting factors for exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis

Running Head: “Exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis”

**Vanessa J.R. Moço¹; Agnaldo J. Lopes^{1,3}; Patrícia S. Vigário¹; Vivian P. Almeida¹;
Renato F. Dias¹; Sara L.S. Menezes^{1,2}; Fernando S. Guimarães^{1,2}**

1 – Mestrado em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro, Brasil; 2 – Curso de Fisioterapia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; 3 - Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Corresponding author: Fernando Guimarães

Email: fguimaraes_pg@yahoo.com.br

Mestrado em Ciências da Reabilitação. Praça das Nações, 34 – Bonsucesso – Rio de Janeiro – CEP: 21041-021. Phone/fax: +55 21 3882-9962.

Statement of conflicts of interest and source of funding: None declared.

ABSTRACT

Although there is some evidence that the progression of lung disease associated with protein malnutrition and metabolic impairments contribute to muscle mass atrophy and dysfunction, the causes of exercise limitation in CF patients are still poorly understood. Therefore, the primary aim of this study was to characterize the functional aspects of CF adult patients. Secondly we aimed to evaluate the association between pulmonary function, nutritional status and functional capacity variables. In a cross-sectional study, twenty-one adult CF patients underwent spirometry, whole-body plethysmography, carbon dioxide diffusion capacity, bioelectrical impedance analysis, cardiopulmonary exercise testing (CPET), six-minute walk test (6MWT) and quadriceps maximal isometric contraction and endurance. According to data distribution (Shapiro-Wilk test), statistical analysis used Student's t-test or Mann-Whitney test for comparisons, and Pearson's test for correlations. The significance level was set at 5%. The patients presented with reduced peak VO_2 , distance in the 6MWT (6MWD), fat-free mass, peripheral and respiratory muscle strength, and quadriceps endurance. Only the five patients classified as severe ($\text{FEV}_1 < 40\%$) were ventilatory limited in the CPET. There were associations between pulmonary function variables and the results of exercise tests (CPET and 6MWD), as well as between static hyperinflation and CPET variables, and peripheral muscle function (force and endurance) and 6MWD. We conclude that CF adult patients have a reduction in exercise tolerance and in peripheral muscle strength and endurance. Although pulmonary function influences the exercise capacity, skeletal muscle performance is the most important limiting factor for maximal exercise in adult CF patients with mild-to-moderate pulmonary disease.

Keywords (MeSH): exercise test; exercise tolerance; cystic fibrosis; respiratory function tests; muscle fatigue.

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary, autosomal recessive multisystem disease characterized by chronic obstructive pulmonary disease, pancreatic insufficiency, malnutrition and high levels of electrolytes in sweat (Cohen et al., 2011). It is caused by mutation located on the long arm of chromosome 7 (Riordan et al., 1989) and has a prevalence of 1 in every 2500 live births (Yankaskas et al., 2004).

For more than 40 years, CF was fatal in infancy, and although it remains incurable, the great scientific advances have resulted in increased average survival from 16 to 35 years in 2004 (Yankaskas et al., 2004). In 2008, the United Kingdom and the United States estimated the average survival of these individuals in 38.8 and 37.4 years, respectively. It is estimated that newborns with CF in the twenty-first century will survive over 50 years of age (Simmonds, 2010).

The ventilatory defect in CF is essentially obstructive. Only in the final phase a restrictive component arises due to pulmonary fibrosis, which leads to reduced lung volumes. Changes in pulmonary function are demonstrated by decreased expiratory flows and air trapping, as evidenced by a decrease in forced expiratory volume in one second (FEV_1), decreased FEV_1 -forced vital capacity ratio (FEV_1/FVC) and increased residual volume-total lung capacity ratio (RV/TLC) (Andrade et al., 2001). There is some evidence that the progression of lung disease associated with protein malnutrition and metabolic impairments contribute to muscle mass atrophy and dysfunction, decreasing the exercise capacity (Troosters et al., 2009). Particularly the weakness and atrophy of the quadriceps muscle (Hussey et al., 2002) contributes to exercise limitation that is an important feature of disease progression (Orenstein e Higgins, 2005). Other factors related to decreased muscle strength and exercise limitation are pulmonary and systemic inflammation, number of exacerbations, oxidative stress, nutritional imbalance, electrolyte disturbances and

inactivity (Troosters et al., 2009). Although the respiratory impairments contribute to the reduction in exercise capacity, is not always possible to predict exercise tolerance by measuring the pulmonary function (Bradley et al., 2010).

At the same time, malnutrition and growth retardation are commonly observed among these patients due to several factors, including poor absorption (Kalivianakis et al., 1999), increased energy expenditure (Dorlöchter et al., 2002) and progression of lung disease (Ionescu et al., 2000). Moreover, recurrent episodes of pulmonary infection can result in increased metabolic rate and difficult the feeding, due to dyspnoea (Sharma et al., 2001). Such events contribute for the loss of fat mass and fat-free mass (Ionescu et al., 2001). The loss of body mass, as well as lung function, is predictor of mortality (Sharma et al., 2001). Thus, the functional assessment of patients helps to understand the impact of disease on exercise capacity. This information is an important tool in assessing response to treatment, prognosis and clinical outcome. Also, the causes of exercise limitation in CF patients are poor understood, since few studies have evaluated the association between pulmonary function, nutritional status and functional capacity of these subjects.

Therefore, the primary aim of this study was to characterize the functional aspects of CF adult patients. Secondarily, we aimed to evaluate the association between pulmonary function, nutritional status and functional capacity variables.

METHODS

Patients

This is a cross-sectional study, including a convenience sample of subjects recruited from the Policlínica Piquet Carneiro – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Adult patients (aged 18 years or older) were included if they had clinical and laboratorial diagnosis of CF (sweat test and/or deoxyribonucleic acid - DNA

mutation analysis). Exclusion criteria were: history of disease exacerbation within the last four weeks preceding the study or inability to perform the pulmonary function and exercise tests. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brazil under protocol number 015/11, and all participants signed an informed consent.

Measurements

The pulmonary function and six-minute walk distance tests (6MWT) were performed at the Pedro Ernesto University Hospital - Pulmonary Function Laboratory (HUPE/UERJ). The pulmonary function screening was performed in accordance to the recommendations of the American Thoracic Society (1995) and the Brazilian Thoracic Society (2002). The following exams were performed: spirometry, body plethysmography, maximal respiratory pressures and diffusing capacity for carbon monoxide (DLco), using the *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA). We adopted the Brazilian reference equations described by Pereira et al., 2007 (spirometry), Neder et al., 1999 (static pulmonary volumes and diffusion), Neder et al 1999 (maximal respiratory pressures). The pulmonary disease severity was classified as mild ($FEV_1 > 60\%$ pred), moderate (FEV_1 40-60% pred) or severe ($FEV_1 < 40\%$ pred). The 6MWT was performed twice, with a 30-minute interval, and in accordance with the recommendations of the American Thoracic Society (2002). The reference equations of Gibbons (2001) were used for the 6MWT analysis.

The assessment of peripheral muscle function and body composition were performed at the Laboratório de Análise do Movimento Humano (UNISUAM).

The peripheral muscle function was assessed by isometric dynamometry (model DINTRO, EMG System do Brasil LTDA, SP, Brazil) and an endurance test using surface

electromyography (model EMG 810C, EMG System do Brasil LTDA, SP, Brazil). During the tests, the patients were seated, with the arms folded over the chest and the seat adjusted to allow 90 degrees of flexion of the hip joint. The knees were at 90 degrees, and the dynamometer was positioned orthogonally to the longitudinal axis of the tibia, fixed to the ankle joint. EMG surface electrodes were placed on the quadriceps (vastus medialis), according to the SENIAM recommendations (Hermens et al., 2000). The patient underwent three maximal voluntary isometric contractions (MVIC) at intervals of one minute between them, and the highest value was chosen. The muscle endurance test consisted of a sustained 60-second contraction using 30% of the MVIC obtained in the strength test. The median frequency and root mean square slopes (MDF and RMS, respectively) corresponding to the EMG signal during isometric contraction over time were used to analyse the quadriceps fatigability (Mathur et al., 2005).

A control group of 21 healthy volunteers (11 male) also performed the MVIC and quadriceps fatigability test, using the same protocol as CF patients. This group had the following anthropometric characteristics: age = 25.7 ± 4.5 years, weight = 72.9 ± 11.6 kg, height = 170 ± 0.07 cm and BMI = 25.4 ± 3.7 kg/m². Only weight and BMI were statistically different between healthy volunteers and CF patients ($p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively).

Body composition analysis was performed using a bioelectrical impedance analyser (BIA 310e, Biodynamics, Seattle, Washington, USA). The test current was set at 800 mA and 50 kHz, which were well below the Association for Advancement of Medical Instrumentation's standard for "Safe Current Limits". The tetrapolar resistance and reactance measurements were collected in a standardized manner. Resistance and reactance provided by the analyser were used to estimate the fat-free mass (kg). We used the reference equations of Kyle et al (2001) to estimate the fat and fat-free mass percentages.

The cardiopulmonary exercise testing was performed at the Laboratório de Ergoespirometria e Cineantropometria da Escola de Educação Física de Desportos (UFRJ). The incremental tests were done using a treadmill (Imbrasport, ATL ®, Porto Alegre, Brazil), with an average room temperature of 22 °C and relative humidity of 60%. The load incremental rate was defined by the operator, according to disease severity and likely fitness, aiming at a test duration of approximately 10 min. Ventilation and the fractions of expired CO₂ and O₂ were recorded using a flow meter and a gas analyser VO2000 (Graphics Medical, St. Paul, MN, USA). The perceived intensity of exertion (Borg 1982) and the arterial blood pressure ((Narcosul 1400-C mercury sphygmomanometer, Porto Alegre, Brazil) were recorded.

The following parameters were measured breath by breath and considered at peak exercise: oxygen consumption (peak VO₂, ml/kg.min; STPD), carbon dioxide production (peak VCO₂; ml/kg.min; STPD), minute ventilation at peak exercise (peak VE; l/min; STPD), breathing reserve (BR; difference between maximal voluntary ventilation and peak VE), fraction of expired O₂ and CO₂ at peak exercise (FeO₂ and FeCO₂, respectively), oxygen pulse (VO₂/HR; ml/bpm) and respiratory exchange ratio (RER = VCO₂/VO₂). We adopted the Brazilian reference equations described by Neder (1999) for VO₂ (ml/min), VE (L/min) and VO₂/FC (oxygen pulse – PuO₂). The patients were considered ventilatory limited if they had BR < 20% and/or < 11 L/min (Wasserman et al., 2005).

The test was considered maximal when one or more of the following parameters were obtained: perceived exertion by the Borg scale > 18, a plateau in the oxygen uptake vs. time curve (VO₂max), R ≥ 1.1 and/or maximum heart rate. Criteria for test interruption were: angina pectoris, systemic blood pressure > 220mmHg, diastolic blood pressure > 115 mmHg, dizziness, electrocardiographic arrhythmias or physical manifestations of extreme fatigue (*American College of Sports Medicine*, 2009).

Data Analysis

Data are presented as mean and standard deviation or frequencies (percentages). Because the variables had a normal distribution (Shapiro-Wilk test), Pearson's test was used for correlations. Comparisons were made using t-test or Mann-Whitney test. The analyses were performed using the software SigmaStat 3.5 (Systat Software, San Jose, CA, USA). Statistical significance was considered for $P < 0.05$.

RESULTS

The patients were assessed between September 2011 and August 2012. Of the 48 patients initially eligible for evaluation, 21 completed the study (Figure 1). Anthropometric data and pulmonary function of CF patients are shown in Table 1. The functional capacity data are presented in Table 2. Correlations between pulmonary function and functional capacity variables are shown in Table 3.

There were associations between body composition and the functional variables: FMM and BR ($r = 0.505$; $p = 0.02$), FFM and VE/VCO_2 ($r = -0.460$; $p = 0.04$), FFM and VO_2/FC ($r = 0.456$; $p = 0.04$), FFM and FeO_2 ($r = 0.481$; $p = 0.03$), FFM and the distance in the 6MWT (6MWD) ($r = 0.436$; $p = 0.05$), FFM and peripheral muscle strength ($r = 0.588$; $p = 0.005$), BMI and VE/VO_2 ($r = -0.439$; $p = 0.05$), BMI and VE/VCO_2 ($r = -0.490$; $p = 0.02$), BMI and VO_2/FC ($r = 0.449$; $p = 0.04$), BMI and $FeCO_2$ ($r = 0.522$; $p = 0.02$), BMI and FFM ($r = 0.454$; $p = 0.04$).

There were also associations between the following variables: MDF and BR ($r = 0.494$; $p = 0.03$), MDF and 6MWD ($r = 0.541$; $p = 0.01$), 6MWD and VCO_2 ($r = 0.492$; $p = 0.03$), 6MWD and BR ($r = 0.523$; $p = 0.02$), 6MWD and HRR ($r = -0.563$; $p = 0.008$).

DISCUSSION

As in these aforementioned studies, we found reduced quadriceps strength when comparing CF patients to healthy controls. Our subjects presented isometric quadriceps strength 67% of that of the controls. This result is very similar to that from (Elkin et al 2000), who found 66% in a sample of CF adult patients using the same method. In this study, using dual energy X-ray absorptiometry, the authors concluded that the reduction in muscle strength was due to the reduced muscle mass, and not to a lower force-generating muscle capacity. Although we did not measure the muscle mass, our patients presented with low FFM and BMI, in which nearly half of the participants were malnourished (BMI < 19 kg/m²) (Yankaskas et al., 2004). Furthermore, the positive association between FFM and muscle strength observed in our study seems to corroborate with the results of Elkin et al. (2000). Conversely, since the fatigue tolerance does not depend on muscle mass, there was no association between muscle fatigability and the nutritional status variables in our study.

Although only five patients (24%) were ventilatory limited during the cardiopulmonary exercise testing, we found associations between pulmonary function variables, peak VO₂ and TC6D. All ventilatory limited patients had severe pulmonary disease, with a worse pulmonary function (FEV₁ = 36%) than the other 16 patients (FEV₁ = 66%). This result is in accordance with the study of Moorcroft et al. (2005), who demonstrated that ventilation is the major factor limiting exercise in CF patients with severe pulmonary disease, whereas non-pulmonary factors predominate in limiting patients with mild-to-moderate disease.

Our results confirm that the pulmonary impairment is relevant for exercise performance, but CF patients can be limited by other important causes, such as the peripheral muscle dysfunction. Different from Trooster et al. (2009) and de Meer et al. (1999), we did not find association between peripheral muscle strength, peak VO₂ and TC6D. Conversely, we

found a positive correlation between functional capacity (TC6D) and MDF, suggesting that impaired muscle endurance can be an important cause of exercise intolerance in CF. This result is consistent with that found by Moser et al. (2000), which postulated that a muscle-related abnormality in oxygen metabolism is likely to be the peripheral responsible for the exercise limitation in CF. The impairment in oxidative metabolism may be due to the reduced efficiency of mitochondria arising from systemic inflammation and oxidative damage in these patients (Shapiro, 1989; Wells et al., 2011).

Moreover, we also found associations between FFM and BR, FFM and VE/VCO₂, BMI and VE/VCO₂, respiratory muscle strength and TC6D, and MDF and BR, suggesting that the muscle dysfunction can affect the respiratory muscles and play a role in the ventilatory performance during exercise in CF patients. Although Enright et al. (2007) and Trooster et al. (2009) found normal respiratory muscle strength in CF patients, our results are in agreement with those from Mier et al. (1990), Ionescu et al. (1998) and Leroy et al. (2011), who also observed reduced maximal inspiratory and expiratory pressures. These conflicting results among the different studies may be justified by the subjects' characteristics (as age, hyperinflation degree and nutritional status) and methodological issues (as sample size and maximal respiratory measurement techniques). While the respiratory muscle strength in CF might be a matter of controversy and depends on several factors, there is some evidence about the impact of respiratory muscle endurance on functional capacity. In this way, Leroy et al. (2011) found an association between the degree of exertional dyspnoea and the inspiratory muscle endurance, and de Jong et al. (2001) and Enright et al. (2004) found an increase in inspiratory-muscle endurance and in exercise capacity in CF patients who underwent an inspiratory muscle training (IMT) program. As exercise tolerance can be influenced by the respiratory muscle endurance,

these findings suggest that the main respiratory muscle dysfunction may be related to its oxidative capacity, as observed in the peripheral muscles.

According to Pianosi et al. (2005), young children with CF do not present a significant reduction in peak VO_2 , whilst older children and adults tend to present reduced values, especially when FEV_1 is lower than 80%. With the disease progression, the worsening in pulmonary and muscles function cause an imbalance between the ventilatory mechanical load and the respiratory muscles's capacity, contributing to a progressively reduced exercise tolerance. This is why FEV_1 and peak VO_2 (Yankaskas et al., 1998), and BR (Kelan et al., 2002) are considered important prognostic markers, being used for the selection of lung transplant CF candidates. Even with respect to the influence of pulmonary function in exercise capacity, we also found associations between pulmonary hyperinflation (RV/TLC) and cardiopulmonary exercise testing variables (peak VO_2 , VCO_2 , VE, PuO_2 , HRR and BR). These results are similar to those reported by Werkman et al. (2011) and Sovtic et al. (2012), when evaluating children and adolescents with CF. Since dynamic hyperinflation can influence the exercise capacity of CF patients (Wilkens et al., 2010), it is likely that the more hyperinflated patients at rest had a higher ventilatory workload and, thus, oxygen consumption during the incremental exercise affecting their performance.

Therefore, regarding the pulmonary function and nutritional status (which affects muscles' performance), our results are in agreement to these from Klijn et al. (2003), who also found associations between peak VO_2 , pulmonary function and FFM in a sample of 65 children with CF.

As we did not assess the level of physical activity, we couldn't use it as a covariate in our study. Thus, is impossible to determine in which extent the functional abnormalities were influenced by the level of daily physical activity in our sample. Our little sample size is also a limitation, since it prevents a multivariate analysis. From the 46 initially enrolled

patients, only 21 completed the study protocol. Maybe because our protocol had three assessment days and many patients lived distant from the reference centre, a lot of patients abandoned or refused to participate in the study. In spite of these limitations, our study was the first to demonstrate a reduction in peripheral muscle endurance, which was associated to the functional capacity of CF patients. As a whole, our results strongly suggest that, pulmonary function is an important contributing factor, but the peripheral muscle dysfunction can be the foremost cause of exercise intolerance for mild-to-moderate CF patients. Strategies to reduce the respiratory mechanical load, as airway clearance techniques, and to improve peripheral muscle performance should be addressed in pulmonary rehabilitation programs for CF patients.

We conclude that CF adult patients have a reduction in exercise tolerance and in peripheral muscles strength and endurance. Although pulmonary function influences the exercise capacity, skeletal muscles performance is the most important limiting factor for maximal exercise in adult CF patients with mild-to-moderate pulmonary disease.

REFERENCES

American College of Sports Medicine (2009). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Andrade LF, Fonseca DLO, Silva FAA, Mena-Barreto SSM (2001). Evolutionary assessment of spirometry in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 27, 3.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 111-7.

Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion (1982). *Med Sci Sports Exerc* 14, 377-81.

Bradley JM, Kent L, O'Neill B, Nevill A, Boyle L, Elborn JS (2010). Cardiorespiratory measurements during field tests in CF: Use of an ambulatory monitoring system. *Pediatr Pulmonol* (In Press).

Cohen MA, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Morcillo AM (2011). Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol* 37, 184-192.

de Jong W, van Aalderen WM, Kraan J, Koëter GH, van der Schans CP (2001). Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 95, 31-6.

de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J (1999). Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 748-54.

Dorlöchter L, Røksund O, Helgheim V, Rosendahl, Fluge G (2002). Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 1,131-6.

Elkin SL, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM (2000). Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci* 99, 309-14.

Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ (2004). Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 126, 405-11.

Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ (2007). The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 30, 384-90.

Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD (2001). Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 21, 87-93.

Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, Ballmann M, Posselt HG, Kriemler S (2006). Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 28, 734-9.

Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 10, 361-74.

Hussey J, Gormley J, Leen G, Grealley P (2002). Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 1, 116-121.

Ionescu AA, Chatham K, Davies CA, Nixon LS, Enright S, Shale DJ (1998). Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1271-6.

Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, Shale DJ (2000). Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 789-94.

Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, Owens DR, Routledge PA, Shale DJ (2001). Pulmonary function, body composition, and protein metabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 495-500.

Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld C, van Aalderen WM, Stellaard F, Laseur M, Vonk RJ, Verkade HJ (1999). Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 69, 127-34.

Kelan G. Tantisira, David M. Systrom, and Leo C. Ginns (2002). An Elevated Breathing Reserve Index at the Lactate Threshold Is a Predictor of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 1629-1633.

Klijn PHC, Van Der Net J, Kimpen JL, Helders PJM, Van Der Ent CK (2003).

Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest* 124, 2215–2219.

Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C (2001). Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 17, 248-53.

Leroy S, Perez T, Nevriere R, Aguilaniu B, Wallaert B (2011). Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros* 10, 159-65.

Mathur S, Eng JJ, MacIntyre DL (2005). Reliability of surface EMG during sustained contractions of the quadriceps. *J Electromyogr Kinesiol* 15, 102-10.

Mier A, Redington A, Brophy C, Hodson M, Green M (1990). Respiratory muscle function in cystic fibrosis. *Thorax* 45, 750-2.

Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK (2005). Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 25, 1050-6.

Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM (2000). Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 1823-1827.

Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE (1999). Reference values for lung function tests: I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 32, 703-17.

Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE (1999a). Reference values for lung function test. III. Carbon monoxide diffusing capacity. *Braz J med Biol Res* 32, 729-37.

Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ (1999b). Prediction of metabolic and cardio-pulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J* 4, 1304-1313.

Neder, JA, Andreoni S; Lerario MC, Nery LE (1999c). Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 32, 719-727.

Orenstein DM, Higgins LW (2005). Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 11, 519-23.

Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC (2007). New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 33,397-406

Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A (2005). Relationship between FEV₁ and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 40, 324-9.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245, 1066-73.

Shapiro BL (1989). Evidence for a mitochondrial lesion in cystic fibrosis. *Life Sci* 44, 1327-34.

Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coates AJ, Hodson ME, Anker SD, Henein MY (2001). Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 56, 746-50.

Simmonds NJ. Cystic Fibrosis in the 21st Century (2010). *Respiratory Medicine*; 24, 85-96.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar (2002). *J Bras Pneumol* 28, 1-238.

Sovtic AD, Minic PB, Kosutic JL, Markovic-Sovtic GP, Milan GB (2012). Static Hyperinflation Is Associated With Decreased Peak Exercise Performance in Children With Cystic Fibrosis. *Respir Care* (In Press).

Standardization of Spirometry (1995). American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 1107-36.

Troosters T, Langer D, Vrijsen B, Seders J, Wouters K, Janssens W, Gosselink R, Decramer M, Dupont L (2009). Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 33, 99-106.

Vallier JM, Gruet M, Mely L, Pensini M, Brisswalter J (2011). Neuromuscular fatigue after maximal exercise in patients with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol* 21, 242-248.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2005

Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman JE, Rayner T, Elmi M, Selvadurai H, Dell SD, Noseworthy MD, Ratjen F, Tein I, Coates AL (2011). Skeletal muscle metabolism in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Res* 69, 40-45.

Werkman MS, Hulzebos HJ, Arets HG, van der Net J, Helders PJ, Takken T (2011). Is static hyperinflation a limiting factor during exercise in adolescents with cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 46, 119-24.

Wilkens H, Weingard B, Lo Mauro A, Schena E, Pedotti A, Sybrecht GW, Aliverti A (2010). Breathing pattern and chest wall volumes during exercise in patients with cystic fibrosis, pulmonary fibrosis and COPD before and after lung transplantation. *Thorax* 65, 808-14.

Yankaskas JR, Mallory GB Jr (1998). Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 113, 217-226.

Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D (2004). Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 125,1-39.

FIGURE LEGEND

Figure 1 - Flow chart showing the different stages of the recruitment process.

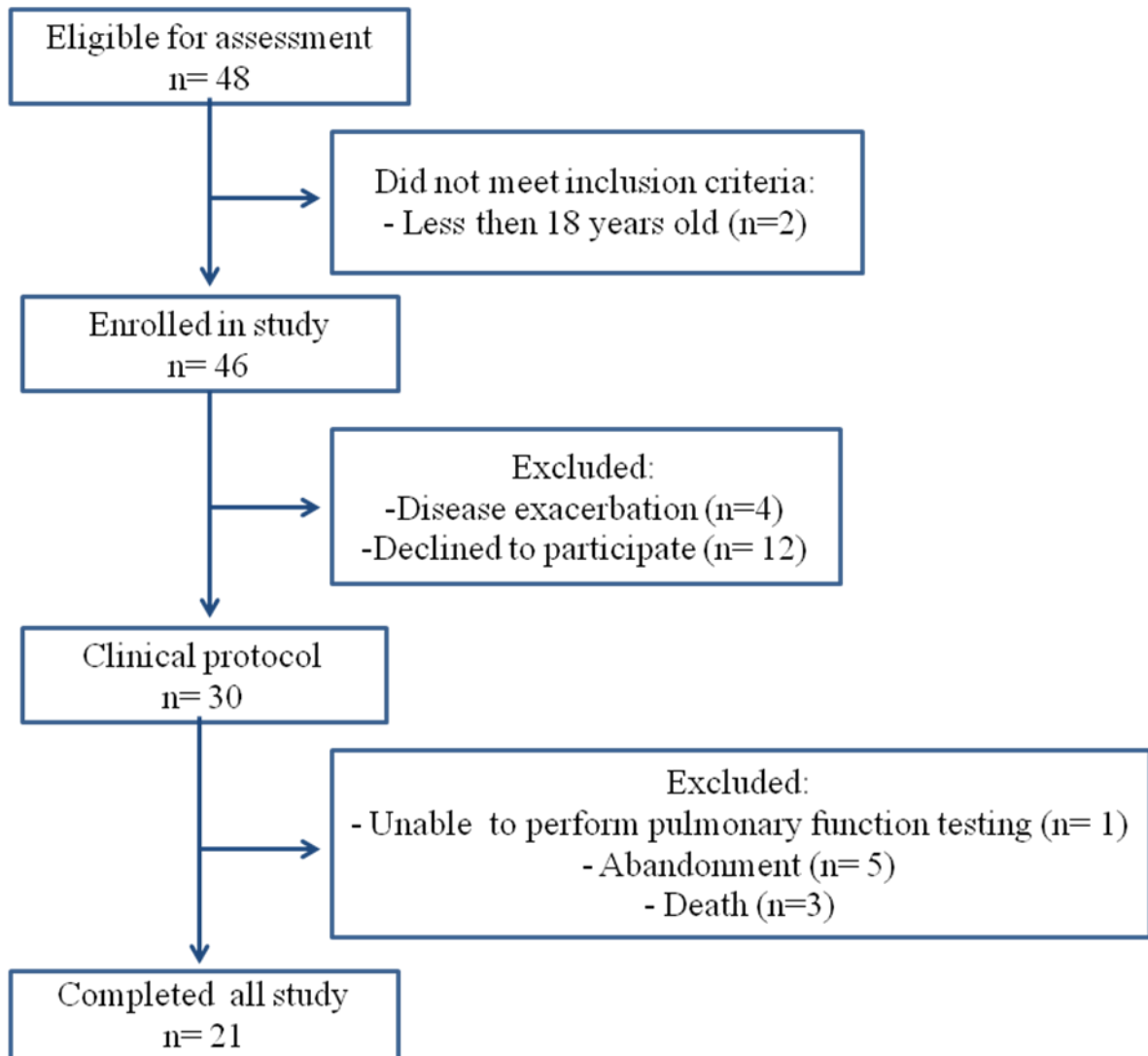


Table 1 – Anthropometric and pulmonary function data

Variables	Values
Demographic characteristics	
Sex (male)	12 (57)
Age (years)	25.5 (\pm 6)
Height (cm)	166 (\pm 0.1)
Weight (kg)	58.2 (\pm 14)
Colonization	
Non-colonised, n (%)	4 (19)
Pseudomonas Aeruginosa, n (%)	13 (62)
Burkholderia Cepacia, n (%)	4 (19)
Pulmonary function parameters	
FEV ₁ (% predicted)	57 (\pm 26)
FVC (% predicted)	75 (\pm 25)
FEV ₁ /FVC (%)	64 (\pm 15)
TLC (% predicted)	106.7 (\pm 23)
RV (% predicted)	195 (\pm 90)
RV/TLC (%)	176 (\pm 64)
Raw (cmH ₂ O/L/s)	2.5 (\pm 2.0)
DLco (% predicted)	76 (\pm 42)
MIP (% predicted)	62.6 (\pm 25.6)
MEP (% predicted)	69.5 (\pm 32.7)

Results expressed as mean (SD) or number (%). FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; Raw: airway resistance; DLco: carbon monoxide diffusing capacity; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure.

Table 2 - Functional capacity

Variables	Values
Body composition	
Free Fat Mass (kg)	43.2 (\pm 8.2)
Free Fat Mass (%)	75.8 (\pm 11.5)
BMI	21 (\pm 4.8)
BMI < 19 kg/m ² ,n (%)	10 (47)
Quadriceps fatigability	
RMS (CF)	0.533 (\pm 0.4)*
MDF (CF)	-0.260 (\pm 0.2)
RMS (N)	0.263 (\pm 0.4)
MDF (N)	-0.219 (\pm 0.4)
Cardiopulmonary exercise testing	
Peak VO ₂ (l/min)	1.8 (\pm 0.61)
Peak VO ₂ (% predicted)	78 (\pm 30)
RER max	0.94 (\pm 0.13)
O ₂ pulse max (ml/beats/min)	10.1 (\pm 3.0)
O ₂ pulse max (% predicted)	93 (\pm 26)
HRR (beats/min)	31 (\pm 21)
Breathing reserve (l/min)	34 (\pm 29)
MVV	77.0 (\pm 37.4)
MVV (% predicted)	51.9 (\pm 24)
Possible ventilatory limitation, n (%)	5 (24)
Other Functional Capacity Variables	
Quadriceps muscle strength (kg) (CF)	31.2 (\pm 13.8)**
Quadriceps muscle strength (kg) (N)	46.3 (\pm 14.1)
6MWD (m)	620.3 (\pm 84.4)
6MWD (% predicted)	80.8 (\pm 13.3)

Results expressed as mean (SD) or number (%). Peak VO₂ = peak oxygen uptake; RER = respiratory exchange ratio (VCO₂/VO₂) at peak exercise; PuO₂ = oxygen pulse (VO₂/heart rate) at peak exercise, HRR = heart rate reserve; MVV = maximum voluntary ventilation; VE/VCO₂ = minute ventilation – carbon dioxide output at peak exercise; RMS = angle of the linear regression line obtained with the values of root mean square electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle; MDF = angle of the linear regression line obtained with the values of median frequency electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle. CF (cystic fibrosis patients), N (normal healthy subjects), BMI (body mass index). **significantly different from N (P = 0.001); *significantly different from N (P = 0.03).

Table 3 - Pearson correlation coefficients between pulmonary function and functional capacity variables in patients with cystic fibrosis.

Variables	Peak VO ₂ (% pred)	VCO ₂ (L/min)	VE (% pred)	PuO ₂ (% pred)	BR (%)	HRR (bpm)	BMI (kg/m ²)	FFM (kg)	MVIC (kg)	RMS (angle)	MDF (angle)	6MWD (%)
FEV ₁ (%)	0,561**	0,608**	0,64**	0,435*	0,784***	-0,647**	0,101	0,2	0,167	-0,186	0,514*	0,534*
FVC (%)	0,519*	0,607**	0,636**	0,44*	0,662**	-0,602**	0,208	0,263	0,279	-0,0211	0,376	0,564**
FEV ₁ /FVC (%)	0,487	0,386	0,497*	0,402*	0,577**	-0,435**	-0,0578	0,0455	-0,0286	-0,263	0,471 *	0,263
TLC (%)	-0,22	0,0549	-0,053	-0,279	0,114	-0,04	-0,0667	0,233	0,229	0,211	0,0474	0,313
RV (%)	-0,577**	-0,338	-0,518*	-0,628**	-0,344	0,365	-0,206	0,0956	0,0459	0,218	-0,174	-0,128
RV/TLC (%)	-0,693***	-0,531*	-0,703***	-0,689***	-0,556**	0,55**	-0,239	-0,0654	-0,1	0,142	-0,314	-0,355
Rwa cmH ₂ O/L/s	-0,476*	-0,554**	-0,576**	-0,446*	-0,571**	0,582**	0,0188	-0,2	-0,227	0,218	-0,435*	-0,648**
DLco (%)	0,397	0,676***	0,462*	0,228	0,665***	-0,671***	0,226	0,529*	0,320	0,0105	0,454*	0,506*
MIP (%)	-0,306	0,226	-0,367	-0,534*	0,265	-0,109	-0,13	-0,0472	0,235	-0,0318	-0,0843	0,509*
MEP (%)	-0,39	0,154	-0,452*	-0,584**	0,18	-0,0206	0,0314	-0,137	0,13	-0,152	-0,191	0,459*

FEV₁ = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; Raw = airway resistance; DLco = carbon monoxide diffusing capacity; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; 6MWD = 6-min walking distance; Peak VO₂ = peak oxygen uptake; PuO₂ = oxygen pulse (VO₂/heart rate) at peak exercise; BMI = body mass index; RMS = angle of the linear regression line obtained with the values of root mean square electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle; MDF = angle of the linear regression line obtained with the values of median frequency electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle. * P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001.

Anexo 2- Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Sociedade Unificada de Ensino Augusto Motta
Centro Universitário Augusto Motta

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UNISUAM

Rio de Janeiro, 30 de Setembro de 2011.

Parecer 015/11 – CEP –UNISUAM

A (o) Sr (a). VANESSA JOAQUIM RIBEIRO MOÇO
Pesquisador Principal

Protocolo CEP no. 015/11

Título do Projeto: **FUNÇÃO PULMONAR E CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.**

Sr(a). Pesquisador (a),

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa da UNISUAM, em reunião realizada em 14/09/2011, avaliou o projeto "**FUNÇÃO PULMONAR E CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**", o qual foi considerado "**APROVADO**", conforme parecer cuja cópia encaminho em anexo.

Estamos encaminhando a documentação pertinente para o CONEP, com vistas a registro e arquivamento.

Atenciosamente,

Prof. Miriam Raquel Meira Mainenti
Coordenadora do Comitê de Ética em pesquisa
CEP - UNISUAM

Prof. Miriam Mainenti
Coordenadora CEP / UNISUAM
CREF: 012674-G/RJ

Anexo 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Resolução nº196, de 10 de outubro de 1996. Conselho Nacional de Saúde

Eu, _____ portador do RG: _____, estou sendo convidado a participar de um estudo denominado **“Função pulmonar e capacidade funcional de pacientes com fibrose cística”**, cujos objetivos e justificativos são: correlacionar as alterações dos testes de capacidade funcional com os resultados da função pulmonar, baseados na necessidade em evidenciar cientificamente possíveis repercussões físicas e funcionais na população estudada, tendo em vista estudos clínico na última década. Estes trabalhos recomendam a observação dessas variáveis no acompanhamento evolutivo desses pacientes, como importante processo norteador de decisões terapêuticas. Serei submetido à testes físicos para avaliar meu esforço, andando em corredor plano, em posição sentada farei força com minha perna e pedalando em bicicleta adaptada à aparelhos que verificarão a minha respiração, meus batimentos cardíacos e o tempo da atividade dependerá diretamente da minha disposição em executá-los, além de responder à perguntas durante as consultas e questionários à mim apresentados. Obtive esclarecimento que na realização desses testes acima referido terá a presença de um médico e um fisioterapeuta com todo material e acessório de emergência disponível. Fui alertado que posso esperar da pesquisa alguns benefícios, tais como: obtenção de novas informações sobre meu estado de saúde relacionado à capacidade física, e verificação do adequado andamento do meu tratamento clínico nos últimos meses. Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a minha realização. Assim, declaro estar ciente do risco de tonteira, desmaio, cansaço, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial e falta de ar. Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado e elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo. As informações a serem recebidas durante o estudo serão analisadas em conjunto com as informações obtidas de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Tais informações serão utilizadas pelos pesquisadores envolvidos no projeto para fins científicos e não será permitido o acesso a

terceiros, garantindo assim proteção contra qualquer tipo de discriminação. Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo ou penalização de qualquer natureza. Em qualquer etapa do estudo, poderei ter acesso ao profissional responsável (Vanessa Joaquim Ribeiro Moço) que pode ser encontrada nos telefones (21) 2201-8600 ou (21) 8584-3710. Se eu tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, posso entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9702, e-mail: comitedeeticaunisuam@unisuam.edu.br. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, ou seja, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Não terei despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à minha participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terei direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta-corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li. Compreendi os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

Anexo 4- Carta de Submissão do Manuscrito

De: IJRR <marincek.crt@ir-rs.si>

Para: Fernando Silva Guimarães <fguimaraes_pg@yahoo.com.br>

Enviadas: Sábado, 27 de Outubro de 2012 22:17

Assunto: IJRR Submission Confirmation for Pulmonary disease severity and peripheral muscle function as limiting factors for exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis

Oct 27, 2012

Dear Prof. Guimarães,

Your submission entitled "Pulmonary disease severity and peripheral muscle function as limiting factors for exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis" has been received by the journal editorial office.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

<http://ijrr.edmgr.com/>

Your username is:

Your password is:

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind Regards,

International Journal of Rehabilitation Research

Anexo 5- *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ)

Questionário de fibrose cística - Adolescentes e adultos (pacientes acima de 14 anos)

A compreensão do impacto que a sua doença e os seus tratamentos têm na sua vida diária pode ajudar a equipe profissional a acompanhar sua saúde e ajustar os seus tratamentos. Por isso, este questionário foi especificamente desenvolvido para pessoas portadoras de fibrose cística. Obrigado por completar o questionário.

Instruções: As questões a seguir se referem ao estado atual da sua saúde e como você a percebe. Essa informação vai permitir que a equipe de saúde entenda melhor como você se sente na sua vida diária.

Por favor, responda todas as questões. Não há respostas erradas ou certas. Se você está em dúvida quanto à resposta, escolha a que estiver mais próxima da sua situação.

SESSÃO I: DEMOGRAFIA

Por favor, complete as informações abaixo:

A) qual a data de seu nascimento?

____/____/____

B) qual o seu sexo?

() Feminino () Masculino

C) Durante as **últimas duas semanas** você esteve de férias, faltou à escola ou ao trabalho por razões **NÃO** relacionadas á sua saúde?

() Sim () Não

D) Qual o seu estado civil atual?

- | | |
|-------------------------------|-----------------|
| 1) Solteiro (a) / nunca casou | 2) Casado (a) |
| 3) Viúvo (a) | 4) Separado (a) |
| 5) 2º casamento | 6) Juntado (a) |

E) Qual a origem dos seus familiares?

- | | | | | |
|------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 1) Branca | 2) Negra | 3) Mulata | 4) Oriental | 5) Indígena |
| 6) Outra (qual?) _____ | 7) Prefere não responder | 8) Não sabe responder | | |

F) Qual foi o grau máximo de escolaridade que você completou?

- 1) Escola Fundamental (Primário e Ginásio) Incompleto
- 2) Escola Fundamental (Primário e Ginásio)
- 3) Escola Vocacional (Profissionalizante)

4) Curso Médio (colegial ou científico) Incompleto

5) Curso Médio (colegial ou científico) Completo

6) Faculdade / Curso Superior

7) Não frequentou a escola

G) Qual das seguintes opções descreve de melhor maneira o seu trabalho atual ou atividade escolar?

1) Vai á escola

2) Faz curso em casa

3) Procura Trabalho

4) Trabalha em período integral ou parcial (fora ou dentro de casa)

5) Faz serviços em casa - período integral

6) Não vai à escola ou trabalho por causa da saúde

7) Não trabalha por outras razões

SEÇÃO II. QUALIDADE DE VIDA

Por favor, assinale o quadrado, indicando a sua resposta.

Durante as **últimas duas semanas** em que nível você teve dificuldade para:

	Muita Dificuldade	Alguma dificuldade	Pouca dificuldade	Nenhuma dificuldade
1. Realizar atividades vigorosas como correr ou praticar esportes				
2. Andar tão depressa quanto os outros				
3. Carregar ou levantar coisas pesadas como livros, pacotes ou mochilas				
4. Subir um lance de escadas				
5. Subir tão depressa quanto os outros				

Por favor, assinale o quadrado, indicando sua resposta. Durante as **últimas duas semanas** indique quantas vezes:

	Sempre	Frequentemente	Às vezes	Nunca
6. Você se sentiu bem				
7. Você se sentiu preocupado (a)				
8. Você se sentiu inútil				

9. Você se sentiu cansado (a)				
10. Você se sentiu cheio (a) de energia				
11. Você se sentiu exausto (a)				
12. Você se sentiu triste				

Por favor, circule o número que indica a sua resposta. Escolha apenas uma resposta para cada questão.

Pensando sobre o seu estado de saúde **nas últimas duas semanas:**

13) Qual é a sua dificuldade para andar?

- 1) Você consegue andar por longo período sem se cansar.
- 2) Você consegue andar por longo período, mas se cansa.
- 3) Você não consegue andar por longo período porque se cansa rapidamente
- 4) Você evita de andar, sempre que é possível, porque é muito cansativo.

14) Como você se sente em relação á comida?

- 1) Só de pensar em comida, você se sente mal.
- 2) Você nunca gosta de comer.
- 3) Você às vezes gosta de comer.
- 4) Você sempre gosta de comer

15) Até que ponto os tratamentos que você faz tornam a sua vida diária difícil?

- 1) Nem um pouco
- 2) Um pouco
- 3) Moderadamente
- 4) Muito

16) Quanto tempo você gasta nos tratamentos diariamente?

- 1) Muito tempo
- 2) Algum tempo
- 3) Pouco tempo
- 4) Não muito tempo

17) O quanto é difícil para você realizar seus tratamentos, inclusive medicações, diariamente?

- 1) Não é difícil
- 2) Um pouco difícil
- 3) Moderadamente difícil
- 4) Muito difícil

18) O que você pensa da sua saúde no momento?

- 1) Excelente
- 2) Boa
- 3) Mais ou menos (regular)
- 4) Ruim

Por favor, selecione o quadrado indicando sua resposta. Pensando sobre a sua saúde, durante as **últimas duas semanas**, indique na sua opinião em que grau, as sentenças abaixo são verdadeiras ou não:

	Sempre é verdade	Quase sempre á verdade	Às vezes é verdade	Nunca é verdade
19. Eu tenho dificuldade em me recuperar após esforço físico				
20. Eu preciso limitar atividades intensas				

como correr ou jogar				
21. Eu tenho que me esforçar para comer				
22. Eu preciso ficar em casa mais do que eu gostaria				
23. Eu me sinto bem falando sobre a minha doença com os outros				
24. Eu acho que estou muito magro (a)				
25. Eu acho que minha aparência é diferente dos outros da minha idade				
26. Eu me sinto mal com a minha aparência física				
27. As pessoas têm medo que eu possa ser contagioso (a)				
28. Eu fico bastante com os meus amigos				
29. Eu penso que a minha tosse incomoda os outros				
30. Eu me sinto confortável ao sair de noite				
31. Eu me sinto sozinho(a) com frequência				
32. Eu me sinto saudável				
33. É difícil fazer planos para o futuro (por exemplo freqüentar faculdade, casar, progredir no emprego)				
34. Eu levo uma vida normal				

SEÇÃO III. ESCOLA, TRABALHO OU ATIVIDADES DIÁRIAS

Por favor, escolha o número ou selecione o quadrado indicando sua resposta.

35) Quantos problemas você teve para manter suas atividades escolares, trabalho profissional ou outras atividades diárias, durante as **últimas duas semanas:**

- 1) Você não teve problemas
- 2) Você conseguiu manter atividades, mas foi difícil
- 3) Você ficou pra trás
- 4) Você não conseguiu realizar as atividades, de nenhum modo

36) Quantas vezes você faltou à escola, ao trabalho ou não conseguiu fazer suas atividades diárias por causa da sua doença ou dos seus tratamentos nas **últimas duas semanas?**

() sempre () freqüentemente () às vezes () nunca

37) O quanto a Fibrose Cística atrapalha você para cumprir seus objetivos pessoais, na escola ou no trabalho?

() sempre () freqüentemente () às vezes () nunca

38) O quanto a Fibrose Cística interfere nas suas saídas de casa, tais como fazer compras ou ir ao banco?

() sempre () frequentemente () às vezes () nunca

SEÇÃO IV. DIFICULDADES NOS SINTOMAS

Por favor, assinale a sua resposta. Indique como você têm se sentido durante as **últimas duas semanas.**

	Muito (a)	Algum (a)	Um pouco	Nada
39. Você teve dificuldade para ganhar peso?				
40. Você estava encatarrado (a)?				
41. Você tem tossido durante o dia?				
42. Você teve que expectorar catarro?				

43) O seu catarro (muco) tem sido predominantemente:

() Claro () Claro para amarelado () Amarelo – esverdeado () Verde com traços de sangue () Não sei

Com que frequência, **nas últimas duas semanas:**

	Sempre	Frequentemente	Às vezes	Nunca
44. Você tem tido chiado?				
45. Você tem tido falta de ar?				
46. Você tem acordado à noite por causa da tosse?				
47. Você tem tido problema de gases?				
48. Você tem tido diarreia?				
49. Você tem tido dor abdominal?				
50. Você tem tido problemas alimentares?				

Por favor, verifique se você respondeu todas as questões.

OBRIGADO POR SUA COOPERAÇÃO!

Anexo 6- 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

Anexo 7- Resumo do Trabalho Apresentado no XVI Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR (2012)

ASSOCIAÇÃO ENTRE FUNÇÃO PULMONAR E CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA

Vanessa Joaquim Ribeiro Moço; Vívian Pinto Almeida; Cely Vieira Dantas; Renato Ferreira Dias; Thiago Thomaz Mafort; Sara Lucia Silveira de Menezes; Agnaldo José Lopes; Fernando Silva Guimarães.

INTRODUÇÃO: A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva e multissistêmica. Suas manifestações clínicas incluem o acúmulo de secreções respiratórias, promovendo infecções recorrentes e a deteriorização progressiva da função pulmonar. A redução da capacidade funcional é um achado comum em pacientes com grave comprometimento da função pulmonar. **OBJETIVOS:** Avaliar se há correlação entre a capacidade funcional e função pulmonar de indivíduos adultos com fibrose cística. **METODOLOGIA:** Em um estudo transversal, foram avaliados pacientes adultos estáveis com diagnóstico de FC. Todos realizaram espirometria, pletismografia corporal e o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e da American Thoracic Society. Como todas as variáveis apresentaram distribuição normal (Shapiro-Wilk test), os dados foram analisados através do teste de correlação de Pearson. As correlações foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. **RESULTADOS:** Foram avaliados 12 pacientes (seis mulheres) com média de idade de $25 \pm 4,6$ anos. Com relação à espirometria as médias de, VEF_1 , CVF e VEF_1/CVF foram de $55,16 \pm 25,68\%$, $74,08 \pm 28,17\%$ e $62,45 \pm 15,37$, respectivamente. Foram encontradas correlações entre o percentual do predito do TC6M e VEF_1 ($r = 0,732$; $p = 0,007$), CVF ($r = 0,614$; $p = 0,03$), CV ($r = 0,683$; $p < 0,02$), resistência ($r = -0,775$; $p = 0,003$) e condutância de vias aéreas ($r = 0,582$; $p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** Em pacientes adultos com FC há correlação entre função pulmonar e capacidade funcional.

Considerações Finais

Nas últimas décadas foi possível observar um crescente avanço no tratamento da Fibrose Cística, evidenciado pelo aumento da expectativa de vida e pelos novos conhecimentos sobre a doença. Apesar do enfoque nas diferentes repercussões clínicas e nos cuidados respiratórios, houve a necessidade de entender o impacto da doença sobre a capacidade funcional e qualidade de vida destes indivíduos. Os achados da presente dissertação demonstram que os indivíduos adultos com fibrose cística apresentam redução da tolerância ao exercício, da força e resistência muscular periférica e piora da qualidade de vida. Também foi evidenciado que as alterações da função pulmonar, do estado nutricional e musculares estão associadas com alterações da capacidade funcional e qualidade de vida.

Acreditamos que os resultados deste estudo contribuem para a abordagem terapêutica de pacientes adultos com fibrose cística no âmbito da Fisioterapia e das Ciências da Reabilitação de forma geral.