



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO
NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

Nelbe Nesi Santana

**Rio de Janeiro
Março de 2017**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO
NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

Nelbe Nesi Santana

**Rio de Janeiro
Março de 2017**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO
NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

Nelbe Nesi Santana

Dissertação apresentada à Pós-
graduação em Saúde da Criança e da
Mulher, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Orientadora: Prof^a Dr^a Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Christine Pereira Gonçalves

Rio de Janeiro
Março de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA

CIP - Catalogação na Publicação

Santana, Nelbe Nesi .

Capacidade funcional, força muscular e estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. / Nelbe Nesi Santana. - Rio de Janeiro, 2017. 100 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2017.

Orientadora: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves.

Co-orientadora: Christine Pereira Gonçalves.

Bibliografia: f. 68-78

1. Fibrose Cística. 2. Força Muscular. 3. Estado Nutricional. 4. Criança. 5. Adolescente. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus filhos, Maria Luiza e Rodrigo, minha fonte de inspiração e coragem, pelo apoio incondicional em todos os momentos e constante incentivo. Sem vocês, nenhuma conquista valeria a pena.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURAS

Figura 1: Achados Fenótipos da Fibrose Cística.....	21
Figura 2: Classes de mutações do CFTR.....	23
Figura 3: Fatores relacionados ao estado nutricional que impactam a força muscular e a capacidade funcional de crianças e adolescentes com FC.....	30
Figura 4: Fluxograma da amostra com os critérios de inclusão e exclusão.....	46

TABELAS

Tabela 1 – Classificação da desnutrição segundo o percentil do IMC/I.....	36
Tabela 2 – Classificação do índice de adiposidade de acordo com a gordura corporal relativa (%) de acordo com Slaughter.....	37
Tabela 3 – Descrição demográfica, clínica e econômica de crianças e adolescentes, segundo o gênero, com Fibrose Cística atendidos no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	47
Tabela 4 – Descrição nutricional de crianças e adolescentes com Fibrose Cística, segundo o gênero, atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	48
Tabela 5 – Análise descritiva da avaliação pneumofuncional (do TC6M, da dinamometria e da manovacuometria) de crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016	49
Tabela 6 – Comparação das médias das variáveis da avaliação pneumofuncional, segundo as categorias do IMC/I, da E/I e da CMB em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	50
Tabela 7 – Comparação das médias das variáveis da avaliação pneumofuncional, segundo a classe da mutação da CFTR em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	50
Tabela 8 – Comparação das médias das variáveis da avaliação pneumofuncional, segundo a colonização bacteriana em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	50
Tabela 9 – Análise da correlação entre as variáveis da avaliação pneumofuncional e as variáveis clínicas em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	51
Tabela 10 – Regressão linear simples com o TC6M como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	52
Tabela 11 – Regressão linear múltipla com o TC6M como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	52

Tabela 12 – Regressão linear múltipla com a dinamometria como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	53
Tabela 13 – Regressão linear múltipla com a dinamometria como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	53
Tabela 14 – Regressão linear simples com a Pressão Inspiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	54
Tabela 15 – Regressão linear múltipla com a Pressão Inspiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	54
Tabela 16 – Regressão linear simples com a Pressão Expiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	55
Tabela 17 – Regressão linear múltipla com a Pressão Expiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

ABEP	- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ASHT	- <i>American Society of Hand Therapist</i>
ATS	- <i>American Thoracic Society</i>
AVD	- Atividades de vida diária
CB	- Circunferência do braço
CCEB	- Critério de classificação econômica Brasil 2015
CBC	- Complexo <i>Burkholderia cepacea</i>
CFTR	- <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CMB	- Circunferência muscular do braço
DCS	- Dobra cutânea subescapular
DCT	- Dobra cutânea tricipital
E/I	- Estatura para idade
EUA	- Estados Unidos da América
F508del	- Mutação delta F 508
FC	- Fibrose cística
FPM	- Força de prensão manual
GC	- Gordura corporal
IFF	- Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IGF1	- Fator de Crescimento Insulina – 1
IMC	- Índice de massa corporal
IMC/I	- Índice de massa corporal para idade
MLG	- Massa livre de gordura
MMSS	- Membros superiores
MRSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PAM	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide
PANM	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> não mucoide

PEmax	- Pressão expiratória máxima
PFE	- Pico de fluxo expiratório
PImax	- Pressão inspiratória máxima
REBRAFC	- Registro brasileiro de fibrose cística
SA	- <i>Staphylococcus aureus</i>
SISVAN	- Sistema de vigilância alimentar e nutricional
SUS	- Sistema Único de Saúde
TALE	- Termo de assentimento livre e esclarecido
TC6M	- Teste da caminhada dos 6 minutos
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TIR	- Tripsinogênio imunorreativo
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
VEF ₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO ₂	- Consumo máximo de oxigênio

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva e multissistêmica caracterizada por doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática e altas concentrações de cloreto no suor. Entre os sistemas acometidos estão os sistemas respiratório, o digestório e o musculoesquelético. O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade funcional, a força muscular e o estado nutricional em crianças e adolescentes com FC e verificar a associação entre eles. Realizou-se um estudo transversal, observacional e descritivo com indivíduos acompanhados no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz entre março e outubro/2016. A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M). Para avaliar a força muscular, a medida de força de preensão manual (FPM) foi obtida pela dinamometria. A força muscular inspiratória e expiratória foram medidas pela pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e pressão expiratória máxima (PE_{max}) respectivamente. O estado nutricional foi avaliado pelos índices de estatura/idade e de massa corporal/idade (IMC/I). Para a avaliação da composição corporal, utilizou-se a equação de Slaughter e a circunferência muscular do braço (CMB). Os testes t de student não pareado e Mann-Whitney foram utilizados para a comparação entre dois grupos, de acordo com a distribuição dos dados, paramétrico ou não paramétrico, respectivamente. A comparação entre 3 ou mais grupos foi realizada pela análise de variância de uma via (ANOVA) seguida pelo pós teste LSD (*Least Significant Difference test*). O teste Qui-quadrado foi usado para verificar a existência de diferenças entre proporções. A análise de correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a intensidade da associação linear existente entre duas variáveis contínuas com distribuição normal. Foram avaliados 57 participantes entre 8 e 19 anos incompletos com idade média de 13,26±3,1 anos, sendo 42,1% do gênero masculino, caminharam em média 634,7±66,8m no TC6M (96,9±9,5% do valor previsto) e alcançaram 21,4±8,9kgf (81,6±17,8% do valor previsto) da FPM. O valor médio de PI_{max} alcançado foi -82,3±36,1cmH₂O (83,1±35,3% do previsto) e de PE_{max} foi 71,5±31,4cmH₂O (61,1±24,9% do previsto). Ao avaliar o estado nutricional, segundo o IMC/I, 22,8% dos pacientes se mostraram desnutridos e 59,6%, em risco nutricional. Segundo a CMB, 33,3% da amostra era desnutrida. Ao comparar as médias do TC6M, FPM, PI_{max} e PE_{max} de acordo com o estado nutricional, aqueles considerados desnutridos pelo IMC/I obtiveram menor distância percorrida no TC6M ($p=0,027$) e junto com os participantes em risco nutricional apresentaram menores valores de FPM ($p=0,03$). Segundo o CMB, só houve diferença nos valores de FPM, onde os desnutridos apresentaram valores menores ($p=0,038$). Observou-se também que existe correlação entre o TC6M e a gravidade da doença avaliada tanto pela prova de função pulmonar ($p=0,002$) quanto pelo escore de Shwachman-Kulczycki ($p<0,001$). Além disso, os indivíduos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* percorreram menores distâncias no TC6M ($p=0,014$). Esses dados sugerem a importância do estado nutricional e da função pulmonar na capacidade funcional e nas atividades diárias dos indivíduos com FC. Assim, o comprometimento nutricional deve sempre ser considerado na análise dos testes pneumofuncionais nessa população.

Palavras-chaves: Fibrose cística, força muscular, estado nutricional, criança, adolescente.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a genetic, autosomal and multisystemic disease that results in chronic lung disease, pancreatic insufficiency and high concentrations of chloride in sweat. Among the affected systems are the respiratory, the digestive and the skeletal muscle systems. The objective of this study was to evaluate functional capacity, muscle strength and nutritional status in children and adolescents with CF and to verify the association between them. A cross-sectional, observational and descriptive study was realized with individuals enrolled in the National Institute of Women's, Children's and Adolescents' Health Fernandes Figueira of the Oswaldo Cruz Foundation between march and October/2016. The functional capacity was performed through the 6-minute walk test (6MWT). To evaluate muscle strength, the manual grip strength measurement (MGS) was obtained through dynamometry. Inspiratory and expiratory muscle strength were measured by maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) respectively. The nutritional status was evaluated through height /age and body mass index/age (BMI/age) indicators. The equation of Slaughter (1988) and arm muscle circumference (AMC) were used to evaluate body composition. Student's t tests unpaired and Mann-Whitney were used for the comparison between two groups, according to the distribution of the data, parametric or non-parametric, respectively. The comparison between three or more groups was performed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Least Significant Difference (LSD) test. The chi-square test was used to verify the existence of differences between proportions. Pearson's correlation analysis was used to evaluate the intensity of the linear association between two continuous variables with normal distribution. We evaluated 57 participants with a mean age of 13.26 ± 3.1 years, 42.1% were male. Patients walked on average 634.7 ± 66.8 m on 6MWT, that is, $96.9 \pm 9.5\%$ of the predicted value and obtained 21.4 ± 8.9 kgf, that is, $81.6 \pm 17.8\%$ of the MGS. The mean value of MIP reached -82.3 ± 36.1 cmH₂O ($83.1 \pm 35.3\%$ of predicted) and of MEP was 71.5 ± 31.4 cmH₂O ($61.1 \pm 24.9\%$ of predicted). When assessing the nutritional status, according to BMI/age, 22.8% of the patients had poor nutritional status and 59.6%, at nutritional risk. According to AMC, 33.3% of the sample had poor nutritional status. When comparing the mean values of 6MWT, MGS, MIP and MEP according to nutritional status, individuals considered at poor nutritional status by BMI/age obtained a shorter distance walked on the 6MWT ($p=0,027$) and together with the participants in nutritional risk, presented lower FPM values ($p=0,03$). According to AMC, there was only difference in MGS values, where malnourished patients presented lower values ($p=0,038$). It was also observed that there is a correlation between the 6MWT and the severity of the disease evaluated by both the lung function test ($p=0,002$) and the Shwachman-Kulczycki score ($p<0,001$). In addition, individuals colonized by *Pseudomonas aeruginosa* obtained smaller distances on 6MWT ($p=0,014$). These data suggest the importance of nutritional status and lung function in the functional capacity and in the daily activities of CF individuals. Thus, nutritional impairment should always be considered in the analysis of the tests in this population.

Keywords: Cystic Fibrosis, Muscle Strength, Nutritional Status, child, adolescent.

SUMARIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	15
CAPÍTULO 2 – JUSTIFICATIVA.....	17
CAPÍTULO 3 – REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1 – FIBROSE CÍSTICA.....	18
3.1.1 – Definição e Dados Históricos.....	18
3.1.2 – Epidemiologia e Diagnóstico.....	19
3.1.2.1 – Triagem Neonatal.....	21
3.1.2.2 – Teste do Suor.....	22
3.1.2.3 – Teste Genético.....	22
3.1.3 – Fisiopatologia e Manifestação Clínica.....	24
3.2 – ESTADO NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA.....	25
3.3 – FORÇA MUSCULAR ESQUELÉTICA E RESPIRATÓRIA NA FIBROSE CÍSTICA.....	27
3.4 – CAPACIDADE FUNCIONAL NA FIBROSE CÍSTICA.....	29
CAPÍTULO 4 – OBJETIVOS.....	32
4.1 – OBJETIVO GERAL.....	32
4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
CAPÍTULO 5 – METODOLOGIA.....	33
5.1 – DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	33
5.2 – LOCAL DO ESTUDO.....	33
5.3 – POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	33

5.4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	34
5.5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	34
5.6 – COLETA DOS DADOS.....	35
5.6.1 – Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal.....	35
5.6.2 – Mapeamento Genético	38
5.6.3 – Função Pulmonar.....	38
5.6.4 – Escore de Gravidade Clínica.....	39
5.7 – AVALIAÇÃO PNEUMOFUNCIONAL.....	39
5.7.1 – Teste de Caminhada dos 6 Minutos.....	40
5.7.2 – Dinamometria.....	41
5.7.3 – Manovacuometria.....	41
5.7.4 – Pico de Fluxo Expiratório.....	42
5.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
5.9 – QUESTÕES ÉTICAS.....	44
CAPÍTULO 6 – RESULTADOS.....	45
CAPÍTULO 7 – DISCUSSÃO.....	56
CAPÍTULO 8 – LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	65
CAPÍTULO 9 – CONCLUSÕES.....	66
CAPÍTULO 10 – REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	79
APÊNDICE B – PROTOCOLO DE PESQUISA.....	91

ANEXO A – CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL 2015.....	94
ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO CO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IFF/FIOCRUZ.....	96

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica, recessiva, mais comum em caucasianos que se manifesta, na maioria dos pacientes, nos primeiros anos de vida^{1,2}. A doença é caracterizada por disfunção da proteína reguladora da condutância transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/CFTR*) responsável pela regulação do transporte de sódio, cloro e água através das membranas de células epiteliais^{2,3}.

A manifestação clínica da FC é multissistêmica³. A tríade clássica consiste em doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática e altas concentrações de cloreto no suor⁴. Entre os sistemas acometidos estão o sistema respiratório, o digestório e o musculoesquelético^{5,6}.

As alterações multissistêmicas e o tratamento relacionado à FC geram um grande impacto na capacidade funcional e na qualidade de vida desses pacientes. Alguns estudos demonstram que pacientes com FC apresentam capacidade funcional reduzida em relação a indivíduos saudáveis^{7,8,9}. A funcionalidade se baseia na capacidade do indivíduo de realizar atividades e tarefas relevantes da rotina diária, englobando todas as funções do corpo¹⁰.

As alterações no sistema musculoesquelético se manifestam por fraqueza muscular tanto periférica quanto respiratória e são causadas por muitos fatores dentre eles o comprometimento do estado nutricional e a alteração da composição corporal com diminuição da massa muscular, mesmo antes da redução do peso¹¹. Por isso, o estado nutricional está associado à preservação da função pulmonar e é um componente importante para o prognóstico da FC e considerado preditor de sobrevida para esses pacientes^{12,13}.

Outro fator relevante nas alterações no sistema musculoesquelético é a presença da CFTR nos retículos sarcoplasmáticos musculares^{11,14}, o que implica em uma relação entre as classes de mutação da CFTR e a capacidade aeróbica e a potência anaeróbica¹⁵.

Sendo assim, torna-se fundamental o acompanhamento dos valores de força muscular esquelética tanto respiratória, quanto periférica, já que o comprometimento da musculatura esquelética é um importante fator de complicação para a doença respiratória crônica por estar associado ao aumento da mortalidade e redução da capacidade de exercício^{16,17}.

Pesquisas recentes mostraram a associação entre estado nutricional e força muscular em pacientes com FC^{11,18,19}. Entretanto, até o momento, não existe na literatura nacional e internacional, nenhum estudo sobre a associação entre capacidade funcional, força muscular esquelética (respiratória e periférica), estado nutricional e genótipo nessa população.

Desta forma, ao investigar a associação entre capacidade funcional, força muscular e estado nutricional em crianças e adolescentes com FC, buscou-se contribuir na elaboração de mecanismos de intervenção precoce nestes fatores e contribuir para melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

CAPÍTULO 2 – JUSTIFICATIVA

A capacidade funcional, a força muscular e o estado nutricional influenciam na função e exacerbações pulmonares e na capacidade de realizar as atividades de vida diária (AVD). Por isso, a detecção precoce dos fatores que afetam a capacidade funcional e a força muscular esquelética, poderão reduzir as exacerbações pulmonares, a frequência e o tempo das internações. Isto, além de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida, desonera os cofres públicos devido à diminuição dos custos com medicamentos e leito hospitalar com estes pacientes.

Por outro lado, o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), por ser o Centro de Referência no estado do Rio de Janeiro para tratamento de crianças e adolescentes com FC, é responsável por acompanhar, pesquisar e divulgar resultados relevantes sobre o diagnóstico e tratamento da doença para a comunidade científica.

Até o presente momento, poucos trabalhos similares a este foram descritos na literatura, em que as mesmas variáveis tenham sido analisadas para esta população, o que reforça a importância deste estudo.

Sendo assim, como fisioterapeuta respiratória do IFF/Fiocruz, a proposta deste trabalho foi fornecer subsídios para futuras discussões e pesquisas na direção da atualização das políticas públicas de assistência com um padrão de cuidado capaz de prolongar a expectativa de vida de pacientes com FC.

CAPÍTULO 3 – REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 – FIBROSE CÍSTICA

3.1.1 – Definição e dados históricos

A FC, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica a CFTR. É considerada a doença genética letal mais frequente em populações caucasianas¹.

A CFTR possui 1480 aminoácidos e situa-se na membrana apical das células epiteliais do sistema respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos, do sistema reprodutivo entre outros, e normalmente regula o transporte de cloro e outros eletrólitos¹.

Há relatos no folclore europeu entre os séculos XVIII e XIX de que crianças com suor salgado estariam destinadas a morrer precocemente. Porém, somente em 1905, Landsteiner descreveu a relação entre o íleo meconial e a insuficiência pancreática exócrina, algumas das características da FC²⁰.

Em 1935, Fanconi mostrou relatos de pacientes que apresentavam manifestações clínicas de doença celíaca, porém com presença de insuficiência pancreática exócrina e doença pulmonar. Dorothy Andersen, em 1938, descreveu então as características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas da FC²⁰.

O termo mucoviscidose apareceu pela primeira vez em 1950, criado por Farber. Em 1953, Di Sant´Agnese e cols observaram pela primeira vez, o aumento da secreção

de eletrólitos no suor. Logo em seguida, em 1955, foi criada nos Estados Unidos da América, a *Cystic Fibrosis Foundation*²⁰.

Dois marcos extremamente importantes que surgiram em 1958 são utilizados até hoje: a padronização por Gibson e Cooke do teste do suor, um importante exame para o diagnóstico da doença e a publicação do escore clínico de Schwachman, que avalia a gravidade dos pacientes por meio de pontuações específicas atribuídas ao exame físico, estado nutricional, atividade geral e quadro radiológico²⁰.

Em 1979, Crossley e cols descobriram que a dosagem do tripsinogênio imunorreativo no teste do pezinho poderia diagnosticar a FC nos primeiros dias de vida. Porém, essa medida só foi incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS) nos anos 2000 e até hoje, muitos estados brasileiros ainda não realizam esse método diagnóstico²¹.

Atualmente, ainda existem muitas pesquisas sobre métodos diagnósticos e tratamento da FC em vários centros de pesquisa e novas descobertas estão por vir, com a expectativa de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida desses pacientes³.

Mais de 2001 mutações associadas com o genótipo da fibrose cística já foram descritas²². A mais comum, conhecida como F508del, resulta da deleção de 3 pares de bases que juntas codificam a fenilalanina na posição 508 da CFTR. Esta proteína mutante não funciona corretamente e é removida para o lisossoma²³.

3.1.2 – Epidemiologia e diagnóstico

A FC afeta inúmeros indivíduos ao redor do mundo, chegando a cerca de 70.000 crianças e adultos. Aproximadamente 30.000 indivíduos se encontram nos Estados

Unidos da América (EUA), onde cerca de 1000 novos casos são diagnosticados a cada ano²⁴.

Tanto a incidência quanto a prevalência da FC apresentam diferenças de acordo com a região estudada. A incidência nos EUA é de 1 para 2.835 e na Europa é de 1 para 2.000 a 3.000 nascidos vivos de acordo com a localização. Na Ásia, a FC parece ser mais rara apesar de ser subdiagnosticada²⁵.

No Brasil, a incidência é de 1 para 7.358 nascidos vivos. No Rio de Janeiro, 1 em cada 97 indivíduos é portador da doença e a incidência encontrada foi de 1 para 6.902 nascidos vivos²⁶.

Com o avanço da medicina e a descoberta de novas terapias, a média de sobrevida do indivíduo com FC aumentou ao longo das décadas. Quando foi descoberta, a FC era considerada fatal até o primeiro ano de vida. Na década de 60, a média de sobrevida era de 10 anos, aumentando para 16 e 18 anos nas décadas de 70 e 80 respectivamente²⁷. Em 1996, a média de sobrevida passou para 31 anos, chegando em 37 anos em 2005. Hoje já se sabe que a média de sobrevida dos pacientes que nasceram na década de 90 alcançará os 40 anos²⁸.

O diagnóstico da FC é realizado pela presença dos sinais e sintomas da doença, pela alteração no teste de suor (2 testes com cloreto ≥ 60 mmol/L) e/ou pelo mapeamento genético do paciente (presença de duas mutações)²⁹.

O diagnóstico, baseado nos sinais e sintomas é estabelecido quando o paciente apresenta pelo menos um achado fenotípico (Figura 1). A partir desse achado, se faz necessário realizar testes mais específicos para confirmar a presença da doença.

- 1. Doença sinusopulmonar crônica:**
 - a. Colonização/infecção persistente por patógenos típicos de FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide ou não mucoide e *Burkholderia cepacea*;
 - b. Tosse produtiva crônica;
 - c. Anormalidades persistentes na radiografia de tórax, como bronquiectasia, atelectasia, infiltrado e hiperinsuflação;
 - d. Obstrução de via aérea manifestada por sibilância;
 - e. Pólipo nasal, imagem radiológica de anormalidade em seios paranasais;
 - f. Baqueteamento digital.

- 2. Alterações gastrointestinais e nutricionais:**
 - a. Intestinais: íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal;
 - b. Pancreática: insuficiência pancreática, pancreatite recorrente;
 - c. Hepática: doença hepática crônica manifestada por cirrose biliar focal ou multilobular;
 - d. Nutricional: falha de crescimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à carência de vitaminas lipossolúveis.

- 3. Síndrome de perda de sal:**
 - a. Desidratação aguda com perda de sal;
 - b. Alcalose metabólica crônica

- 4. Infertilidade masculina:**
 - a. Azoospermia obstrutiva

Figura 1: Achados fenotípicos da fibrose cística (adaptado de Folescu, TW; Cohen, RWF *apud* Rosenstein & Cutting³⁰).

3.1.2.1 – Triagem neonatal

A triagem neonatal constitui um importante teste de diagnóstico precoce³¹, visto que está associada à melhor sobrevivência e qualidade de vida e ao bom prognóstico. Ela é realizada pela dosagem do tripsinogênio imunorreativo (TIR) no teste do pezinho. Como

o TIR é um precursor da enzima pancreática, o tripsinogênio se apresenta elevado em recém-nascidos com FC³².

Esse teste foi desenvolvido por Crossley e cols em 1979 na Nova Zelândia³³, mas só foi incorporado no SUS em 2001, pela Portaria nº 822/MS, chegando ao estado do Rio de Janeiro em 2011. De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), em 2014, dos 166 novos pacientes diagnosticados, 70% tiveram seu diagnóstico pela triagem neonatal, o que reduziu a mediana da idade do diagnóstico para 1,19 anos³⁴.

3.1.2.2 – Teste do suor

O teste do suor é o padrão ouro para diagnóstico da FC, visto que possui alta especificidade e sensibilidade, baixo custo e não é um procedimento invasivo. Esse teste analisa a dosagem de cloreto no suor, sendo considerado positivo quando este é maior que 60 mEq/L, duvidoso entre 30 e 59 mEq/L e negativo abaixo de 30 mEq/L. Para que o diagnóstico seja concluído, são necessários dois testes do suor positivos²⁹.

3.1.2.3 – Teste genético

O estudo da mutação genética é importante, visto que a partir dele, pode-se identificar quais as mutações presentes, estimar o fenótipo e traçar novas formas de tratamento. Ele também é decisivo quando o paciente apresenta os sintomas e os testes do suor se mostram inconclusivos²⁰.

Os mecanismos pelos quais as mutações no gene CFTR causam FC foram classificados em cinco grupos baseados no seu efeito funcional: na classe I, a proteína

CFTR não é sintetizada; na classe II, a proteína CFTR não é corretamente sintetizada; na classe III, a proteína CFTR é mal regulada; na classe IV, a condução iônica através do canal é alterada; na classe V, a síntese da proteína CFTR é reduzida³⁵.

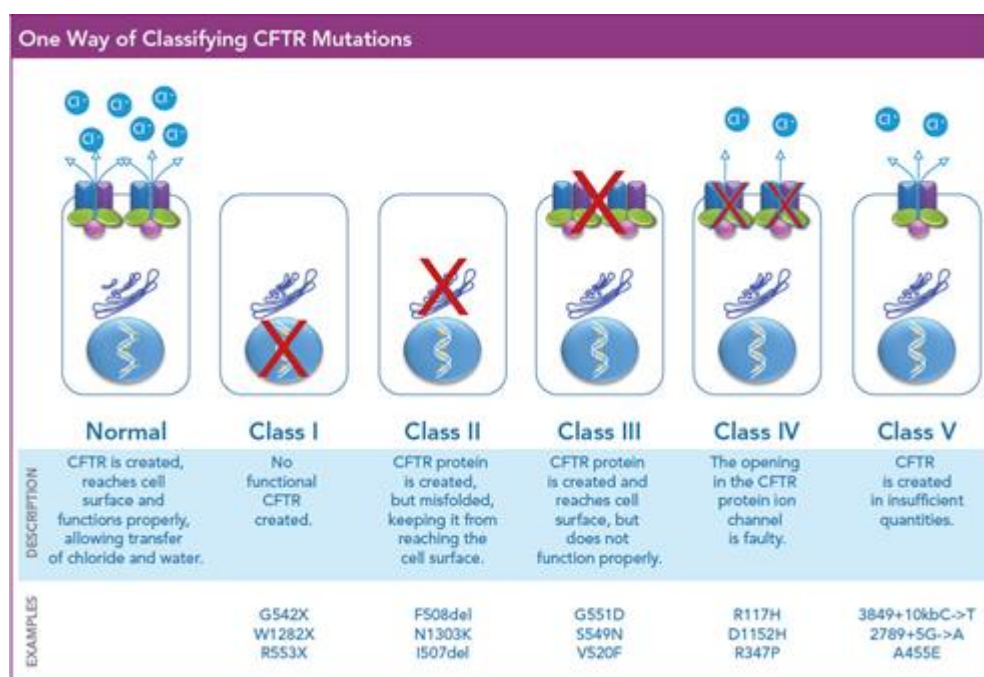


Figura 2: Classes de mutações do CFTR.³⁶

Atualmente, menos de 50% dos pacientes brasileiros com FC apresentam resultados de investigação genética. Destes, 25% e 44% são homozigotos e heterozigotos para a mutação delta F508, respectivamente, 13% são heterozigotos para outras mutações e 18% não possuem mutações identificadas nas análises laboratoriais brasileiras³⁷.

3.1.3 – Fisiopatologia e manifestações clínicas

A FC, devido às inúmeras mutações, pode afetar diversos órgãos de forma diferentes. Entretanto, o acometimento pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade¹. Isso acontece porque, sem a proteína CFTR funcionando na membrana das células epiteliais, a quantidade de água bombeada para dentro da secreção traqueobrônquica não é suficiente. Assim, o muco torna-se muito ressecado, espesso e viscoso e tende a obstruir as vias aéreas. Esta obstrução favorece a inflamação e a infecção crônicas e a consequente destruição tecidual³⁸. A infecção crônica, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, está relacionada ao aumento da taxa de declínio da função pulmonar e aumento da morbidade e da mortalidade^{39,40}.

A cronicidade da doença resulta em limitação ao fluxo aéreo, destruição do parênquima pulmonar, deterioração progressiva da troca gasosa e, em estágios terminais, insuficiência respiratória, causa mais comum de morte nesta população⁴¹.

À medida que a doença respiratória progride, há aumento da demanda ventilatória, que gera a necessidade de recrutamento dos músculos acessórios da respiração. A hiperinsuflação pulmonar que se desenvolve também diminui o comprimento das fibras musculares respiratórias na posição de repouso, o que resulta em desvantagens biomecânicas e diminuição da excursão muscular, levando à deterioração da função pulmonar e da tolerância ao exercício⁴¹.

A manifestação gastrointestinal também é muito comum na FC⁴². A insuficiência pancreática exógena é a complicação gastrointestinal mais frequente nessa população, estando presente em aproximadamente 90% dos pacientes^{27,42}. Com a perda da função exócrina, o pâncreas se torna incapaz de secretar as enzimas necessárias para a digestão e absorção de gordura, proteínas e vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais.

Além disso, a secreção de bicarbonato pelo pâncreas também pode estar insuficiente, levando a uma alteração no pH do duodeno, o que contribui de forma importante para uma inadequada digestão e absorção de gordura⁴³.

Associada à disfunção pancreática, a doença hepática secundária a obstrução dos ductos biliares, reduz o fluxo de bile, contribuindo para a má absorção intestinal⁴⁴. Essa obstrução pode evoluir em um estágio mais avançado para cirrose e fibrose biliar progressiva⁴⁵.

Outra manifestação clínica importante é a intolerância à glicose e o diabetes relacionado à FC⁴⁶. Essas alterações se encontram em maior frequência nos adolescentes e adultos e as causas da sua patogênese são a fibrose e destruição do pâncreas e aumento da resistência periférica à ação da insulina^{47,48,49}.

Além dessas alterações, pode-se observar a doença óssea associada à FC. A perda de massa óssea se dá por diversos fatores como desnutrição, insuficiência de vitaminas D e K e má absorção de cálcio⁵⁰. Por outro lado, estudos em ratos apontam uma correlação entre o defeito primário da CFTR e a osteoporose^{51,52}.

Em relação às manifestações clínicas da FC, ainda pode-se observar a infertilidade masculina, devido à azoospermia obstrutiva⁵³. A infertilidade feminina é presente em alguns casos, mas ainda tem sido questionada⁵⁴.

3.2 – ESTADO NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA

O estado nutricional é fundamental para o prognóstico da FC, visto que é um preditor de sobrevida e está diretamente associado à função pulmonar e, conseqüentemente à morbidade e mortalidade desses pacientes^{13,55}. Dessa maneira, o monitoramento do estado nutricional é indispensável^{56,57}.

Um forte indicador nutricional é a avaliação antropométrica e da composição corporal nas diversas faixas etárias. Três parâmetros (peso, estatura e idade) são suficientes para avaliar o estado nutricional do indivíduo por meio dos índices de peso para idade, peso para estatura, estatura para idade e índice de massa corpórea para idade (IMC/I), os quais são normalmente classificados de acordo com as curvas propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2006^{58,59}.

A *Cystic Fibrosis Foundation* recomenda que as crianças menores de dois anos apresentem o percentil de peso para estatura maior ou igual a 50. As crianças e adolescentes entre dois e vinte anos devem apresentar o percentil de IMC/I também maior ou igual a 50. É considerado risco nutricional quando o percentil de IMC/I se apresenta maior que 10 e menor que 50 e desnutrido quando o mesmo se encontra menor que 10 e a estatura para idade menor que o percentil 10^{35,60}.

A infância é um período de crescimento rápido caracterizado por grandes mudanças no que diz respeito à composição corporal. Considerando-se que a composição corporal se relaciona intimamente com o estado nutricional e de saúde, sua avaliação assume maior importância nesse período da vida⁶¹.

A alta prevalência de desnutrição entre os pacientes com FC é atribuída à gravidade da doença⁶¹. Porém, muitos são os fatores interdependentes que contribuem para o déficit do estado nutricional destes pacientes. Entre eles estão a insuficiência pancreática, as complicações biliares e intestinais, a anorexia, o *diabetes mellitus* associado à FC e a deterioração da função pulmonar por inflamação e infecções recorrentes. Esses fatores geram a dificuldade em ganhar e manter o peso adequado, levando o paciente à desnutrição^{62,63} e podem manifestar-se clinicamente por deficiências nutricionais específicas, parada ou déficit de crescimento, puberdade retardada, acentuada perda ponderal e diminuição de massa magra⁶⁴⁻⁶⁸.

A anorexia é causada pelo aumento das concentrações de algumas moléculas pró-inflamatórias como as interleucinas e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas moléculas se encontram aumentadas devido à inflamação oriunda das infecções pulmonares recorrentes e estimulam a supressão da ingestão de alimentos pela elevação das concentrações do hormônio liberador de corticotropina^{69,70}. A anorexia crônica associada à doença pulmonar em estágio avançado pode ocasionar um quadro de depressão que leva a uma menor ingestão alimentar, acentuando ainda mais o déficit do estado nutricional⁶⁹.

As infecções pulmonares recorrentes ainda podem piorar um quadro de refluxo gastroesofágico devido à presença de tosse constante, o que contribui para o surgimento de esofagite e dor, que também acentua a redução da ingestão alimentar^{69,71}.

A reação inflamatória crônica, por sua vez, leva a efeitos sistêmicos como o aumento no gasto energético de repouso, a alteração na captação e no aproveitamento de nutrientes, o aumento no estímulo dos processos catabólicos e a perda de massa muscular e óssea⁷².

3.3 – FORÇA MUSCULAR ESQUELÉTICA E RESPIRATÓRIA NA FIBROSE CÍSTICA

O declínio da força muscular esquelética é uma importante complicação da doença respiratória crônica^{16,17} e pode ser observado também em muitos pacientes com FC^{73,74}, estando associado a um mau prognóstico^{75,76}.

Entre os fatores que contribuem para a redução da força muscular esquelética estão a inflamação sistêmica crônica, o estresse oxidativo, a hipóxia, a desnutrição, o

distúrbio eletrolítico e a inatividade^{77,78,79}. Um nutriente com influência na força muscular de pacientes com FC é o magnésio⁸⁰.

Outro fator relevante, contribuinte para o déficit de força muscular, é o defeito primário na CFTR que se encontra presente nas fibras musculares esqueléticas, gerando quantidades elevadas de cálcio e inflamação no músculo⁸¹, o que pode limitar a capacidade de exercício precocemente, mesmo sem alteração na espirometria e no estado nutricional^{82,83}. Essas alterações diferem de acordo com o tipo de mutação da CFTR e reforça o impacto da presença do defeito funcional primário na célula muscular esquelética^{84,85}.

Associado a estes fatores, a musculatura respiratória também sofre alterações pela doença pulmonar obstrutiva crônica devido à hiperinsuflação pulmonar, à inflamação pulmonar frequente, à presença dos mediadores inflamatórios na proximidade do diafragma e ao uso de corticoides⁸⁶⁻⁸⁸.

A dinamometria, que avalia a força de preensão manual, é um método de baixo custo, simples e eficaz utilizado para quantificar a força muscular esquelética⁸⁹. Para a sua realização, segue-se as normas da *American Society of Hand Therapists (ASHT)*⁹⁰ em que o paciente permanece confortavelmente sentado, posicionado com o ombro levemente aduzido, o cotovelo fletido a 90° e o antebraço e punho em posição neutra e é instruído a realizar a preensão manual máxima durante 3 segundos, utilizando seu membro superior dominante^{90,91}.

A manovacuometria consiste na avaliação da força muscular respiratória e tem como objetivo mensurar as pressões respiratórias máximas, tanto a pressão inspiratória máxima quanto a pressão expiratória máxima, a fim de quantificar a força da musculatura respiratória inspiratória e expiratória⁹².

3.4 – CAPACIDADE FUNCIONAL NA FIBROSE CÍSTICA

Embora as manifestações respiratórias sejam responsáveis por 90% da morbidade e mortalidade na FC, os componentes multissistêmicos da doença levam a importantes limitações físicas nesses pacientes, gerando impacto na qualidade de vida e na capacidade funcional do indivíduo⁹³.

Pacientes com FC podem apresentar vários fatores que alteram estado nutricional com conseqüente redução da massa e da força muscular, bem como declínio da função pulmonar, o que pode contribuir para a fadiga tanto durante o exercício quanto durante a realização das AVD (Figura 3)⁹⁴.

Segundo a OMS, a capacidade do indivíduo de realizar as AVD, participando de forma efetiva na sociedade constitui o conceito de funcionalidade⁹⁵. Por outro lado, associado ao conceito de incapacidade está o impacto que as condições agudas ou crônicas geram nas funções corporais e na habilidade que o indivíduo tem de atuar de modo esperado e pessoalmente desejado na sociedade, considerando a doença, a disfunção e a limitação do próprio paciente⁹⁶.

A capacidade funcional pode ser mensurada de diversas formas, desde um interrogatório simples ao paciente, até uma avaliação complexa. Considerando a caminhada uma atividade cotidiana realizada diariamente pela maior parte dos indivíduos, Balke na década de 60 desenvolveu um teste simples para avaliar a capacidade funcional mensurando a distância caminhada em um determinado período de tempo⁹⁷. Nos dias atuais, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) desempenha função importante na avaliação da capacidade funcional, sendo utilizado para medir a resposta ao tratamento e o prognóstico em uma grande variedade de doenças cardiorespiratórias. Ele é considerado um teste submáximo e integra a resposta de todos os sistemas

envolvidos durante a caminhada, incluindo pulmonar, cardiovascular, neuromuscular, metabólico e psicossomático⁹⁸.

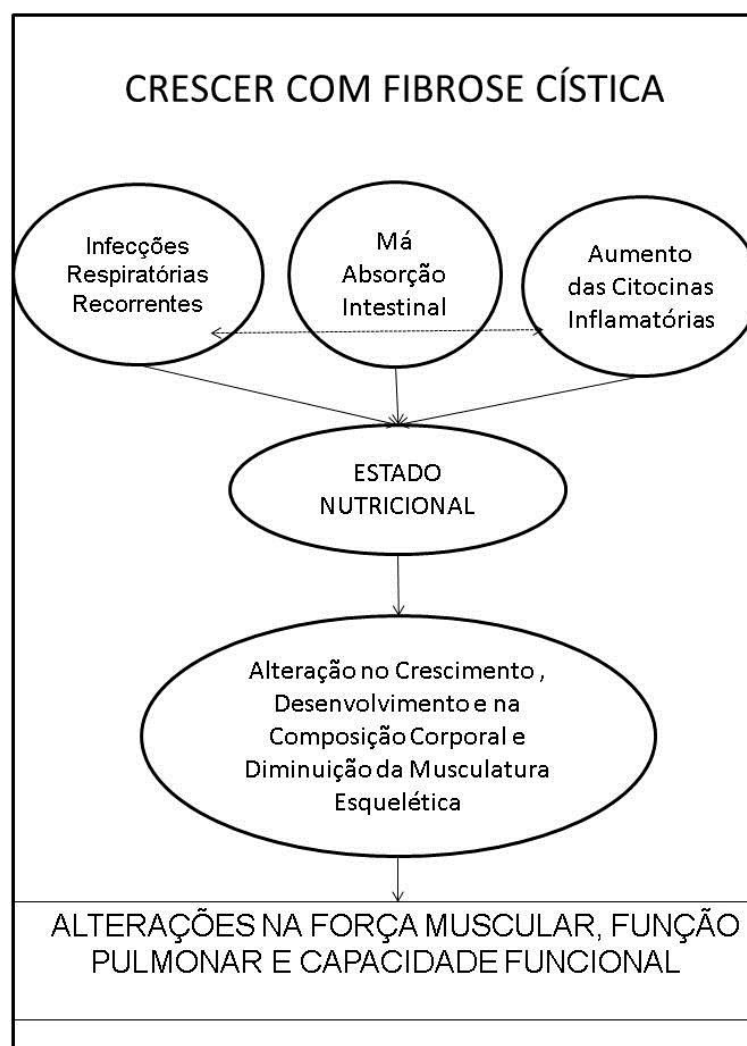


Figura 3: Fatores relacionados ao estado nutricional que impactam a força muscular e a capacidade funcional de crianças e adolescentes com FC.

A distância percorrida é o desfecho primário avaliado, somando-se a dispneia, fadiga, saturação de oxi-hemoglobina e frequência cardíaca. A curta distância percorrida está associada com o aumento do risco de hospitalização e mortalidade em portadores de doenças respiratórias crônicas⁹⁹.

Em muitos casos, a distância percorrida no TC6M é avaliada de forma longitudinal, considerando a progressão da doença ou resultado de tratamentos e intervenções propostas. Porém, o mesmo desfecho pode ser avaliado de forma transversal e comparado com outros parâmetros clínicos para determinar a gravidade da doença em questão¹⁰⁰.

A avaliação da capacidade funcional em pacientes com FC constitui um parâmetro importante para considerar o impacto da doença, principalmente em estágios mais avançados, visto que identifica limitações que refletem na qualidade de vida e na realização das AVD¹⁰¹.

CAPÍTULO 4 – OBJETIVOS

4.1 – OBJETIVO GERAL

Avaliar a capacidade funcional, a força muscular e o estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística.

4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil clínico, demográfico e econômico das crianças e adolescentes com FC;
- Classificar os indicadores antropométricos e de composição corporal das crianças e adolescentes com FC;
- Medir a capacidade funcional das crianças e adolescentes com FC;
- Avaliar a força muscular de preensão manual nas crianças e adolescentes com FC;
- Quantificar a força muscular respiratória nas crianças e adolescentes com FC;
- Verificar a associação entre a capacidade funcional, a força muscular (respiratória e de preensão manual) com o estado nutricional, a clínica e o genótipo das crianças e adolescentes com FC.

CAPÍTULO 5 – METODOLOGIA

5.1 – DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal, observacional e descritivo.

5.2 – LOCAL DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada entre março e outubro de 2016 no IFF/Fiocruz, considerado centro de referência no tratamento da FC no estado do Rio de Janeiro que atualmente acompanha 174 pacientes. Os atendimentos no IFF/Fiocruz dos pacientes fibrocísticos são realizados por uma equipe multiprofissional formada por pneumologista, pediatra, nutrólogo, gastropediatra, nutricionista, fisioterapeuta, assistente social e psicólogo, dentre outros.

As consultas para o acompanhamento ambulatorial são agendadas pelo Setor de Pneumologia com intervalo de três meses, ou menos, conforme diagnóstico clínico e nutricional⁶⁰. O agendamento é realizado de acordo com a segregação bacteriana das secreções das vias aéreas superiores.

5.3 – POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi tipo censo, participaram do estudo todas as crianças e adolescentes, entre 8 e 19 anos incompletos, matriculados no IFF/Fiocruz, com diagnóstico de FC após confirmação da alteração de eletrólitos pelo Teste do Suor (≥ 60

mmol/L de cloro) em duas amostras e/ou presença de duas mutações no gene da CFTR, conforme consenso da *Cystic Fibrosis Foundation*³⁵.

Atualmente, 174 crianças e adolescentes com FC são acompanhados nos ambulatórios de FC do IFF/Fiocruz, o que representa 79,4% dos pacientes com FC cadastrados no Rio de Janeiro de acordo com os dados do REBRAFC de 2014³⁷.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante atendimento nos Ambulatórios de FC. Após assentimento do paciente e consentimento do responsável legal em participar da pesquisa, os Termos de Consentimento e Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE e TALE) foram assinados em duas vias (APÊNDICE A).

5.4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que atenderam aos critérios citados anteriormente.

5.5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com alguma condição neurológica ou musculoesquelética que impedisse a realização dos testes, os pacientes que apresentavam hipoxemia crônica com dependência de oxigenioterapia, aqueles sem adesão às consultas e com outras doenças além da fibrose cística que pudessem interferir nos resultados dos mesmos (encefalopatia crônica não progressiva e distúrbio cognitivo). Os pacientes que se apresentavam em fase de exacerbação da doença e/ou que tivessem sido internados por um período inferior a 30 dias, foram avaliados após a estabilização do quadro.

5.6 – COLETA DOS DADOS

No mesmo dia da consulta com o pneumologista, os pacientes foram atendidos pelos demais profissionais da equipe multiprofissional e foi realizada a avaliação funcional, preenchido o questionário socioeconômico e coletado os dados do prontuário pela pesquisadora.

Os dados de identificação das crianças e adolescentes (idade e gênero), tipo de mutação genética, estado nutricional (índice de massa corpórea para a idade, estatura para a idade, circunferência muscular do braço e dobras cutâneas tricipital e subescapular), colonização bacteriana, gravidade clínica (escore de Shwachman) e função pulmonar foram obtidos dos prontuários dos pacientes nos protocolos de atendimento e registros realizados pela equipe multiprofissional.

O questionário socioeconômico foi realizado com o uso do critério de classificação econômica Brasil 2015 (CCEB) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), baseado no levantamento socioeconômico de 2013 (ANEXO A). Este questionário é composto por um sistema de pontos que avalia itens de conforto no domicílio, instrução do chefe da família e acessos a serviços públicos, categorizando os indivíduos em classes sociais de acordo com a sua pontuação.

5.6.1 – Avaliação antropométrica e da composição corporal

A avaliação antropométrica e da composição corporal é realizada nas consultas do ambulatório de nutrição do IFF/Fiocruz por profissionais médicos e nutricionistas treinados, conforme estipulado pelo guideline europeu em FC⁶⁰. Os resultados são registrados nos protocolos de atendimentos.

O peso é mensurado sem sapatos e com o mínimo de roupas em balança antropométrica digital (Líder® LD1050) com graduação de 100g (peso máximo 180kg e mínimo 2kg), e a estatura (cm) em estadiômetro portátil Welmy® (até 2,20m e intervalos de 5 mm), com a posição da cabeça ajustada ao plano de Frankfurt. Estas medidas seguiram as normas técnicas do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN⁵⁸. O IMC é calculado por meio da divisão do peso (expresso em kg) pela estatura (expressa em metros) ao quadrado.

Os resultados dos índices antropométricos IMC para idade (IMC/I) e estatura para idade (E/I) foram classificados pela pesquisadora segundo as curvas de crescimento da OMS para crianças maiores de cinco anos segundo o sexo⁵⁹, com o auxílio do *software WHOAnthroPlus* (2009). Foram utilizados os pontos de corte estabelecidos pelo guideline em FC, que considera risco nutricional o IMC/I entre o percentil 10 e 49 e falência nutricional o IMC/I menor que o percentil 10 (Tabela 1). Também foram considerados com falência nutricional os pacientes com a E/I menor que o percentil 10⁶⁰.

Tabela 1. Classificação da desnutrição segundo o percentil do IMC/I

pIMC/I	CLASSIFICAÇÃO
P<10	Falência nutricional
p≥10 - p<50	Em risco nutricional
p≥50	Nutrido

Adaptado de Turck e cols⁶⁰.

Na avaliação da composição corporal é medida a circunferência de braço (CB) e a dobra cutânea tricípital (DCT), para cálculo da circunferência muscular de braço

(CMB). A CB é medida no ponto médio do braço direito relaxado entre o ponto acromial da escápula e o olecrano. A DCT é aferida com adipômetro de marca Lange®, na face posterior do ponto médio do braço direito, por três vezes, sendo considerado o valor médio entre as três medidas¹⁰². A CMB é calculada pela subtração do valor da CB (cm) pelo produto entre o valor da DCT (mm) e o valor de π (pi), conforme equação abaixo:

$$\text{CMB}_{(\text{cm})} = \text{CB}_{(\text{cm})} - (\text{DCT}_{(\text{mm})} \times 0,314)$$

A CMB foi analisada pela pesquisadora de acordo com Frisancho¹⁰³, sendo considerados baixos os valores menores ou iguais ao percentil 5. A equação de Slaughter¹⁰⁴ foi utilizada para cálculo da massa livre de gordura (MLG), massa gorda e percentual de gordura corporal (%GC) que considera o gênero, estágio de maturação sexual e etnia. A avaliação da maturação sexual é realizada pelo próprio adolescente com auxílio dos médicos, segundo os estágios de Tanner do desenvolvimento puberal¹⁰⁵. A partir do valor percentual de gordura, foi calculado o valor da massa livre de gordura (MLG). O %GC, foi categorizado de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Classificação do índice de adiposidade de acordo com a gordura corporal relativa (%) de acordo com Slaughter

Classificação	Meninos	Meninas
Baixo	< 10,0	< 15,0
Ótimo	$\geq 10,0$ e $\leq 20,0$	$\geq 15,0$ e $\leq 25,0$
Moderadamente alto	> 20,0 e < 25,0	> 25,0e < 30,0
Alto	$\geq 25,0$	$\geq 30,0$

Adaptado de Lohman¹⁰².

5.6.2 – Mapeamento genético

Para analisar o mapeamento genético, os dados obtidos dos prontuários médicos foram divididos em 4 categorias: a primeira representada pelos pacientes sem análise genética, a segunda representada pelos homocigóticos para a mutação F508del, a terceira por heterocigóticos para a mutação F508del e a quarta para aqueles com outras mutações que não a F508del.

5.6.3 – Função pulmonar

O comprometimento da função pulmonar dos pacientes foi avaliado pelo percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) alcançado em relação ao previsto, obtido da prova de função pulmonar, realizada por profissionais do Setor de Prova de Função do IFF/Fiocruz com o espirômetro Jaeger, MasterScope® (VIASYS Healthcare, Hoechberg, Alemanha). A classificação adotada foi: normal (VEF₁ > 80%), distúrbio ventilatório leve (VEF₁ entre 79% e 70%), distúrbio ventilatório moderado (VEF₁ entre 60% e 69%), distúrbio ventilatório moderadamente grave (VEF₁ entre 50% e 59%), distúrbio ventilatório grave (VEF₁ entre 35% e 49%) e distúrbio ventilatório muito grave (VEF₁ < 35%). A técnica de realização do exame e os valores de referência seguiram as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)¹⁰⁶. Foram consideradas válidas para o estudo as provas de função realizadas em um período de até 6 meses da avaliação pneumofuncional.

5.6.4 – Escore de gravidade clínica

A gravidade clínica foi avaliada pelo escore clínico de Shwachman-Kulczycki^{107,108}, realizado na consulta ambulatorial pelo pneumologista. Este escore é dividido em quatro categorias (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos), cada uma com cinco pontuações possíveis, conforme o grau de comprometimento. Cada categoria pode ser classificada com pontos variando entre 25 e cinco, sendo a menor pontuação obtida quanto mais grave estiver o paciente. Após a soma das pontuações das quatro categorias, o escore total é obtido, e classificado em: excelente (100-86), bom (85-71), leve (70-56), moderado (55-41) e grave/severo (≤ 40). Nas consultas da Pneumologia, a avaliação radiológica não é realizada como rotina, por isso foi utilizada a soma das pontuações das demais categorias (atividade geral, exame físico e nutrição) e classificada com base no total de 75 pontos.

5.7 – AVALIAÇÃO PNEUMOFUNCIONAL

A avaliação pneumofuncional foi realizada pela pesquisadora e todos os dados coletados nos testes foram anotados no protocolo de pesquisa (APÊNDICE B) e anexados no prontuário do paciente. A avaliação constava dos seguintes testes:

- TC6M;
- Dinamometria;
- Manovacuometria;
- Mensuração do pico de fluxo expiratório.

5.7.1 – Teste de caminhada dos seis minutos

O TC6M avalia a capacidade submáxima de exercício ou a capacidade para realizar as AVD e foi realizado conforme protocolo baseado nas normas da ATS⁹⁸ no andar térreo do IFF/Fiocruz. O teste avaliou a distância máxima percorrida pelo paciente, em um corredor plano de 30 metros, demarcado a cada 3 metros e delimitado por 2 cones em suas extremidades. Antes do teste o participante permaneceu em repouso, sentado, por 10 minutos, e o procedimento foi explicado. Após 30 minutos do término do primeiro teste, o mesmo foi repetido.

O participante foi orientado a caminhar o mais rápido possível no espaço delimitado pelos cones, sem correr, podendo utilizar auxílios tipo muleta ou andador, e parar de caminhar, se julgasse necessário. A cada minuto, frases pré-estabelecidas de incentivo foram ditadas ao paciente.

Antes, a cada minuto do teste, ao final do teste e 5 minutos após o teste, a saturação periférica de oxigênio, a frequência cardíaca, a sensação de dispnéia e a sensação de esforço de membros inferiores foram mensuradas. Antes e ao final do teste também foram mensuradas a frequência respiratória e a pressão arterial.

A sensação de dispnéia e de esforço de membros inferiores foi avaliada por uma escala subjetiva, em que o participante relatou qual é o grau de dispnéia e esforço em uma escala de 0 a 5, em que “0” corresponde a nenhuma sensação de desconforto e “5” a desconforto máximo⁹⁸.

A frequência cardíaca foi avaliada utilizando-se um monitor de frequência cardíaca Polar® modelo FS2, posicionado na região torácica e a saturação periférica de oxigênio foi analisada por um oxímetro de pulso Nonin® modelo Onix 9500, posicionado no dedo indicador da mão esquerda.

A pressão arterial foi aferida no braço direito, utilizando-se manguito adequado à circunferência do braço do participante, com um esfigmomanômetro da marca Solidor® e estetoscópio marca BD® modelo Duo Sonic. Os valores de referência para pressão arterial seguiram as recomendações para idade, altura e sexo, descrita em tabela e avaliada pelos respectivos percentis de acordo com o *Fourth Report on Blood Pressure in Children and Adolescents*¹⁰⁹.

Foi calculado o percentual da distância percorrida nos 6 minutos alcançado pelo paciente em relação ao valor previsto obtido através de fórmulas descritas na literatura que são propostas para prever o resultado esperado para o teste, considerando variáveis como sexo, idade, peso e altura^{110,111}.

5.7.2 – Dinamometria

A dinamometria seguiu as normas da ASHT⁹⁰, utilizando o dinamômetro Jamar® e o valor utilizado foi a média das 3 medidas realizadas⁹⁰. Foi calculado o percentual do valor da dinamometria alcançado pelo paciente em relação ao valor previsto obtido através de fórmula descrita na literatura⁹¹. O teste foi realizado no ambulatório de fisioterapia respiratória do IFF/Fiocruz.

5.7.3 – Manovacuometria

As medidas da manovacuometria foram realizadas com um manovacúmetro analógico Wika® com escala de -150 a +150 cmH₂O, com o paciente sentado, utilizando clipe nasal, após 5 minutos de repouso. Para a mensuração da pressão inspiratória máxima (PI_{max}), foi solicitado ao paciente que expirasse completamente até o volume residual e

a seguir inspirasse com força máxima. Para a mensuração da pressão expiratória máxima (PE_{max}), foi solicitado que o participante inspirasse profundamente até a capacidade pulmonar total e a seguir expirasse com força máxima sem utilizar a musculatura da bochecha. Foram necessárias 3 medidas de cada uma das pressões para o cálculo da média de cada uma delas, que foi levada em consideração para a análise estatística. Foi calculado o percentual da manovacuometria alcançado pelo paciente em relação ao valor previsto obtido pela fórmula descrita na literatura que considera variáveis como idade, peso e altura¹¹². O teste foi realizado no ambulatório de fisioterapia respiratória (IFF/Fiocruz) de acordo com as normas da ATS¹¹³.

5.7.4 – Pico de fluxo expiratório

A medida do pico de fluxo expiratório tem como objetivo analisar o grau de obstrução ao fluxo expiratório do paciente¹¹⁴. A medida foi realizada com o participante em postura ortostática, com o medidor de pico de fluxo expiratório Mini-Wright AFS®, utilizando clipe nasal¹¹⁵. Foi solicitado ao participante que inspirasse profundamente e a seguir expirasse rapidamente contra o aparelho, posicionado na boca, evitando fuga aérea junto aos lábios. Foram necessárias 3 medidas do pico de fluxo expiratório, para utilização da média na análise estatística¹¹⁶. O teste foi realizado no ambulatório de fisioterapia respiratória pela pesquisadora.

5.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente os dados foram reunidos em uma planilha no *software* Microsoft Excel 2016® e posteriormente transferidos para os *softwares* *Statistical Package for the Social Sciences* 13.0 ou Stata 16.0 para a realização da análise estatística.

A verificação da normalidade dos dados foi realizada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com comportamento paramétrico foram apresentadas por média e desvio padrão e as não paramétricas como mediana e mínimo-máximo. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e percentuais.

Os testes *t de student* não pareado e Mann-Whitney foram utilizados para a comparação entre dois grupos, de acordo com a distribuição dos dados, paramétrico ou não paramétrico, respectivamente.

A comparação entre 3 ou mais grupos foi realizada pela análise de variância de uma via (ANOVA) seguida pelo pós teste LSD (*Least Significant Difference test*). O teste Qui-quadrado foi usado para verificar a existência de diferenças entre proporções. A análise de correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a intensidade da associação linear existente entre duas variáveis contínuas com distribuição normal.

Por fim, a regressão linear simples seguida pela regressão linear múltipla foram realizadas para a construção de um modelo para explicar a relação entre as variáveis de capacidade funcional, estado nutricional e gravidade clínica. Entraram no modelo da regressão múltipla, pelo método de entrada simultânea, todas as variáveis – contínuas ou categóricas, que alcançaram valor de $p < 0,20$ na regressão linear simples.

Quando o valor de p foi menor que 0,05, a diferença entre os resultados foi considerada estatisticamente significativa.

Exceto para a realização da análise de correlação e regressão linear, os dados das variáveis de capacidade funcional foram analisados pelo valor previsto de acordo com as fórmulas presentes na literatura.

Considerou-se para fins da análise estatística desta pesquisa referente aos dados do teste da caminhada dos seis minutos, os valores obtidos no primeiro teste já que não houve diferença entre o resultado do primeiro e do segundo teste. Além disso, os dados de crianças e adolescentes de todas as variáveis foram reunidos em um único grupo para a realização dos testes estatísticos, para evitar erros associados a amostras pequenas. Embora possam existir diferenças nos resultados obtidos por crianças e adolescentes bem como entre os sexos, essas diferenças foram minimizadas neste estudo pela utilização dos valores previstos serem obtidos, a partir de equações que consideram a idade, o sexo, o peso e a estatura.

5.9 – QUESTÕES ÉTICAS

Quanto aos aspectos éticos, o estudo foi caracterizado por não haver discriminação na seleção dos indivíduos, nem exposição dos mesmos a riscos desnecessários. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/Fiocruz (nº 0052/07) e aprovado sob o número CAAE 52272115.0.0000.5269 (ANEXO B)

O Termo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE e TALE), explicando os objetivos, os riscos e os benefícios da pesquisa, bem como os direitos do participante da mesma, foi devidamente explicado pela pesquisadora ao paciente e assinado em duas vias pelo responsável legal e todos os participantes do estudo (APÊNDICE A).

CAPÍTULO 6 – RESULTADOS

Das 174 crianças e adolescentes com FC cadastradas nos ambulatórios de FC do IFF/Fiocruz, inicialmente foram elegíveis 78 pacientes com idade entre 8 e 19 anos incompletos. Vinte pacientes foram excluídos do estudo. Um paciente se recusou a participar. Foram coletados dados de 57 pacientes, conforme demonstrado no diagrama do fluxo da pesquisa (Figura 4), com idade de $13,26 \pm 3,1$ anos, 42,1% do gênero masculino. Do total dos participantes, 11 eram crianças e 46 eram adolescentes, com idade de $8 \pm 0,52$ anos e $14,5 \pm 2,5$ anos, respectivamente.

Na Tabela 3 estão descritas as características gerais da amostra, 43,9% da amostra apresentou distúrbio obstrutivo leve (grau 1) e apenas 3,5% distúrbio ventilatório obstrutivo muito grave (grau 5), segundo a medida do VEF₁. Quanto à avaliação da gravidade da doença, em relação à soma das pontuações do escore clínico de Shwachman-Kulczycki, os pacientes alcançaram uma mediana de 70 (35-75) para o total de 75 pontos.

Na descrição do mapeamento genético, 36,8% dos pacientes não possuíam esta análise. Naqueles que realizaram o exame, a mutação F508del foi a mais frequente.

Em relação à colonização bacteriana, encontrou-se 36,8% dos pacientes negativados, 33,3% colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide (PAM) e apenas 3,5% por *Stafilococos aureus*.

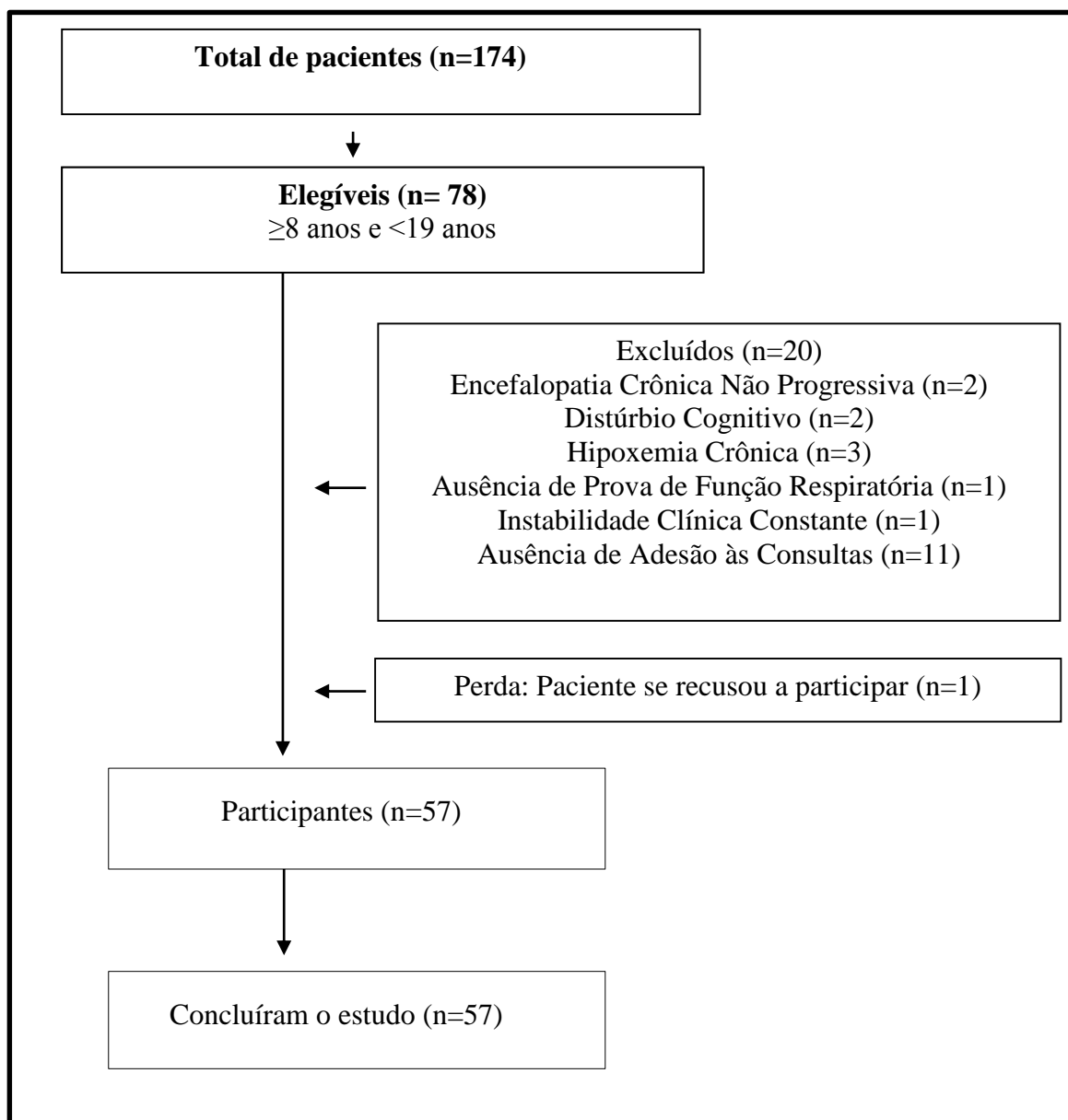


Figura 4. Fluxograma da amostra com os critérios de inclusão e exclusão.

Na distribuição da amostra em classes econômicas de acordo com o CCEB, observou-se que a maioria dos pacientes se apresenta nas classes B2 (26,3%), C1 (22,8%) e C2 (22,8%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os gêneros em relação aos dados clínicos e sociodemográficos estudados.

Tabela 3. Descrição demográfica, clínica e econômica de crianças e adolescentes com fibrose cística, segundo o gênero, atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	TOTAL (n=57)	MENINOS (n=24)	MENINAS (n=33)	p-valor
IDADE (anos)*	13,26 ± 3,1	13 ± 2,8	13,4 ± 3,4	0,631
VEF ₁ (%)**	83 (20 – 109)	89 (20 – 113)	79 (28 – 109)	0,077
VEF₁ (Classes) (n/%)				
Grau 0	13 (22,8%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,267
Grau 1	25 (43,9%)	9 (36%)	16 (64%)	
Grau 2	4 (7%)	2 (50%)	2 (50%)	
Grau 3	8 (14%)	2 (25%)	6 (75%)	
Grau 4	5 (8,8%)	1 (20%)	4 (80%)	
Grau 5	2 (3,5%)	1 (50%)	1 (50%)	
S Shwachman**	70 (30 – 75)	72 (30 – 75)	70 (50 – 75)	0,089
PFE (l/min)**	315 (130 – 650)	355 (205 – 650)	300 (130 – 450)	0,082
Mutação Genética (n/%)				
Sem mapeamento	21 (36,8%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	0,519
F508del/F508del	8 (14%)	2 (25%)	6 (75%)	
F508del/Outra	16 (28,1%)	7 (43,8%)	9 (56,2%)	
Outras Mutações	12 (21,1%)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	
Colonização Bacteriana (n/%)				
Negativados	21 (36,8%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,062
AS	2 (3,5%)	2 (100%)	0 (0%)	
PANM	4 (7%)	4 (100%)	0 (0%)	
PAM	19 (33,3%)	5 (26,3%)	14 (73,7%)	
MRSA	6 (10,5%)	3 (50%)	3 (50%)	
CBC	5 (8,8%)	2 (40%)	3 (60%)	
Critério de Classificação Econômica Brasil (n/%)				
A	2 (3,5%)	1 (50%)	1 (50%)	0,272
B1	2 (3,5%)	0 (0%)	2 (100%)	
B2	15 (26,3%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	
C1	13 (22,8%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	
C2	13 (22,8%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	
D-E	10 (17,5%)	7 (70%)	3 (30%)	

*Variáveis com distribuição normal. **Variáveis que não apresentaram distribuição normal. #Teste do Quiquadrado. VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo. PFE: Pico de fluxo expiratório. SA: *Staphylococcus aureus*. PANM: *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide. PAM: *Pseudomonas aeruginosa* crônica. MRSA: *Staphylococcus aureus* metilina resistente. CBC: Complexo *Burkholderia cepacea*.

Para a avaliação do estado nutricional, foram analisadas as seguintes variáveis: pIMC/I, pE/I e pCMB. Em relação ao pIMC/I, os pacientes apresentaram valor médio de 34,6 ± 26,6, estando 59,6% dos pacientes em risco nutricional e 22,8% sendo considerados desnutridos. Ao avaliar o pE/I, 15,8% apresentaram baixa estatura para idade. Quanto à composição corporal de acordo com a CMB, a maioria estava acima do percentil 5 (66,7%) (Tabela 4).

A média do percentual de GC foi 22% ± 8,5% e aproximadamente a metade dos pacientes estudados possuía um percentual de gordura considerado ótimo. Não houve

diferença estatisticamente significativa no perfil nutricional entre os gêneros, exceto quanto ao percentual de gordura, onde as meninas apresentaram maiores valores em relação aos meninos (Tabela 4).

Tabela 4. Descrição nutricional de crianças e adolescentes com fibrose cística, segundo o gênero, atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	TOTAL	MENINOS	MENINAS	p-valor
PESO (kg)*	41 ± 13,1	40,5 ± 11,2	41,3 ± 14,4	0,826
ALTURA (cm)*	149,3 ± 14,6	151,5 ± 15,3	147,8 ± 14,1	0,357
IMC/I (percentil)				
≥ 50 (n/%)	10 (17,5%)	5 (50%)	5 (50%)	0,844 [#]
≥10-<50 (n/%)	34 (59,6%)	14 (41,2%)	20 (58,8%)	
< 10 (n/%)	13 (22,8%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	
E/I (percentil)				
≤ 10 (n/%)	9 (15,8%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,188 [#]
> 10 (n/%)	48 (84,2%)	22 (45,8%)	26 (54,2%)	
CMB (percentil)				
≤ 5 (n/%)	19 (33,3%)	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0,088 [#]
> 5 (n/%)	38 (66,7%)	13 (34,2%)	25 (65,8%)	
MLG (Kg)*	31,3 ± 8	32,9 ± 8,9	30,1 ± 7,2	0,205
%GC*	22 ± 8,5	18,5 ± 6,7	24,5 ± 8,8	0,008
Classificação de Gordura Corporal (n/%)				
Baixo	4 (7%)	1(25%)	3 (75%)	0,699
Ótimo	29 (50,9%)	14 (48,3%)	15 (51,7%)	
Moderadamente Alto	15 (26,3%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Alto	9 (15,8%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	

*Variáveis com distribuição normal. **Variáveis que não apresentaram distribuição normal. [#]Teste do Quiquadrado.. IMC/I: índice de massa corporal. CMB: circunferência muscular do braço. E/I: estatura para a idade. MLG: massa livre de gordura. %GC: percentual de gordura corporal.

Quanto à capacidade funcional, não houve diferença estatisticamente significativa entre a distância percorrida do primeiro e do segundo T6CM, tanto em valores absolutos ($p=0,801$), quanto em valores percentuais do previsto ($p=0,759$). Assim, para a análise geral, foi utilizado o primeiro teste. Neste, os pacientes caminharam em média $634,7 \pm 66,8$ m, ou seja, $96,9\% \pm 9,5\%$ do valor predito.

Em relação à força de prensão manual (FPM), os pacientes alcançaram $21,4 \pm 8,9$ Kgf na dinamometria, que corresponde a $81,6 \pm 17,8\%$ do predito.

As medidas de força muscular respiratória demonstraram que os pacientes apresentaram valores médios de P_{Imax} e P_{E_{max}} de $-82,3 \pm 36,1$ cmH₂O e $71,5 \pm 31,4$ cmH₂O, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre

meninos e meninas na avaliação pneumofuncional, exceto para a distância percorrida absoluta. Porém, após considerar a influência de diversos fatores utilizando a fórmula de predição, observou-se que os gêneros obtiveram valores previstos semelhantes (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados da avaliação pneumofuncional (TC6M, dinamometria e manovacuometria) de crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	TOTAL	MENINOS	MENINAS	<i>p</i> -valor
TC6M (m)	634,7 ± 66,8	655,6 ± 69,4	619,4 ± 61,5	0,043
TC6M (%)	96,9 ± 9,5	99,5 ± 10,2	95,1 ± 8,6	0,082
FPM (kgf)	21,4 ± 8,9	23,5 ± 10,6	19,8 ± 7,2	0,130
FPM (%)	81,6 ± 17,8	85,6 ± 16,3	78,8 ± 18,5	0,155
PI _{max} (cmH ₂ O)	-82,3 ± 36,1	-90,4 ± 37,4	-76,4 ± 34,5	0,148
PI _{max} (%)	83,1 ± 35,3	83,9 ± 34,4	82,5 ± 36,4	0,145
PE _{max} (cmH ₂ O)	71,5 ± 31,4	77,7 ± 34,7	67 ± 28,5	0,206
PE _{max} (%)	61,1 ± 24,9	62,5 ± 24,5	60 ± 25,4	0,377

TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos; FPM: Força de prensão manual; PI_{max}: Pressão inspiratória máxima; PE_{max}: Pressão expiratória máxima.

Ao comparar as médias da distância percorrida no TC6M, da FPM, da PI_{max} e da PE_{max}, segundo as categorias do pCMB, observou-se que somente houve diferença estatisticamente significativa na FPM (dinamometria), nos desnutridos, segundo as categorias do pIMC/I, houve diferença estatisticamente significativa entre as distâncias percorridas no TC6M pelos nutridos (pIMC/I ≥ 50) e desnutridos (pIMC/I < 10) e entre os valores médios da FPM quando comparados os desnutridos com os nutridos e os pacientes em risco nutricional com os nutridos (Tabela 6).

Na comparação das médias obtidas no TC6M, FPM, PI_{max} e PE_{max}, segundo a classe da mutação da CFTR, não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

Os indivíduos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram menor distância percorrida em relação aos negativados e aos colonizados por outros microorganismos, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Tabela 8).

Ao analisar a correlação entre os resultados dos testes e as variáveis clínicas, observou-se que apenas o TC6M apresentou correlação estatisticamente significativa com o VEF₁ e o escore de Shwachman-Kulczycki (Tabela 9).

Tabela 6: Comparação das médias das variáveis de interesse, segundo as categorias dos percentis do IMC/I, da E/I e da CMB em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	TC6M (%predito)	Dinamometria (%predito)	PI max (%predito)	PE max (%predito)
IMC/I (percentil)				
< 10	88 ± 19 [#]	76,5 ± 12,8 [#]	71,7 ± 45,7	58,9 ± 31,6
≥10 - <50	95,5 ± 8,3	78,9 ± 16,8 ^{##}	84,7 ± 35,6	59,3 ± 24,7
≥ 50	100,9 ± 9,2 [#]	92,8 ± 19,9 ^{##}	87,6 ± 24,9	67,4 ± 20,1
<i>p</i> -valor (**)	0,027*	0,03*	0,522	0,586
pE/I (percentil)				
≤ 10	98,8 ± 7,2	71,9 ± 12,6	87,7 ± 43,6	63,6 ± 25,5
> 10	94,8 ± 12,2	83,5 ± 18,1	82,2 ± 34	60,6 ± 25
<i>p</i> -valor (*)	0,342	0,073	0,668	0,747
CMB (percentil)				
≤ 5	92,3 ± 14,8	74,8 ± 15,2	74 ± 37,2	62,8 ± 23,1
> 5	96,9 ± 9,4	85,1 ± 18,1	87,6 ± 33,8	60,2 ± 26
<i>p</i> -valor (*)	0,159	0,038*	0,170	0,713

*teste t não pareado. ** ANOVA de uma via com pós-teste LSD. [#]*p* <0,05 quando comparados os grupos de IMC/I com percentis ≤10 e ≥50. ^{##}*p* <0,05 quando comparados os grupos de IMC/I entre ≥10 e <50 e ≥ p50. IMC/I: índice de massa corporal para a idade. E/I: estatura para a idade. CMB: circunferência muscular do braço.

Tabela 7: Comparação das médias das variáveis da avaliação pneumofuncional, segundo a classe da mutação da CFTR em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	F508del/F508del	F508del/outras	Outras mutações	<i>p</i> -valor
TC6M	94,1 ± 7,9	89,9 ± 15,8	100,6 ± 9,9	0,100
FPM	72,8 ± 20,4	78 ± 16,1	87 ± 10,1	0,127
PI _{max}	83,6 ± 28,4	68,5 ± 35,5	93,8 ± 30,4	0,133
PE _{max}	68,7 ± 25,3	57,9 ± 28,5	69,7 ± 25,7	0,410

TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos. FPM: Força de preensão manual. PI_{max}: Pressão inspiratória máxima. PE_{max}: Pressão expiratória máxima.

Tabela 8: Comparação das médias das variáveis da avaliação pneumofuncional, segundo a colonização bacteriana em crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	Negativados	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Outras	<i>p</i> -valor
TC6M	99,2 ± 8,5 [#]	90,1 ± 13,5 [#] ^{##}	98,7 ± 8,8 ^{##}	0,014*
FPM	81,8 ± 18,9	79,8 ± 16,5	84,6 ± 19	0,744
PI _{max}	92,2 ± 39,2	76,6 ± 34,1	79,8 ± 29,5	0,322
PE _{max}	64 ± 19,5	55,8 ± 30,1	65,8 ± 22,6	0,418

* ANOVA de uma via com pós-teste LSD. [#]*p* <0,05 quando comparados o grupo dos negativados com o grupo dos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. ^{##}*p* <0,05 quando comparados o grupo dos

colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* com o grupo dos colonizados por outras bactérias. TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos. FPM: Força de prensão manual. PImax: Pressão inspiratória máxima. PEmax: Pressão expiratória máxima.

Tabela 9: Análise da correlação entre as variáveis da avaliação pneumofuncional e as variáveis clínicas em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	VEF ₁		Escore de Shwachman	
	R	p-valor	R	p-valor
TC6M	0,403	0,002*	0,450	<0,001*
FPM	0,124	0,357	0,125	0,356
PImax	0,248	0,063	0,106	0,434
PEmax	0,234	0,08	0,058	0,671

* $p < 0,05$ segundo a Correlação de Pearson. VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo. TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos. FPM: Força de prensão manual. PImax: Pressão inspiratória máxima. PEmax: Pressão expiratória máxima.

Na análise da regressão linear simples, com a distância percorrida no TC6M como variável dependente, as variáveis que mostraram associação ($p \leq 0,20$) positiva foram o gênero, a idade, o peso, a estatura, a MLG, e o VEF₁. A presença da mutação F508del e o gênero tendo o masculino como referência, mostraram uma associação negativa (Tabela 10). Mas na regressão linear múltipla somente o VEF₁ mostrou associação positiva estatisticamente significativa. (Tabela 11).

A regressão linear simples, assumindo a dinamometria como variável dependente, mostra que as variáveis que apresentaram associação estatística positiva ($p \leq 0,20$) foram a idade, o peso, a estatura, a MLG e a colonização por MRSA e PA e as que apresentaram associação estatística negativa foram o gênero feminino e a presença da homozigose para F508del (Tabela 12). No modelo de regressão linear múltipla somente a MLG apresentou associação estatística ($p < 0,05$) (Tabela 13).

Analisando a regressão linear simples com a PImax como variável dependente, as variáveis que mostraram associação ($p \leq 0,20$) foram o gênero, o peso, a estatura, o $pIMC < 10$ e $pCMB \leq 5$, a MLG, a presença da mutação F508del tanto em heterozigose e

o VEF₁ (Tabela 14) mas nenhuma variável apresentou associação estatística no modelo de regressão linear múltipla (Tabela 15).

Tabela 10: Regressão linear simples com o TC6M como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	TC6M		
	Modelo de Regressão Linear Simples		
	B	IC 95%	p-valor
Gênero (Referência masculino)	-34,983	[-75,425; 5,458]	0,089*
Idade (anos)	4,796	[1,639; 11,231]	0,141*
Peso (kg)	1,578	[0,055; 3,102]	0,043**
Estatura (m)	1,435	[0,071; 2,798]	0,040**
pE/I <10 (Referência pE/I >10)	1,401	[-54,832; 57,634]	0,960
pIMC/I ≥10 e <50 (Referência pIMC/I >10)	-1,908	[-51,992; 48,176]	0,939
pIMC/I <10	-38,348	[-102,951; 26,256]	0,239
pCMB ≤ 5	-11,858	[-55,238; 31,523]	0,586
%GC	1,180	[-1,241; 3,602]	0,333
MLG (kg)	2,789	[0,312; 5,266]	0,028**
VEF ₁ (%)	1,404	[0,543; 2,265]	0,002**
Mutação F508del/outras (Referência outras mutações)	-41,292	[-102,540; 19,956]	0,179*
Mutação F508del/F508del	-66,229	[-139,435; 6,976]	0,075*
Colonização por SA (Referência negativados)	16,945	[-100,780; 134,671]	0,774
Colonização por PANM	-25,680	[-112,468; 61,109]	0,774
Colonização por PAM	10,222	[-40,149; 60,592]	0,685
Colonização por MRSA	-3,388	[-77,031; 70,254]	0,927
Colonização por CBC	27,295	[587,089; 656,520]	0,492

*p-valor<0,20; **p-valor<0,05. pE/I: PERCENTIL DA estatura para a idade. pIMC: percentil do índice de massa corporal. pCMB: percentil da circunferência muscular do braço. %GC: percentual de gordura corporal. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo. SA: *Staphylococcus aureus*. PANM: *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide. PAM: *Pseudomonas aeruginosa* mucóide. MRSA: *Staphylococcus aureus* metilina resistente. CBC: Complexo *Burkholderia cepacea*.

Tabela 11: Regressão linear múltipla com o TC6M como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	TC6M		
	Regressão Linear Múltipla		
	B	IC 95%	p-valor
Gênero (Referência masculino)	-18,973	[-62,543; 24,595]	0,386
Idade (anos)	0,501	[-0,540; 1,542]	0,339
Peso (kg)	-0,192	[-3,292; 2,909]	0,902
Estatura (m)	1,566	[-2,368; 5,500]	0,428
MLG (kg)	-1,252	[-9,060; 6,555]	0,749
VEF ₁ (%)	1,764	[0,828; 2,700]	<0,001*

*p-valor<0,05. IMC: índice de massa corporal. CMB: circunferência muscular do braço. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo.

Na regressão linear simples, com a PEmax como variável dependente, as variáveis que mostraram associação ($p \leq 0,20$) foram o gênero masculino, o peso, a estatura, a MLG,

o VEF₁ a presença de F508del em heterozigose e a colonização por PA (Tabela 16), mas no modelo de regressão linear múltipla, somente o VEF₁ apresentou associação estatística positiva (Tabela 17).

Tabela 12: Regressão linear simples com a dinamometria como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	Dinamometria		
	Modelo de Regressão Linear Simples		
	B	IC 95%	p-valor
Gênero (Referência masculino)	-3,610	[-8,317; 1,097]	0,130*
Idade (anos)	2,189	[1,712; 2,666]	<0,001**
Peso (kg)	0,501	[0,377; 0,624]	<0,001**
Estatura (m)	0,519	[0,434; 0,604]	<0,001**
pE/I <10	-3,736	[-10,166; 2,694]	0,249
pIMC/I ≥10 e <50	-0,367	[-6,246; 5,513]	0,901
pIMC/I <10	1,592	[-5,992; 9,176]	0,675
pCMB ≤ 5	-1,105	[-6,131; 3,921]	0,661
%GC	0,154	[-0,125; 0,434]	0,273
MLG (kg)	0,978	[0,837; 1,119]	<0,001**
VEF ₁ (%)	-0,050	[-0,158; 0,058]	0,357
Mutação F508del/outras	-1,083	[-7,091; 4,924]	0,716
Mutação F508del/F508del	-7,583	[-14,764; -0,403]	0,039
Colonização por AS	-0,333	[-12,221; 11,554]	0,955
Colonização por PANM	14,167	[5,403; 22,930]	0,002
Colonização por PAM	7,667	[2,580; 12,753]	0,004
Colonização por MRSA	4,833	[-2,603; 12,269]	0,198
Colonização por CBC	-0,133	[-8,127; 7,860]	0,973

*p-valor<0,20; **p-valor<0,05. pE/I: percentil Do estatura para a idade. pIMC: percentil do índice de massa corporal para a idade. pCMB: percentil do circunferência muscular do braço %GC: percentual de gordura corporal. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo. SA: *Staphylococcus aureus*. PANM: *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide. PAM: *Pseudomonas aeruginosa* mucóide. MRSA: *Staphylococcus aureus* metilina resistente. CBC: Complexo *Burkholderia cepacea*.

Tabela 13: Regressão linear múltipla com a dinamometria como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	Dinamometria		
	Regressão Linear Múltipla		
	B	IC 95%	p-valor
Sexo (Referência: masculino)	-1,879	[-4,488; 0,729]	0,154
Idade (anos)	0,059	[-0,002; 0,120]	0,057
Peso (kg)	-0,152	[-0,197; 1,167]	0,867
Estatura (m)	0,058	[-0,178; 0,295]	0,624
MLG	0,657	[0,182; 1,131]	0,008*

*p-valor<0,05. MLG: massa livre de gordura.

Tabela 14: Regressão linear simples com a Pressão Inspiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	Pimax		
	Modelo de Regressão Linear Simples		
	B	IC 95%	p-valor
Sexo (Referência: masculino)	14,053	[-5,149; 33,255]	0,148*
Idade (anos)	-0,607	[-3,697; 2,482]	0,695
Peso (kg)	-0,691	[-1,413; 0,030]	0,060*
Estatura (m)	-0,558	[-1,209; 0,093]	0,091*
pE/I <10	9,965	[-16,401; 33,255]	0,452
pIMC/I entre 10 e 50	6,086	[-17,495; 29,667]	0,607
pIMC/I <10	21,115	[-9,301; 51,532]	0,170*
pCMB <5	14,079	[-6,066; 34,224]	0,167*
MLG (kg)	-1,180	[-2,358; -0,002]	0,050**
VEF ₁ (%)	-0,408	[-0,837; 0,022]	0,063*
Mutação F508del/outras	24,688	[-2,702; 52,077]	0,076*
Mutação F508del/F508del	18,75	[-13,987; 51,487]	0,252
Colonização por AS	-12,738	[-67,706; 42,230]	0,644
Colonização por PANM	-7,738	[-48,261; 32,785]	0,703
Colonização por PAM	3,446	[-20,073; 26,965]	0,770
Colonização por MRSA	3,095	[-31,289; 37,480]	0,857
Colonização por CBC	22,762	[-14,201; 59,724]	0,222

*p-valor<0,20; **p-valor<0,05. pE/I: Percentil estatura para a idade. p IMC: Percentil de índice de massa corporal. IMC/I: índice de massa corporal para a idade. pCMB: Percentil da circunferência muscular do braço. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo. SA: *Staphylococcus aureus*. PANM: *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide. PAM: *Pseudomonas aeruginosa* mucóide. MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicina resistente. CBC: Complexo *Burkholderia cepacea*. Kg: quilogramas. M: metros.

Tabela 15: Regressão linear múltipla com a Pressão Inspiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	Pimax		
	Modelo de Regressão Linear Múltipla		
	B	IC 95%	p-valor
Sexo (Referência: masculino)	12,108	[-9,514; 33,730]	0,266
Peso (kg)	-0,060	[-1,648; 1,528]	0,940
Estatura (m)	-0,827	[-2,824; 1,170]	0,409
pCMB <5	17,559	[-4,138; 39,256]	0,110
MLG (kg)	0,427	[-3,588; 4,443]	0,832
VEF ₁ (%)	-0,433	[-0,906; 0,040]	0,072

pE/I: Percentil estatura para a idade. pIMC: índice de massa corporal. IMC/I: Percentil índice de massa corporal para a idade. pCMB: Percentil da circunferência muscular do braço. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo. Kg: quilogramas. M: metros.

Tabela 16: Regressão linear simples com a Pressão Expiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	PEmax		
	Modelo de Regressão Linear Simples		
	B	IC 95%	p-valor
Sexo (Referência: masculino)	-10,739	[-27,545; 6,068]	0,206
Idade (anos)	0,953	[-1,731; 3,636]	0,480
Peso (kg)	0,575	[-0,056; 1,206]	0,073*
Estatura (m)	0,538	[-0,026; 1,101]	0,061*
pE/I <10	-5,729	[-28,770; 17,312]	0,620
pIMC/I entre 10 e 50	-11,799	[-32,452; 8,855]	0,257
pIMC/I <10	-12,769	[-39,410; 13,871]	0,341
pCMB <5	3,684	[-14,151; 21,519]	0,680
%GC	0,531	[-0,462; 1,523]	0,289
MLG (kg)	0,896	[-0,140; 1,931]	0,089*
VEF ₁ (%)	0,335	[-0,041; 0,710]	0,080*
Mutação F508del/outras	-16,875	[-42,710; 8,960]	0,193
Mutação F508del/F508del	-15,000	[-45,878; 15,878]	0,330
Colonização por AS	26,429	[-21,070; 73,927]	0,269
Colonização por PANM	23,929	[-11,088; 58,945]	0,176*
Colonização por PAM	0,376	[-19,947; 20,699]	0,971
Colonização por MRSA	0,595	[-29,117; 30,308]	0,968
Colonização por CBC	1,429	[-30,511; 33,368]	0,929

*p-valor<0,20; **p-valor≤0,05. pE/I: Percentil estatura para a idade. pIMC: Percentil índice de massa corporal. IMC/I: índice de massa corporal para a idade. pCMB: Percentil da circunferência muscular do braço. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo. SA: *Staphylococcus aureus*. PANM: *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide. PAM: *Pseudomonas aeruginosa* mucóide. MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicina resistente. CBC: Complexo *Burkholderia cepacea*.

Tabela 17: Regressão linear múltipla com a Pressão Expiratória Máxima como variável dependente em crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	PEmax		
	Regressão Linear Múltipla		
	B	IC 95%	p-valor
Peso (kg)	0,045	[-1,210; 1,300]	0,943
Estatura (m)	1,496	[-0,234; 3,227]	0,089
MLG (kg)	-2,476	[-6,622; 1,671]	0,236
VEF ₁ (%)	0,439	[0,044; 0,834]	0,030*

*p-valor<0,05. MLG: massa livre de gordura. VEF₁: volume expiratório forçado do primeiro segundo.

CAPÍTULO 7 – DISCUSSÃO

Segundo os resultados desta pesquisa, o comprometimento do estado nutricional quando avaliado pelo índice IMC/I, associou-se à diminuição da capacidade funcional e da força muscular de membros superiores em crianças e adolescentes com FC. Este dado é relevante, visto que a amostra estudada representa 26% da população total de pacientes com FC do estado do Rio de Janeiro. Segundo o REBRAFC (2014), existem hoje no Brasil 3511 indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, sendo o Rio de Janeiro o sexto estado de maior prevalência³⁷.

Neste estudo, demonstrou-se que a maioria dos pacientes tinha boas condições clínicas devido à alta prevalência do distúrbio ventilatório obstrutivo leve (grau 1) e escore de Shwachman-Kulczycki excelente. Este fato demonstra que não houve instabilidade clínica dos participantes durante a pesquisa e confirma que aqueles cronicamente instáveis foram excluídos do estudo.

A exclusão dos pacientes cronicamente instáveis pode explicar o motivo dos valores de capacidade funcional adequados, ou seja, distância média percorrida de $96,9 \pm 9,5\%$ do valor predito no TC6M. As boas condições clínicas da maioria dos pacientes elegíveis para a pesquisa podem estar associadas ao acompanhamento dos mesmos por um centro de referência.

Resultado semelhante foi obtido por Gulmans e cols (1996), que ao avaliarem a reprodutibilidade do TC6M em 23 crianças e adolescentes com FC, encontraram valores altos relacionados à distância percorrida em uma amostra que também possuía pouco comprometimento da função pulmonar¹¹⁷.

Nos resultados deste estudo, o VEF₁ e o escore de Shwachman-Kulczycki apresentaram correlação positiva com o TC6M. Assim, pacientes com maior gravidade

segundo a prova de função e o escore de Shwachman-Kulczycki, caminharam menos. Muitos estudos apresentam resultados similares em relação ao VEF₁, porém a correlação entre o escore de Shwachman-Kulczycki e o TC6M ainda não foi descrita na literatura¹¹⁸⁻¹²⁰.

A medida do VEF₁, um dos principais parâmetros de avaliação da função pulmonar, é realizada na rotina dos pacientes com FC e reflete o grau de obstrução ao fluxo aéreo. Esta obstrução, associada à redução da elasticidade de recuo pulmonar, limita a capacidade ventilatória nesses pacientes, o que gera impacto na capacidade funcional, limitando a realização das AVD e reduzindo a sobrevida¹²¹.

Segundo o REBRAFC (2014), 33% dos pacientes com FC com idade entre 6 e 17 anos já apresentam alterações moderadas a graves na prova de função pulmonar, sendo estas repercussões a principal causa de óbito nesta população³⁷.

O escore de Shwachman-Kulczycki compara as manifestações clínicas, detecta os efeitos do tratamento e determina a gravidade da doença¹²². Freire e cols (2008) concluíram em seu estudo que este escore reflete a condição clínica do paciente com FC, visto que ele se correlaciona positivamente com a prova de função pulmonar¹²³. Logo, tanto o VEF₁ quanto o escore de Shwachman-Kulczycki são eficazes para predizer a gravidade clínica destes indivíduos.

Na população estudada observou-se a inexistência do mapeamento genético em 36,8% e entre os pacientes que realizaram análise genética, a predominância da mutação F508del em pelo menos um dos alelos. Resultado similar ao levantamento do REBRAFC (2014) e da OMS, em que a predominância desta mutação foi encontrada na Europa, América do Norte, América Latina, Ásia e Oceania^{37,124}.

A ausência de mapeamento genético pode gerar impacto no tratamento desses pacientes. Cabe ressaltar que já é relatada a influência da anormalidade da CFTR na força

muscular respiratória conforme relato do estudo de Divangahi e cols (2009) realizado em ratos com e sem deficiência de CFTR, em que o primeiro grupo apresentou grau de fraqueza muscular respiratória maior que o segundo⁸¹.

Neste estudo observou-se associação negativa estatisticamente significativa entre a capacidade funcional e a presença da mutação F508del em heterozigose e homozigose. A presença desta mutação em homozigose também foi associada negativamente à FPM. Estes dados sugerem a influência da gravidade da mutação F508del na capacidade funcional e na FPM.

Entretanto na forma de heterozigose, a mesma apresentou associação positiva com a P_{Imax}. O fato da presença da mutação F508del em heterozigose estar associada positivamente à P_{Imax} sugere que as outras mutações não identificadas talvez apresentem um fenótipo grave, sobrecarregando a musculatura inspiratória e exercendo o efeito de treinamento muscular.

Ao comparar as médias entre os grupos de mutações diferentes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da capacidade funcional, força de preensão manual e força respiratória, talvez devido ao baixo tamanho amostral de cada grupo. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Leeuwen e cols (2012) que estudaram 149 adolescentes holandeses com FC e observaram que o genótipo também não influenciou na capacidade de exercício¹²⁵.

Ao analisar os dados referentes à colonização bacteriana, 33,3% dos pacientes eram colonizados por PAM. Este resultado foi diferente do encontrado no levantamento do REBRAFC (2014), em que o patógeno predominante foi o *Staphylococcus aureus* (58,5%)³⁷. Esta discrepância pode estar relacionada à idade dos pacientes estudados, visto que a colonização por *Staphylococcus aureus* ocorre precocemente nos primeiros meses de vida e a proliferação de *Pseudomonas aeruginosa* ocorre posteriormente¹²⁶. A

população brasileira segundo o REBRAFC (2014) é composta por todas as idades com mediana de 11,5 anos e a amostra deste estudo apresentava idade entre 8 e 19 anos incompletos.

Neste estudo, as crianças colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram menor distância percorrida em relação às negativadas e às colonizadas por outras bactérias, o que também foi encontrado por Leeuwen e cols (2012), em que observou-se associação negativa entre a colonização por PAM e a capacidade de exercício nos adolescentes com FC¹²⁵. Isto pode ser explicado porque segundo alguns autores, a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* acelera o declínio da função pulmonar^{39,40,125}. Este fato pode ter influenciado a capacidade funcional com redução da distância percorrida no TC6M e conseqüentemente pode aumentar a morbi-mortalidade pelo pior prognóstico.

Quanto à avaliação do estado nutricional, a prevalência da desnutrição foi discrepante segundo a avaliação pelo CMB/I e pelo IMC/I. De acordo com essas variáveis, 33,3% e 22,8% dos pacientes foram considerados desnutridos respectivamente. Resultado semelhante foi encontrado no estudo realizado por Aquino e cols (2014) que estudaram 46 crianças e adolescentes brasileiros acompanhados no IFF/Fiocruz e observaram que a prevalência da desnutrição também foi diferente dependendo dos parâmetros usados na avaliação do estado nutricional, com predominância desta quando avaliada pela CMB¹²⁷.

Desta forma, a análise da composição corporal é um parâmetro importante da avaliação nutricional e detecta a desnutrição mais precocemente por avaliar os compartimentos corporais e a depleção da massa livre de gordura^{64,128}.

Este fato é corroborado pela classificação de Slaughter, em que somente 7% das crianças e adolescentes estudados apresentaram inadequação do percentual de gordura

corporal, o que sugere o comprometimento da MLG com preservação do tecido gorduroso. Isto é explicado porque o IMC não avalia a composição corporal, visto que não distingue o peso associado ao músculo ou à gordura corporal e muitas vezes apresenta valores adequados ou aumentados por excesso de massa gorda.

No estado inflamatório crônico, comum nestes pacientes, as citocinas pró-inflamatórias locais podem exercer efeito negativo na massa muscular por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio que induzem a proteólise muscular, além de suprimir a ação do fator de crescimento insulina-1 (IGF1), estimulador da síntese proteica muscular¹²⁹.

Observou-se neste estudo que não houve diferença estatisticamente significativa entre a distância percorrida do primeiro e do segundo T6CM, tanto em valores absolutos quanto em valores percentuais do previsto, sugerindo que não é necessária a realização do segundo teste de caminhada, o que vem ao encontro da literatura, confirmando a sua reprodutibilidade⁹⁸. Por isso, segundo as diretrizes da ATS, nem sempre é necessário o segundo teste⁹⁸.

Apesar disso, alguns autores ainda sugerem a realização de dois TC6M⁹⁻¹³. Um dos motivos que podem explicar esta contradição é o uso de protocolos diferentes, com incentivo ou não, tamanhos variados de corredores, acompanhamento ou não durante a realização do teste.

O TC6M é relevante na população de pacientes com FC por vários motivos. Este teste é muito utilizado como forma de avaliar a aptidão física em indivíduos pouco condicionados fisicamente que, por fatores variados, não realizam o teste ergométrico e possui boa correlação com o consumo máximo de oxigênio (VO_2). Além disso, é facilmente aplicado, melhor tolerado e reflete melhor as AVD⁹⁸.

Ainda sob o ponto de vista clínico, atualmente, o TC6M tem sido utilizado em doenças pulmonares crônicas como teste funcional submáximo com o objetivo de avaliar e /ou acompanhar a progressão da doença pulmonar^{97,98,100}.

Ao avaliar a força muscular expiratória, observou-se valores abaixo da normalidade (média de 61,1% do valor predito), o que sugere que mesmo em boas condições clínicas, existe depleção muscular expiratória, ainda que na ausência de comprometimento muscular inspiratório, ou seja, há uma preservação da musculatura inspiratória nos participantes deste estudo.

Entretanto, resultados contrários foram encontrados por Ziegler e cols (2007) que avaliaram 41 adolescentes e adultos brasileiros com FC e idade média de 23,7 anos, em que os percentuais dos valores preditos foram semelhantes entre a P_{Imax} e a P_{E_{max}}. Porém no referido estudo, os participantes apresentaram maior comprometimento da função pulmonar com VEF₁ médio de 55,1%¹³⁰.

Resultados conflitivos (valores baixos, adequados e até mesmo altos) sobre a força muscular respiratória observados nesses pacientes são demonstrados em vários estudos^{18,131-133}. Isto sugere que valores acima do predito são devidos à tosse crônica e ao aumento do trabalho respiratório com treinamento desses músculos que levam a uma compensação associada à preservação da força muscular respiratória.

Desta forma, a depreciação da força muscular expiratória associada à preservação da inspiratória encontrada neste estudo pode estar relacionada às boas condições clínicas dos participantes, visto que as agudizações na amostra foram menos frequentes, o que sugere menor impacto do treinamento pela tosse e trabalho respiratório dessa musculatura.

Embora os pacientes deste estudo tenham apresentado valores de P_{E_{max}} abaixo dos valores previstos, não houve diferença na força muscular respiratória entre os

pacientes nutridos e desnutridos de acordo com o IMC/I, o que também foi relatado por vários estudos¹³⁴⁻¹³⁶.

Mark e cols (1986) estudaram pacientes com FC e asma e concluíram que a força muscular respiratória tanto inspiratória quanto expiratória, estava relacionada ao efeito de treinamento e não ao estado nutricional. Resultado semelhante foi encontrado por O'Neills e cols (1983), em que a P_{Imax} e a P_{E_{max}} apresentavam valores normais ou maiores nos pacientes com FC em relação aos indivíduos saudáveis e ainda assim, esses valores eram independentes ao estado nutricional. Os dados obtidos no estudo de Ziegler e cols (2008), apesar de ter sido realizado na população adulta, também corroboram os resultados deste estudo¹³⁴⁻¹³⁶.

Neste estudo, demonstrou-se que pacientes com IMC/I menor que o percentil 10 apresentaram menor distância percorrida no TC6M, evidenciando comprometimento da capacidade funcional naqueles considerados desnutridos. Pastré e cols (2014), ao avaliarem 102 adultos com FC em centros de referência franceses, também concluíram que a capacidade funcional estava correlacionada ao IMC¹¹⁸.

Além disso, foi observado que a estatura influenciou positivamente os valores do TC6M. Este fato é relevante porque existe correlação entre estatura e função pulmonar na literatura¹³⁷ e a maioria dos pacientes estudados apresentaram ambas em valores adequados. O TC6M também se mostrou influenciado pela MLG, o que reforça o fato de que quanto mais massa muscular, maior a capacidade funcional.

No presente estudo, os pacientes que apresentaram comprometimento do estado nutricional pela CMB (percentil menor e igual a 5) e pelo IMC/I (percentil menor que 10), também apresentaram valores de FPM reduzidos. De Meer e cols (1999) apresentaram o mesmo resultado em seu estudo, em que valores menores de CMB e MLG foram associados à redução da função muscular periférica, levando a um impacto na

capacidade funcional, mesmo com espirometria adequada. Porém, a avaliação da capacidade funcional foi realizada por cicloergometria, que é um teste máximo⁸². A diferença da FPM entre os nutridos e desnutridos, de acordo com a CMB, reflete a diminuição da massa muscular de braço e da força muscular global.

Entretanto, Hallin e cols (2011) ao estudarem pacientes com DPOC, constataram que os valores da FPM e capacidade funcional estavam associados à CMB e à MLG, mas não ao IMC. Essa discrepância pode estar associada à faixa etária do grupo com DPOC avaliado que foi composto por adultos com idade média de 64 anos¹³⁸.

Outro resultado importante no presente estudo foi a influência do gênero tanto na capacidade funcional quanto na força muscular esquelética. Este dado é interessante, pois na literatura, o gênero masculino apresenta 19% menos risco de morrer que o gênero feminino¹³⁹. Isto sugere que o sexo masculino apresenta menor gravidade da doença e melhor função pulmonar, o que acarreta em melhor capacidade funcional e aumento da sobrevida.

Esses dados sugerem a importância do estado nutricional e da gravidade da doença na capacidade funcional e nas atividades diárias dos pacientes com FC e conseqüentemente, na qualidade de vida. Assim, o comprometimento nutricional é de relevância e deve sempre ser considerado na análise dos testes pneumofuncionais nessa população.

Vale ressaltar que, com o aperfeiçoamento das terapias, a sobrevida destes pacientes aumentou nas últimas décadas. Assim, a melhora da capacidade funcional, da força muscular e do estado nutricional de crianças e adolescentes refletirá em melhor qualidade de vida na idade adulta.

O presente estudo confirmou a importância da avaliação da capacidade funcional, da força muscular e do estado nutricional na prática clínica, uma vez que o resultado dessa

avaliação pode contribuir para a intervenção precoce e melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

CAPÍTULO 8 – LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do estudo é seu delineamento transversal, que não permite a inferência causal sobre a associação entre o estado nutricional, a força muscular e a capacidade funcional.

Além disso, o tamanho amostral, por ser pequeno visto que a FC é uma doença rara, não propicia a análise estatística entre os grupos de faixa etária e de gênero.

Outra limitação é a ausência de grupo controle que impossibilita a comparação entre os indivíduos com FC e os indivíduos saudáveis.

CAPÍTULO 9 – CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados neste estudo, conclui-se que existiu alta prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo leve, associado a valores adequados da capacidade funcional, força muscular periférica e força muscular inspiratória, o que sugere boas condições clínicas na amostra.

Ao avaliar o estado nutricional, observou-se que, segundo a CMB, a prevalência de desnutrição foi maior do que segundo o IMC/I. Assim, a medida da composição corporal através da CMB parece ser mais eficaz para a avaliação da desnutrição.

As crianças e adolescentes com FC considerados em risco nutricional ou desnutridos, segundo os critérios do IMC/I, apresentam menores valores de FPM. Além disso, os pacientes considerados desnutridos caminharam distâncias menores no TC6M. Aqueles considerados desnutridos, segundo os critérios do CMB, apresentaram menores valores de FPM, quando comparados com os nutridos. Assim, podemos inferir que o estado nutricional influencia tanto na força muscular, quanto na capacidade funcional.

Os pacientes apresentaram valores menores de PEmax, independente do estado nutricional, ou seja, as crianças e adolescentes com FC apresentaram menor força muscular expiratória de acordo com o valor predito para cada indivíduo, talvez por estarem em melhores condições clínicas e não apresentarem o efeito de treinamento através da tosse, presente naqueles com agudizações frequentes.

A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* levou os pacientes a percorrerem distâncias menores no TC6M, o que nos leva a concluir que a presença desse microorganismo influencia na capacidade funcional talvez por gerar aceleração do declínio da função pulmonar e aumentar a morbidade e mortalidade nesses indivíduos.

Os dados ainda sugerem a influência do tipo de mutação da CFTR na capacidade funcional e na força muscular esquelética e a mutação F508del parece gerar maior comprometimento.

Neste estudo, o TC6M também apresentou correlação com o VEF1 e o escore de Shwachman-Kulczycki. Logo, conclui-se que os participantes mais graves, de acordo com a prova de função pulmonar e a condição clínica, caminharam menos. Desta forma, confirmou-se que o controle da doença pulmonar é um fator fundamental para a capacidade funcional.

Assim, de acordo com os resultados deste estudo, um bom estado nutricional é importante para a manutenção tanto da força muscular quanto da capacidade funcional, ressaltando a associação deste com a função pulmonar.

Desta forma, os dados sugerem a importância do estado nutricional e da gravidade da doença na capacidade funcional e conseqüentemente nas atividades diárias e na qualidade de vida dos pacientes com FC. Diante disto, o comprometimento nutricional é de relevância e deve sempre ser considerado na análise dos testes pneumofuncionais nessa população.

A melhora da capacidade funcional, da força muscular e do estado nutricional de crianças e adolescentes refletirá em melhor qualidade de vida na idade adulta, considerando o aumento da sobrevida nas últimas décadas com o aperfeiçoamento das terapias.

CAPÍTULO 10 – REFERÊNCIAS

01. Maiz L. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001: p. 316-24.
02. Pinto IC, Silva CP, Britto MC. Perfil nutricional, clínico e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. *J Pneumol*. 2009: p. 137-43.
03. Simmonds NJ. Cystic fibrosis in the 21st century. *Respir Med*. 2010: p. 85-96.
04. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MI, Magalhães PK, et al. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saúde Pública*. 2008: p. S475-S484.
05. Zanni RL, Sembrano EU, Du DT, Marra B, Bantang R. The impact of re-education of airway clearance techniques (REACT) on adherence and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *BMJ Qual Saf*. 2014: p. i50-i55.
06. Marks J, Pasterkamp H, Tal A, Leahy F. Relationship between respiratory muscle strength, nutritional status, and lung volume in cystic fibrosis and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1986: p. 414-417.
07. Pereira FM, Ribeiro MA, Ribeiro AF, Toro AA, Hessel G, Ribeiro JD. Desempenho funcional de pacientes com fibrose cística e indivíduos saudáveis no teste de caminhada de seis minutos. *J Bras Pneumol*. 2011 nov/dec: p. 735-744.
08. Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M, et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med*. 2001: p. 986-991.
09. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL, Schuh SJ, Silva FA, Dalcin PdT. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009: p. 957-65.
10. Sampaio RF, Mancini MC, Gonçalves GG, Bittencourt NF, Miranda AD, Fonseca ST. Aplicação da classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde (CIF) na prática clínica do fisioterapeuta. *Rev. bras. fisioter*. 2005: p. 129-136.
11. Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil*. 2015: p. 147-156.
12. Wells GD, Heale L, Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu E, Coates AL, et al. Assessment of body composition in pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008: p. 1025-32.

13. Corey M, Mc Laughlin F, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988: p. 5888-91.
14. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Kim Chiaw P, Ackerley CA, Tein L. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann Neurol.* 2010: p. 802-808.
15. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Mar: p. 194-200.
16. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WDC, Jackson A. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J.* 2010: p. 81-88.
17. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005: p. 2028-2033.
18. Ionescu AA, Chatham K, Davies CA, Nixon LS, Enright S, Shale DJ. Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998: p. 1271-1276.
19. Elkin SL, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci.* 2000: p. 309-314.
20. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. *J Pediatr.* 2002: p. S171-S186.
21. Portal da Saúde (SUS). <http://portalsaude.saude.gov.br>. Acesso em 21/03/2017.
22. CFMDB - Cystic fibrosis mutation database - Disponível em <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>. Acesso em 21/03/2017.
23. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2004: p. 146-58.
24. Foundation CF. About cystic fibrosis. Disponível em <http://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>. Acesso em 01/02/2017.
25. Firmida MC, Lopes AJ. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. *Revista HUPE.* 2011 Outubro: p. 12-22.
26. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Human Biol.* 1999: p. 189-96.

27. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006: p. 475-82.
28. Adler FR, Aurora P, Barker DH, Barr ML, Blackwell LS, Bosma OH. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009: p. 619-33.
29. Farrel PM, White TB, Pen CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* 2017;181S:S4-15.
30. Folescu TW, Cohen RWF. Avanços no diagnóstico da fibrose cística – visão crítica? *Revista HUPE.* Ano 10, Outubro/Dezembro de 2011.
31. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *The Lancet.* 2009 May: p. 1891-1904.
32. Farrell MH, Farrel PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003; 143: 707:12.
33. Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472-474.
34. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). <http://portalgbefc.org.br/>. Acesso em 21/03/2017.
35. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008 Aug: p. S4-S14.
36. Cystic fibrosis Family connection. <http://www.cffamilyconnection.org/cftr-mutations/>. Último acesso em 21/03/2017.
37. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC/2014). http://portalgbefc.org.br/wpcontent/uploads/2016/11/Registro2014_v09.pdf. Acesso em 21/03/2017.
38. Gershman AJ. Cystic fibrosis in adults: an overview for the internist. *Cleveland Clinic J Med.* 2006: p. 1065-74.
39. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.
40. Kosorok MR, Zeng L, West SE. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:277-287.
41. Reid WD, Geddes EL, O'Brien K, Brooks D. Effects of inspiratory muscle training in cystic fibrosis: a systematic review. *Clinical Rehab.* 2008: p. 1003 - 13.
42. Fiates GM, Barbosa E, Auler F, Feiten SF, Miranda F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Rev Nutr Campinas.* 2001 maio/ago: p. 95-101.

43. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in CF. *Clin Nutr.* 2000: p. 387-394.
44. Corbett K, Kelleher S, Rowland M. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population based study. *J Pediatr.* 2004: p. 327-332.
45. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J pediatr.* 1994: p. 393-9.
46. Kerem E, Conwain S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis.* 2005: p. 7-26.
47. Spence C. Cystic fibrosis-related diabetes: practice challenges. *Paediatr Nurs.* 2005: p. 23-6.
48. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005: p. 221-32.
49. Hardin D, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol & Metab Clin N Am.* 1999: p. 787-801.
50. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005: p. 1988-96.
51. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul MC, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone.* 2004: p. 595-603.
52. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005: p. 54-61.
53. Barreto C, Pinto LM, Duarte A. A fertile male with cystic fibrosis: molecular genetic analysis. *J Med Genet.* 1991: p. 420-421.
54. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med.* 2007: p. 433-43
55. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 2002: p. 596-601.
56. Donatello S, Roberto B, Ermanno B. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 2. Neonatal screening and nutrition. *J Cyst Fibros.* 2010: p. 75-83.
57. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract.* 2007: p. 223-32.

58. BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. (Série G. Estatística e Informação em Saúde).
59. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007 Sep: p. 660-667.
60. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):557-77.
61. Mc Naughton SA, Stormont DA, Sheperd RW, Francis PW, Dean B. Growth failure in cystic fibrosis. *J Pediatr Child Health.* 1999: p. 86-92.
62. Hortencio TD, Nogueira RJ, Marson FA, Hessel G, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Factors impacting the growth and nutritional status of cystic fibrosis patients younger than 10 years of age who did not undergo neonatal screening. *Rev Paul Pediatr.* 2015: p. 3-11.
63. Creveling S, Light M, Gardner P, Greene L. Cystic fibrosis, nutritin and the health care team. *J Am Diet Assoc.* 1997: p. 186-191.
64. Chaves CM, Britto JA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha AP. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2009: p. 409-414.
65. Cardoso AL, Gurmini J, Spolidoro JV, Nogueira RJ. Nutrição e fibrose cística. *Bras Nutr Clin.* 2007: p. 146-154.
66. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc.* 2001: p. 438-442.
67. Cofta S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Kosicki J. Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. *J Physiol and Pharmacolo.* 2008: p. 253-260.
68. Gaspar MA, Chiba SM, Gomes CE, Juliano Y, Novo NF, Ancona Lopez F. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Pediatr (Rio J).* 2002: p. 161-70.
69. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis and its treatment. *Clin Nutr.* 2000: p. 387-394.
70. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003: p. 401-406.

71. Feigelson J, Girault F, Pecau Y. Gastro-esophageal reflux and esophagitis in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand*. 1987: p. 989-990.
72. Courtney J, Ennis M, Elborn J. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004: p. 223-231.
73. Troosters T, Langer D, Vrijzen B, Segers J, Wouters K, Janssens W. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009: p. 99-106.
74. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003: p. 989-994.
75. Fogarty AW, Britton J, Clayton A. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest*. 2012: p. 712-717.
76. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005: p. 50-54.
77. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr*. 2001: p. 157-165.
78. Gupta A, Eastham KM, Wrightson N, Spencer DA. Hypomagnesaemia in cystic fibrosis patients referred for lung transplant assessment. *J Cyst Fibros*. 2007: p. 360-362.
79. Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006: p. 734-739.
80. Gontijo-Amaral C, Guimarães EV, Camargos P. Oral magnesium supplementation in children with cystic fibrosis improves clinical and functional variables: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul: p. 50-56.
81. Divangahi M, Balghi H, Danialou G, Comtois AS, Demoule A, Ernest S. Lack of CFTR in Skeletal Muscle Predisposes to Muscle Wasting and Diaphragm Muscle Pump Failure in Cystic Fibrosis Mice. *PLoS Genet* 5(7):e1000586. doi: 10.1371/journal.pgen.1000586. 2009.
82. 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*. 1999: p. 748-754.
83. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003: p. 1476-1480.
84. Selvadurai HC, McKay KO, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002: p. 762-765.

85. Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; p. 1823-1827.
86. Dassios T. Determinants of respiratory pump function in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2015 Jan; p. 75-79.
87. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; p. 989-994.
88. Divangahi M, Matecki S, Dudley RW, Tuck SA, Bao W, Radzioch D. Preferential diaphragmatic weakness during sustained *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar; p. 679-686.
89. Rauch F, Neu CM, Wassmer G, Beck B, Rieger-Wettengl G, Rietschel E, et al. Muscle analysis by measurement of maximal isometric grip force: new reference data and clinical applications in pediatrics. *Pediatric research.* 2002; p. 505-510.
90. American Society of Hand Therapists. Clinical assessment recommendations. Chicago; 1992.
91. Sartorio A, Lafortuna CL, Pogliaghi S, Trecate L. The impact of gender, body dimension and body composition on hand-grip strength in healthy children. *J Endocrinol Invest,* 2002, 25:431-435.
92. Clanton TL, Diaz PT. Clinical assessment of the respiratory muscles. *Physical Therapy.* 1995; p. 983-95.
93. Elborn S. The management of young adults with cystic fibrosis: "genes, jeans and genies". *Disabil Rehabil.* 1998; p. 217-225.
94. Ziegler B, Rovedder PME; Lukrafka JL. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):263-269.
95. (OMS) OMdS, (OPAS) OPdS. CIF Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. Universidade de São Paulo. 2003.
96. Jette AM. Physical disablement concepts for physical therapy research and practice. *Phys Ther.* 1994; p. 380-6.
97. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. REP 63-6. *Rep Civ Aeromed Res Inst US.* 1963 Apr; p. 1-8.
98. ATS. Statement Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; p. 111-117.
99. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ. An official systematic review of the European Respiratory Society / American Thoracic

Society measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014: p. 1447-78.

100. Enright PL, Mc Burnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003: p. 387-98.

101. Coelho CC, Aquino ES, Almeida DC. Análise comparativa e reprodutibilidade do teste de caminhada com carga progressiva (modificado) em crianças normais e em portadoras de fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):168-174.

102. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Campaign: Human Kinetics; 1988.

103. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981: p. 2540-2545.

104. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988 oct: p. 709-723.

105. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962.

106. Pelegriño R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68. 2005 Nov: p. 948-68.

107. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of 105 patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958: p. 6-15.

108. Freire ID, Silva FA, Araújo MA. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2008: p. 280-287.

109. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-79.

110. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, Marostica PJ, Donadio MV. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Dec;44(12):1174-9.

111. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The sixminute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42 (11): 1080-5.

112. Heinzmann-Filho JP, Vidal PC, Jones MH, Donadio MV. Normal values for respiratory muscle strength in healthy preschoolers and school children. *Respir Med.* 2012 Dec;106(12):1639-46.
113. Society ATS/ER. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002: p. 518-624.
114. Camargos PA, Queiroz MV. Pico de fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. *J Pediatr.* 2000: p. 45-9.
115. Ruchkys VC, Dias RM, Sakurai E, Camargos PA. Acurácia de medidores do pico do fluxo expiratório (peak-flow) da marca Mini-Wright. *J Pediatr.* 2000: p. 447-52.
116. Booker R. Peak expiratory flow measurement. *Nursing Standard.* 2007: p. 42-3.
117. Gulmans VAM, van Veldhoven NHMJ, de Meer K, Helders PJ. The six-minute-walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:85-9.
118. Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:74.
119. Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honoré I, Paillasseur J, Aubourg F, Dinh-Xuan A, Dusser D, Fajac I, Burgel P. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respiratory Medicine* 2013, 107:1881-1887.
120. Jacques PS, Gazzana MB, Palombini DV, Barreto SSM, Dalcin PTR. Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos não se relaciona com qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia não fibrocísticas. *J Bras Pneumol.* 2012; 30(3): 346-355.
121. Stevens D, Williams CA. Exercise testing and training with the Young cystic fibrosis patient. *J Sports Science Med.* 2007; 6:286-91.
122. Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of Cystic Fibrosis severity: State of the art. *J Bras Pneumol* 2004; 30(3) 286-298.
123. Freire ID, Silva FAA, Araújo MA. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol* 2008;34(5):280-287.
124. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf. Acesso em 13/12/2016

125. Leeuwen PBW, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CLJJ, van der Ent CK, Arets HGM. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39:893-898.
126. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581–588.
127. Aquino CVMNG. Associação do estado nutricional com perfil inflamatório e a prática do exercício físico de crianças e adolescentes com fibrose cística. Maio de 2013. Dissertação de Mestrado. IFF/Fiocruz. <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8264>.
128. Pires SR, Oliveira AC, Parreira VF, Britto RR. Six-minute walk test at different ages and body mass index. *Rev Bras Fisioter*. 2007; 11(2): 147-151.
129. Debigaré, R., Côté, C. H. & Maltais, F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164, 1712–7.
130. Ziegler B, Rovedder PME, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PTR. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):263-269.
131. Lands C, Heigenhauser GJ, Jones NL. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1993: p. 865-869.
132. Barry SC, Gallagher CG. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. 2003: p. 1379-84.
133. Mier A, Redington A, Brophy C, Hodson M, Green M. Respiratory muscle function in cystic fibrosis. *Thorax*. 1990: p. 750-752.
134. Marks J, Pasterkamp H, Tal A, Leahy F. Relationship between respiratory muscle strength, nutritional status, and lung volume in cystic fibrosis and asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1986 Mar;133(3):414-417.
135. O'Neill S, Leahy F, Pasterkamp H, Tal A. The effects of chronic hyperinflation, nutritional status, and posture on respiratory muscle strength in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 1983 Dec;128(6):1051-1054.
136. Ziegler B, Lukrafka JL, Abraão CLO, Rovedder PM, Dalcin PTR. Relationship between nutritional status and maximum inspiratory and expiratory pressures in cystic fibrosis. *Respir Care* 2008 Apr;53(4):442-449.
137. Mauch RM, Kmit AHP, Marson FAL, Levy CE, Barros-Filho AA e Ribeiro JD. Associação dos parâmetros de crescimento e nutricionais com função pulmonar na fibrose cística: revisão da literatura. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):503-509.

138. Hallin R, Janson C, Arnardottir RH, Olsson R, Emtner M, Branth S, Boman G, Slinde F. Relation between physical capacity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Clin Respir J*, 2011 Jul;5(3):136-42.

139. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. Update of literature from cystic fibrosis registries 2012-2015. Part 6: Epidemiology, Nutrition and Complications. *Pediatr Pulmonol* 2017 DOI 10.1002/ppul.23611. [Epub ahead of print].

APÊNDICE A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO
NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

Pesquisador Responsável: Nelbe Nesi Santana

Orientador: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Co-orientador: Christine Pereira Gonçalves

Contato: nelbenesi@iff.fiocruz.br

Tel: (21) 2554 1930 / (21) 998306666

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo, Rio de Janeiro – RJ

Nome/ sujeito: _____

Seu filho (a) está convidado (a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**, pois ele (a) apresenta fibrose cística e tem idade entre 8 e 18 anos.

A capacidade funcional, a força muscular e o estado nutricional alteram a progressão da fibrose cística devido à influência destes na função pulmonar e nas agudizações. Por isso,

a detecção correta e precoce das causas possíveis de alterações na musculatura esquelética, reduzem as agudizações, a frequência e o tempo das internações, e o uso de medicamentos. Além disso, aperfeiçoa a capacidade de realizar as atividades de vida diária, otimiza a qualidade de vida e aumenta a sobrevivência dos pacientes com FC. Assim, esse estudo tem como objetivo avaliar a capacidade funcional, a força muscular e o estado nutricional do seu (ua) filho (a).

Seu (ua) filho (a) comparecerá ao IFF no dia e horário agendados para a consulta e realizará os seguintes testes:

- Teste da caminhada dos seis minutos: serve para avaliar a capacidade que o indivíduo tem para realizar exercício físico. É realizado em um corredor plano, de 30 metros, em que o participante deverá caminhar o mais rápido possível durante seis minutos.
- Teste de força muscular de membros superiores: serve para avaliar a força muscular dos membros superiores, onde o participante deve realizar uma preensão manual máxima por 3 segundos em um aparelho.
- Teste de força muscular respiratória: utilizando um aparelho em que o indivíduo irá soprar ou puxar o ar com a máxima força, serão medidas as pressões que os músculos inspiratórios e expiratórios conseguem gerar.

Outros dados como tipo de mutação genética, prova de função pulmonar, dados nutricionais e escore de gravidade clínica serão coletados do prontuário. Você ainda responderá um questionário socioeconômico.

Os riscos do estudo seriam que o seu (ua) filho (a) pode se cansar ou apresentar queda de saturação de oxigênio durante os testes. Nesse caso, ele será assistido pela equipe responsável e o atendimento adequado será garantido a ele (a).

As informações obtidas neste estudo poderão ser úteis para beneficiar outros pacientes com FC.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e você poderá abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento de seu filho ou no acompanhamento nesta instituição. O pesquisador deste estudo também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar que seja necessário para o seu bem estar.

Não serão publicados dados ou informações que possibilitem sua identificação.

Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo.

Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira, se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Sujeito de pesquisa:

Na qualidade de responsável legal, eu, _____,
como _____ (grau de parentesco) autorizo voluntariamente a participação
do meu filho/a nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura _____

Data _____

Telefone _____

Testemunha:

Nome _____

Documento _____

Endereço/telefone _____

Assinatura _____

Data _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome _____

Assinatura _____

Termo de Assentimento informado – crianças até 12 anos

Título da pesquisa: CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Pesquisador Responsável: Nelbe Nesi Santana

Orientador: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Co-orientador: Christine Pereira Gonçalves

Contato: nelbenesi@iff.fiocruz.br Tel: (21) 2554 1930 / (21) 998306666

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo, Rio de Janeiro – RJ

Assentimento informado para _____ **Prontuário:** _____

Você que tem fibrose cística sabe como é importante saber se você está bem, forte e com um bom peso. Por isso, estamos te convidando a participar dessa pesquisa sobre a capacidade que você tem de realizar suas atividades de rotina, a sua força dos músculos respiratórios e periféricos e o seu estado nutricional. Essa pesquisa é muito importante porque pode servir de subsídio para melhora na sua assistência e de outras crianças / adolescentes.

Estamos convidando você e todas as crianças e adolescentes entre 08 e 19 anos que tem fibrose cística para participar desta pesquisa. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou

responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Seus pais ou responsáveis também irão assinar um termo como este.



Você quer?

Seus pais sabem que estamos te convidando e eles também vão assinar um papel concordando.

Se quiser conversar com outras pessoas antes de assinar, OK! Você não precisa assinar agora!



Você tem dúvidas?



Pode perguntar que eu respondo!

Na pesquisa, você deverá fazer os seguintes exames:

Você fará o teste da caminhada onde deve andar bem rápido por 6 minutos em um corredor.



Você fará um exame de manovacuometria para medir sua força dos músculos respiratórios, soprando e puxando o ar bem forte em um aparelho.



Você fará um exame para medir seu pico de fluxo expiratório soprando o ar todo de uma vez em um aparelho.



Você fará um exame de dinamometria apertando bem forte um aparelho com sua mão.



Além disso, seu responsável irá preencher um questionário e vamos anotar dados do seu prontuário.

Só quem trabalha na pesquisa vai saber das suas informações. Você terá um número ao invés de seu nome.

~~Maria~~ → 1

~~João~~ → 2

Só os investigadores saberão qual é o seu número e manteremos em segredo.



Os resultados dos seus exames estarão no seu prontuário.

NO FINAL DA PESQUISA, VAMOS CONTAR PARA VOCÊ E SEUS PAIS O QUE APRENDEMOS COM A PESQUISA E COMO ELA TE AJUDOU. DEPOIS, NÓS VAMOS DIZER PARA OUTROS FISIOTERAPEUTAS TUDO O QUE APRENDEMOS, ESCRIVENDO EM REVISTAS PARA MÉDICOS E EM REUNIÕES DE MÉDICOS.

Eu entendi que a pesquisa é sobre a avaliação da capacidade funcional, da força muscular e do estado nutricional em crianças e adolescentes com FC.

Eu entendi que farei vários exames e que alguns dados serão anotados do meu prontuário.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Ass. Pesquisador: _____

Dia/mês/ano: _____

Termo de Assentimento informado – crianças/adolescentes entre 12 e 19 anos

Título da pesquisa: CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Pesquisador Responsável: Nelbe Nesi Santana

Orientador: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Co-orientador: Christine Pereira Gonçalves

Contato: nelbenesi@iff.fiocruz.br Tel: (21) 2554 1930 / (21) 998306666

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo, Rio de Janeiro – RJ

Assentimento informado para _____ Prontuário: _____

Você que tem fibrose cística sabe como é importante saber se você está bem, forte e com um bom peso. Por isso, estamos te convidando a participar dessa pesquisa sobre a capacidade que você tem de realizar suas atividades de rotina, a sua força dos músculos respiratórios e periféricos e o seu estado nutricional. Essa pesquisa é muito importante porque pode servir de subsídio para melhora na sua assistência e de outras crianças / adolescentes.

Estamos convidando você e todas as crianças e adolescentes entre 08 e 19 anos que tem fibrose cística para participar desta pesquisa. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou

responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Seus pais ou responsáveis também irão assinar um termo como este.

Você pode discutir qualquer coisa deste termo com seus pais, amigos ou qualquer um com quem você se sentir a vontade de conversar. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você queira que eu explique mais detalhadamente porque você ficou interessado ou preocupado. Por favor, peça a qualquer momento e eu explicarei.

Nessa pesquisa você realizará os seguintes exames:

- Teste da caminhada dos seis minutos: serve para avaliar a capacidade que o indivíduo tem para realizar exercício físico. É realizado em um corredor plano, de 30 metros, em que o participante deverá caminhar o mais rápido possível durante seis minutos.

- Teste de força muscular de membros superiores: serve para avaliar a força muscular dos membros superiores, onde o participante deve realizar uma preensão manual máxima por 3 segundos em um aparelho.

- Teste de força muscular respiratória: utilizando um aparelho em que o indivíduo irá soprar ou puxar o ar com a máxima força, serão medidas as pressões que os músculos inspiratórios e expiratórios conseguem gerar.

Outros dados como tipo de mutação genética, prova de função pulmonar, dados nutricionais e escore de gravidade clínica serão coletados do prontuário. O participante ainda responderá um questionário socioeconômico.

Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não daremos nenhuma informação sobre você para qualquer um que não trabalha na pesquisa.

As informações sobre você serão coletadas na pesquisa e ninguém, exceto os investigadores poderão ter acesso a elas. Qualquer informação sobre você terá um número ao invés de seu nome. Só os investigadores saberão qual é o seu número e manteremos em sigilo.

Você pode se desligar do estudo caso não queira participar dele, a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no seu tratamento ou o acompanhamento nesta instituição. O investigador deste estudo também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar que seja necessário para o seu bem estar.

Eu entendi que a pesquisa é sobre a avaliação da capacidade funcional, da força muscular e do estado nutricional em crianças e adolescentes com FC.

Eu entendi que farei vários exames e que alguns dados serão anotados do meu prontuário.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Ass. Pesquisador: _____

Dia/mês/ano: _____

APÊNDICE B. PROTOCOLO DE PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	TIPO DE MUTAÇÃO
Prontuário: _____	_____
Data de Nascimento: ____/____/____	
Gênero: ()M ()F	COLONIZAÇÃO BACTERIANA
Data do Diagnóstico: ____/____/____	_____

FUNÇÃO PULMONAR	SCORE DE SHWACHMAN
VEF1 predito: _____	Atividade Geral: _____
VEF1 alcançado: _____	Exame Físico: _____
Percentual do predito: _____	Nutrição: _____
	Achados Radiológicos: _____
	Total : _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DO ESTADO NUTRICIONAL					
Peso: _____	Estatura: _____	E/I: _____	IMC: _____	IMC/I: _____	
CMB: _____	DCS: _____	DCT: _____	Slaughter: _____		

TESTE DA CAMINHADA DOS 6 MINUTOS

TESTE DA CAMINHADA DOS 6 MINUTOS (1º teste)							
DATA: _____ Peso (Kg): _____ Estatura (m) _____							
Uso de oxigênio no repouso: () Não () Sim Nº litros: _____							
Uso de oxigênio durante o teste: () Não () Sim Nº litros: _____							
PFE (L/min) pré-teste: _____ PFE (L/min) pós-teste: _____							
Tempo	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	SpO ₂ (%)	FC (bpm)	Borg Dispneia	Borg MMII
Repouso							
1º minuto							
2º minuto							
3º minuto							
4º minuto							
5º minuto							
6º minuto							
Rec. (5min)							
Nº de voltas completas	(01) (02) (03) (04) (05) (06) (07) (08) (09) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30)						
Distancia adicional (m): _____				Distância total percorrida (m): _____			
Observações: _____							

TESTE DA CAMINHADA DOS 6 MINUTOS							
DATA: _____ Peso (Kg): _____ Estatura (m) _____							
Uso de oxigênio no repouso: () Não () Sim Nº litros: _____							
Uso de oxigênio durante o teste: () Não () Sim Nº litros: _____							
PFE (L/min) pré-teste: _____ PFE (L/min) pós-teste: _____							
Tempo	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	SpO ₂ (%)	FC (bpm)	Borg Dispneia	Borg MMII
Repouso							
1º minuto							
2º minuto							
3º minuto							
4º minuto							
5º minuto							
6º minuto							
Rec. (5min)							
Nº de voltas completas	(01) (02) (03) (04) (05) (06) (07) (08) (09) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30)						
Distancia adicional (m): _____				Distância total percorrida (m): _____			
Observações: _____							

MANOVACUOMETRIA

	PI_{max}	PE_{max}
Primeira medida		
Segunda medida		
Terceira medida		
Média das medidas		

DINAMOMETRIA

Primeira medida	
Segunda medida	
Terceira medida	
Média das medidas	

ANEXO A. CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL 2015

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

P.XX Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa).

Nenhum critério estatístico, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações frequentes do tipo "... conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B..." não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem, porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da adequação do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas.

ANEXO B; APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR E ESTADO NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Pesquisador: Nelbe Nesi Santana

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52272115.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.431.706

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que pretende investigar a associação entre capacidade funcional, força muscular e estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística, buscando-se avaliar quais são os fatores que mais influenciam a musculatura esquelética e, de acordo com a pesquisadora, partir dos resultados do trabalho espera-se criar mecanismos de intervenção precoce nestes fatores e contribuir para melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

Objetivo da Pesquisa:


Objetivo Primário:

Avaliar a capacidade funcional, a força muscular e o estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil clínico, sociodemográfico e econômico das crianças e adolescentes com FC; Avaliar a capacidade funcional das crianças e adolescentes com FC; Avaliar o estado nutricional das crianças e adolescentes com FC; Quantificar a força muscular de membros superiores (MMSS) nas crianças e adolescentes com FC; Analisar a

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**


Continuação do Parecer: 1.431.706

força muscular respiratória nas crianças e adolescentes com FC; Verificar se há associação entre a capacidade funcional, a força muscular, tanto respiratória quanto de MMSS e o estado nutricional dessas crianças e adolescentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a pesquisadora:

Os pacientes podem se cansar ou apresentar queda da saturação de oxigênio durante os testes. Nesse caso, será assistido pela equipe multidisciplinar do IFF/Fiocruz. Será garantido o atendimento necessário de acordo com as manifestações que o participante da pesquisa apresentar. Além disso, o paciente será monitorado durante todo o teste para que haja uma detecção precoce do risco, interrompendo o teste assim que a possibilidade do risco seja identificada.

Benefícios:

O conhecimento das variáveis que serão estudadas contribuem para a detecção correta e precoce das causas possíveis de alterações na musculatura esquelética, o que reduz as exacerbações pulmonares, a frequência e tempo das internações, e o uso de medicamentos, desonerando os cofres públicos. Sendo assim, o estudo pode fornecer subsídios para futuras discussões e pesquisas na direção da atualização das

públicas de assistência que possam colocar o Brasil ao lado dos países que já proporcionam um padrão de cuidado capaz de, com mais qualidade, prolongar a expectativa de vida de seus pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse para a Instituição principalmente por ser o IFF/Fiocruz, Centro de Referência em fibrose cística bem como por objetivar criar mecanismos de intervenção precoce e contribuir para melhora da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística bem como de seus familiares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

- O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SOMENTE PODERÁ SER UTILIZADO APÓS SER CARIMBADO, DATADO E ASSINADO PELO CEPIFF.
- OBSERVAR AS RECOMENDAÇÕES DA RESOLUÇÃO 466/12.

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.431.706

- COMUNICAR AO CEPIFF O INÍCIO E ENCERRAMENTO DO PROJETO EM NOTIFICAÇÃO.
- É OBRIGATÓRIO APRESENTAR OS RELATÓRIOS SEMESTRAIS E FINAIS ATRAVÉS DA NOTIFICAÇÃO NA PLATAFORMA BRASIL.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_642175.pdf	06/02/2016 14:48:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALeapartirde12versao2.docx	06/02/2016 14:47:34	Nelbe Nesi Santana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALeate12versao2.docx	06/02/2016 14:46:54	Nelbe Nesi Santana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEverSao2.docx	06/02/2016 14:46:08	Nelbe Nesi Santana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALeapartirde12.docx	18/12/2015 20:47:07	Nelbe Nesi Santana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALeate12.docx	18/12/2015 20:45:51	Nelbe Nesi Santana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEx.docx	18/12/2015 20:44:03	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Final.docx	18/12/2015 20:42:13	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.pdf	16/12/2015 15:04:41	Nelbe Nesi Santana	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.431.706

Outros	Cartadeautorizacaopneumo.JPG	16/12/2015 15:02:24	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Outros	RegistrodoProjeto.JPG	16/12/2015 15:00:53	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Outros	cartadeAutorizacaodaProvadeFuncao.jp g	10/12/2015 21:52:12	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Outros	cartadeAutorizacaodaNutricao.jpg	10/12/2015 21:51:22	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Outros	cartadeAutorizacaodaFisioterapia.jpg	10/12/2015 21:50:04	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Outros	CCEB2015.docx	08/12/2015 23:17:36	Nelbe Nesi Santana	Aceito
Outros	Ficha_de_protocolo_da_pesquisa.docx	08/12/2015 23:13:59	Nelbe Nesi Santana	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 01 de Março de 2016

Assinado por:
maria elisabeth lopes moreira
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br