

CRISTIANE CENACHI COELHO

**AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO TECIDUAL NOS MÚSCULOS PERIFÉRICOS E
DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA APÓS UM PROGRAMA DE TELEREABILITAÇÃO**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2020

CRISTIANE CENACHI COELHO

**AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO TECIDUAL NOS MÚSCULOS PERIFÉRICOS E
DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA APÓS UM PROGRAMA DE TELEREABILITAÇÃO**

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial ao título de doutora em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Desempenho Funcional Humano

Linha de Pesquisa: Desempenho Cardiorrespiratório

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Aparecida Gomes Pereira

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2020

C672a Coelho, Cristiane Cenachi
2019 Avaliação da oxigenação tecidual nos músculos periféricos e da capacidade funcional em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de telereabilitação. [manuscrito] / Cristiane Cenachi Coelho – 2019.
110 f., enc.: il.

Orientadora: Danielle Aparecida Gomes Pereira

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 83-86

1. Fisioterapia – Teses. 2. Pulmões – doenças – Teses. 3. Fibrose cística – Teses. 4. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho – Teses. I. Pereira, Danielle Aparecida Gomes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 615.825

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecário Danilo Francisco de Souza Lage, CRB 6: n° 3132, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO



FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO TECIDUAL NOS MÚSCULOS PERIFÉRICOS E DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA APÓS UM PROGRAMA DE TELEREABILITAÇÃO

CRISTIANE CENACHI COELHO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, área de concentração DESEMPENHO FUNCIONAL HUMANO.

Aprovada em 07 de outubro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira - Orientador
UFMG

Prof(a). Fernanda de Córdoba Lanza
UFMG

Prof(a). Marcelo Velloso
UFMG

Prof(a). Simone Nascimento Santos Ribeiro
IPSEMG

Prof(a). José Felipe Pinho da Silva
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Belo Horizonte, 7 de outubro de 2020.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA CRISTIANE CENACHI COELHO

Realizou-se, no dia 07 de outubro de 2020, às 08:00 horas, defesa on-line, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO TECIDUAL NOS MÚSCULOS PERIFÉRICOS E DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA APÓS UM PROGRAMA DE TELEREABILITAÇÃO**, apresentada por CRISTIANE CENACHI COELHO, número de registro 2016753115, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira - Orientador (UFMG), Prof(a). Fernanda de Cordoba Lanza (UFMG), Prof(a). Marcelo Velloso (UFMG), Prof(a). Simone Nascimento Santos Ribeiro (IPSEMG), Prof(a). Jose Felipe Pinho da Silva (Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 07 de outubro de 2020.

Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira (Doutora)

Prof(a). Fernanda de Cordoba Lanza (Doutora)

Prof(a). Marcelo Velloso (Doutor)

Prof(a). Simone Nascimento Santos Ribeiro (Doutor)

Prof(a). Jose Felipe Pinho da Silva (Doutor)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar tranquilidade, força e perseverança nesta etapa da minha vida.

À minha orientadora, Professora Danielle Gomes, pela confiança, incentivo, compreensão e pelo grande crescimento profissional proporcionado em todos os momentos desta jornada.

À todos os professores do PPGCR que contribuíram de alguma forma nessa trajetória, em especial a Professora Marcella Guimarães Assis pelo auxílio, tempo e conhecimento dividido na elaboração do estudo qualitativo, um dos maiores desafios para mim neste doutorado. Aos colegas pela parceria e companheirismo durante todo o período que estivemos juntos e às acadêmicas do curso de fisioterapia que durante toda etapa de coleta de dados estiveram ao meu lado (Lídia Oliveira, Priscilla Poeiras, Ana Luiza Diniz e Mariana Santos) vocês estarão sempre no meu coração.

Aos pacientes, voluntários e suas famílias. A todos os profissionais do Hospital Infantil João Paulo II e da Escola Estadual Instituto de Educação que estiveram envolvidos de alguma forma nesta caminhada, aos colegas e residentes que me apoiaram nos momentos de dificuldade, a FHEMIG e a FAPEMIG pelos incentivos concedidos.

À minha família um agradecimento especial pelo apoio incondicional. Evanirso, sem você isso não seria possível. Obrigada por estar ao meu lado integralmente, sempre me apoiando, auxiliando com seu conhecimento, ideias, disposição e companheirismo, me mostrando que eu era capaz mesmo com todas as dificuldades e responsabilidades que o tempo nos impõe. Duda e Lulu, filhas queridas, que compreenderam e cada uma, do seu jeitinho, deu leveza à momentos difíceis, amo vocês.

RESUMO

A Fibrose Cística é uma doença multissistêmica que afeta as glândulas exócrinas e dificulta a eliminação de secreções. Os fibrocísticos apresentam complicações progressivas que pioram a função pulmonar, a massa muscular e a capacidade funcional dos indivíduos, contribuindo para inatividade e o isolamento social. Entretanto, os mecanismos e os fatores moderadores da intolerância ao exercício nesta população ainda precisam ser melhor esclarecidos. Portanto, os objetivos desta tese foram avaliar a oxigenação tecidual dos músculos periféricos e a capacidade funcional em voluntários com Fibrose Cística e comparar com voluntários saudáveis; avaliar o efeito de um programa de telereabilitação na capacidade funcional e na oxigenação tecidual muscular periférica nos voluntários fibrocísticos e verificar a associação entre o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica e o desempenho antes e após a realização do programa. Foram selecionados crianças e adolescentes com idade entre seis e 18 anos, com diagnóstico de Fibrose Cística e crianças e adolescentes saudáveis pareados pelo sexo e idade. O estudo foi dividido em duas etapas: estudo transversal, observacional exploratório e estudo quasi-experimental. As variáveis de interesse foram avaliadas pelo *modified shuttle test* (MST), espectroscopia de luz próxima ao infravermelho, espirometria e escala de esforço. Os voluntários com fibrose cística, elegíveis para a telereabilitação foram orientados a realizar atividades diárias por um período de 30 minutos durante três meses. A cada duas semanas receberam ligações telefônicas e mensagens com informações e recomendações sobre as atividades. A cada três meses foram reavaliados realizando dois *follow-ups*. Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 15.0 (IBM, SPSS Chicago, Illinois). No estudo transversal foram avaliados 124 participantes divididos em: grupo Fibrose Cística (GFC) e grupo saudável (GC). Os voluntários do GFC caminharam menos ($p = 0,001$) com pior eficiência de caminhada, definida como a relação entre a distância percorrida no MST e o delta de frequência cardíaca, ($p = 0,001$), maior delta de deoxihemoglobina ($p = 0,001$) e menor tempo até atingirem a pior saturação tecidual de oxigênio ($p = 0,037$). Para isso, apresentaram menores valores de frequências respiratória ($p = 0,001$) e cardíaca ($p = 0,001$) ao final do teste, com pior tempo de recuperação pós-teste da frequência cardíaca ($p = 0,005$). Houve associação entre o tempo de desoxigenação e a capacidade funcional ($r = 0,528$). O GFC consumiu mais oxigênio, de forma mais rápida e com recuperação mais lenta, refletindo uma pior dinâmica de extração do oxigênio muscular. A capacidade funcional do GFC foi pior e associada a uma pior recuperação hemodinâmica. No estudo quasi-experimental foram acompanhados 62 participantes com Fibrose Cística. O delta de deoxihemoglobina diminuiu significativamente ($p = 0,040$) entre o início e o final do programa de exercício. Não ocorreram diferenças significativas nas eficiências de caminhada ($p = 0,819$) e metabólica; definida como a relação da distância percorrida no MST e o delta de saturação tecidual de oxigênio ($p = 0,219$), nem nas taxas de reoxigenação e reoxigenação relativa ($p = 0,212$ e $p = 0,627$, respectivamente). O programa não obteve resultados favoráveis na musculatura periférica e na capacidade funcional dos participantes. Na estratificação pela adesão no primeiro *follow-up* o grupo de baixa adesão apresentou saturação tecidual de oxigênio inicial pior que o grupo de alta adesão. A taxa de desoxigenação também foi pior neste grupo em comparação aos grupos de moderada e alta adesão, refletindo uma alteração do oxigênio disponível e consumido. A associação entre a oxigenação tecidual muscular periférica e o MST

nos momentos de avaliação foi fraca e inversamente proporcional à taxa de desoxigenação e ao desempenho na primeira avaliação ($r = -0,323$). No primeiro e segundo *follow-up* essa associação se perdeu, possivelmente, pelo fato dos participantes terem apresentado uma melhora clínica.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Teste de esforço. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is a multisystemic disease that affects the exocrine glands and hinders the secretions elimination. Fibrocystic individuals have progressive complications with worsening lung function, reduced muscle mass and functional capacity, which contribute to inactivity and social isolation, frequently observed, in this group of individuals. The aims of this thesis were to evaluate the peripheral muscles tissue oxygenation and the functional capacity in volunteers with Cystic Fibrosis and compare with healthy volunteers; to evaluate the effect of a telerehabilitation program on functional capacity and peripheral muscle tissue oxygenation in fibrocystic volunteers and to verify the association between the behavior of peripheral muscle tissue oxygenation and performance before and after the program. The study was divided in two stages: cross-sectional, observational, exploratory and quasi-experimental study. Children and adolescents aged six to 18 years old with cystic fibrosis and paired healthy children and adolescents were selected. The variables related to functional capacity, peripheral muscle tissue oxygenation and hemodynamic response were assessed using the modified shuttle test (MST), near-infrared spectroscopy (NIRS), spirometry, and effort scale. The volunteers with cystic fibrosis who participated in telerehabilitation performed daily activities, for 30 minutes, for three months. During this period, they received every two weeks calls and messages with information and recommendations about the activities. Every three months, two follow-ups were reassessed. In the cross-sectional study 124 volunteers participated, they were divided in: Cystic Fibrosis group (GFC) and healthy group (CG). The GFC walked less ($p = 0.001$), with worse distances ($p = 0.001$), greater delta deoxyhemoglobin ($p = 0.001$) and less time until reaching the worst tissue oxygen saturation ($p = 0.037$). The participants of CFG presented lower values of respiratory ($p = 0.001$) and heart rate ($p = 0.001$) at the end of the test, with a worse heart rate recovery time after test ($p = 0.005$). The GFC consumed more oxygen more quickly with a slower recovery, reflecting worse dynamics of muscle oxygen extraction. The functional capacity of the GFC was worse and associated with a worse hemodynamic recovery ($r = 0.528$). In the quasi-experimental study 62 individuals with Cystic Fibrosis participated. The delta deoxyhemoglobin decreased significantly ($p = 0.040$) between the beginning and the end of the program. There were no significant differences in walking ($p = 0.819$) and metabolic ($p = 0.219$) efficiency defined as the relationship between the distance covered in the MST and the delta of heart rate and the relationship between the distance covered in the MST and the delta of tissue oxygen saturation respectively, or in reoxygenation rates ($p = 0.212$ and $p = 0.627$). The program did not obtain results in peripheral musculature and functional capacity. The adherence stratification, in the first follow-up, demonstrated that the low adherence group had worse initial tissue saturation than the high adherence group. The deoxygenation rate was also worse in this group compared to the moderate and high adherence groups, reflecting a change in the available and consumed oxygen. The association between peripheral muscle tissue oxygenation and MST in the evaluation moments was weak and inversely proportional to the deoxygenation rate and performance in the first evaluation ($r = -0.323$). In the first and second follow-ups this association was lost possibly due to the fact that the participants showed clinical improvement.

Keywords: Cystic Fibrosis. Modified shuttle test. Near-infrared spectroscopy.

PREFÁCIO

Esta tese foi redigida em formato opcional conforme as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Foi formatada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT. Sua estrutura foi dividida em sete capítulos. O primeiro trata da introdução com a contextualização do tema de estudo. O segundo capítulo apresenta a revisão de literatura e foi subdividido nos seguintes tópicos: Repercussões periféricas na Fibrose Cística, Aplicabilidade da espectroscopia de luz próxima ao infravermelho *near-infrared spectroscopy* (NIRS) na Fibrose Cística, *Modified shuttle test* (MST) na Fibrose Cística e Telereabilitação na Fibrose Cística. O terceiro tem a justificativa, o quarto os objetivos, que foram subdivididos em geral e específicos. O quinto capítulo apresenta as hipóteses. No sexto estão os métodos e resultados da tese no formato de dois artigos. O primeiro artigo intitulado “Tissue oxygenation in peripheral muscles and functional capacity in cystic fibrosis: a cross-sectional study” foi redigido e formatado nas normas da revista *Experimental Physiology*, foi submetido e aceito para publicação em 06/08/2020 (ANEXO A). O segundo artigo intitulado: Capacidade funcional e oxigenação tecidual após a telereabilitação na Fibrose Cística: estudo quasi-experimental foi redigido e formatado nas normas do *Journal of Cystic Fibrosis* e será traduzido para o inglês e submetido após as sugestões da banca examinadora. No sétimo capítulo encontram-se as considerações finais. Na sequência estão as referências, anexos e apêndices. Ao final, o apêndice 10, trata-se do minicurrículo da doutoranda com as atividades desenvolvidas e a produção científica no período de doutoramento.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 14 |
| 2.1 Repercussões periféricas na fibrose cística | 14 |
| 2.2 Aplicabilidade da NIRS na fibrose cística | 19 |
| 2.3 <i>Modified shuttle test</i> (MST) na fibrose cística | 24 |
| 2.4 Telereabilitação na fibrose cística..... | 25 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 30 |
| 4 OBJETIVOS | 30 |
| 4.1 Objetivo primeira etapa..... | 30 |
| 4.2 Objetivos segunda etapa | 31 |
| 5 HIPÓTESES | 31 |
| 6 MÉTODOS E RESULTADOS | 33 |
| 6.1 Artigo 1 | 33 |
| 6.2 Artigo 2 | 57 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 81 |
| REFERÊNCIAS | 83 |
| ANEXOS | 87 |
| Anexo A | 87 |
| Anexo B | 88 |
| APÊNDICES | 90 |
| Apêndice 1 | 90 |
| Apêndice 2..... | 95 |
| Apêndice 3..... | 99 |
| Apêndice 4..... | 100 |
| Apêndice 5..... | 101 |
| Apêndice 6..... | 102 |
| Apêndice 7 | 104 |
| Apêndice 8..... | 105 |
| Apêndice 9..... | 106 |
| Apêndice 10..... | 107 |

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística é uma doença multifatorial, de caráter genético e herança autossômica recessiva. As mutações presentes no gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) são responsáveis por alterações na proteína que controla o canal de cloro (LOPES-PACHECO, 2016) e estão diretamente envolvidas na regulação do fluxo de água e dos íons cloro (Cl⁻) e sódio (Na⁺) pela membrana celular. Por isso, as glândulas exócrinas são afetadas e os componentes que elas secretam também, dificultando a sua eliminação (DIVANGAHI *et al.*, 2009).

Os indivíduos com Fibrose Cística evoluem com alterações sistêmicas e com o comprometimento de vários órgãos. As complicações mais frequentes estão associadas à redução da função pulmonar, alteração da musculatura esquelética e deteriorização nutricional. (POORE *et al.*, 2013). Considerando as alterações que acontecem com a progressão da doença e como elas interferem na funcionalidade, o principal objetivo terapêutico nesta população é melhorar a capacidade funcional, bem estar e longevidade (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017).

Vários fatores podem contribuir para as anormalidades relacionadas à função muscular periférica e a intolerância ao exercício (SAYNOR *et al.*, 2014). Provavelmente, agem de forma combinada e diferente entre os indivíduos (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017). A disfunção espirométrica é apontada como um dos principais fatores, mas existem relatos que o índice de massa corporal (IMC) e a redução da função muscular oxidativa também podem influenciar a capacidade de realização de exercício. (FIELDING *et al.*, 2015). O mecanismo fisiopatológico da Fibrose Cística na musculatura esquelética envolve fatores ventilatórios que estão relacionados a oferta/entrega de oxigênio para o músculo; a heterogeneidade fenotípica, pelas alterações nutricionais e intervenções farmacológicas que podem modificar a fibra muscular e as alterações musculoesqueléticas intrínsecas (anormalidades mitocôndrias, nos miócitos e na CFTR do músculo) que podem prejudicar a fosforilação oxidativa e a contração muscular (DIVANGAHI *et al.*, 2009; GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017).

A atividade física regular gera benefícios à saúde e é recomendada nas diretrizes de tratamento da Fibrose Cística pelos seus efeitos positivos na dispneia, função pulmonar, capacidade física e questões relacionadas ao isolamento social, depressão e adesão ao tratamento. (YNKASKAS *et al.*, 2004; SAYNOR *et al.*, 2014). Entretanto, a aceitação para realizar exercícios físicos ainda é considerada insuficiente na Fibrose Cística. (WHITE; MILLER; SMITH, 2009). Portanto, programas que priorizam a melhora da sintomatologia e da funcionalidade com o uso de tecnologias que aprimoram as atividades em nível domiciliar têm avançado (LANG *et al.*, 2019).

A telessaúde é considerada um instrumento político e estratégico para planejar e executar ações que possibilitam o intercâmbio de informações no tratamento dos indivíduos (PERETTI *et al.*, 2017). É importante para ofertar serviços de saúde em que a distância é um fator crítico (KAIRY, *et al.*, 2009). Quando esta ferramenta é utilizada para o desenvolvimento e a ampliação da reabilitação com métodos que utilizam tecnologias de comunicação à distância recebe o nome de telereabilitação, e pode ser eficaz para diminuição da intolerância ao exercício (RADTKE, NOLAN, HEBESTREIT, 2015; LANG *et al.*, 2019).

A avaliação da oxigenação tecidual muscular periférica pode ser capaz de verificar os mecanismos envolvidos na melhora funcional e dos sintomas, contribuindo para a elaboração de programas mais eficazes (FIELDING *et al.*, 2015). A espectroscopia de luz próxima ao infravermelho ou *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS) é um instrumento que proporciona uma forma de avaliação do metabolismo oxidativo da musculatura esquelética de forma não invasiva (RYAN *et al.*, 2012). Tem vantagens como custo mais baixo e a capacidade de realizar medidas repetidas em tempo real (WERKMAN *et al.*, 2016). Já foi utilizada em diferentes condições de saúde, (ERICKSON *et al.*, 2013; HAMAOKA *et al.*, 2011; SILVA JUNIOR *et al.*, 2015) inclusive na Fibrose Cística (MCNARRY; WELSMAN; JONES, 2011; SAYNOR *et al.*, 2014; ERICKSON *et al.*, 2015; WERKMAN *et al.*, 2016) e os achados se mostram similares a espectroscopia de ressonância magnética (RYAN *et al.*, 2013).

Em 2015 foi realizado o primeiro estudo com a NIRS para conduzir um teste do consumo de oxigênio e avaliar a capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos na

Fibrose Cística, o déficit da capacidade da musculatura esquelética foi relacionado com a idade (ERICKSON *et al.*, 2015). Mais recentemente, o metabolismo oxidativo do quadríceps de crianças e adolescentes foi avaliado durante o teste de bicicleta com carga progressiva e não foram evidenciadas alterações ou anormalidades na oxigenação e no metabolismo dos músculos periféricos que justificassem a intolerância ao exercício (WERKMAN *et al.*, 2016).

Como ainda não existe consenso sobre os mecanismos e fatores moderadores que contribuem para intolerância ao exercício na Fibrose Cística, a NIRS se torna uma ferramenta útil para auxiliar nesta compreensão. A avaliação de grupos musculares ainda não testados, importantes na funcionalidade dos indivíduos, e a utilização de instrumentos capazes de melhorar a sua capacidade funcional e a qualidade de vida, se torna relevante para a acessibilidade a tratamentos mais eficazes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Repercussões periféricas na Fibrose Cística

A disfunção da musculatura periférica na Fibrose Cística caracteriza-se por alterações musculoesqueléticas intrínsecas e pela deficiência da CFTR que está relacionada à secreção e/ou absorção de íons, transporte e regulação de macromoléculas e a resposta inflamatória exagerada pela produção excessiva de citocinas. (DIVANGAHI *et al.*, 2009).

Entre as anormalidades descritas por disfunções musculares que afetam os indivíduos fibrocísticos destacam-se: anormalidades mitocondriais na morfologia (que alteram a fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons), metabolismo anormal dos miócitos e aumento da concentração do íon cálcio (Ca^{2+}) (DIVANGAHI *et al.*, 2009; JIANG *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-MIGUELEZ *et al.*, 2017). Isso acontece, possivelmente, com base na homeostase do Ca^{2+} no músculo e pelo aumento da inflamação sistêmica. Portanto, a disfunção da CFTR no músculo esquelético pode ser um fator que contribui para a fraqueza muscular periférica e para a redução da capacidade de exercício (por exemplo, o pico de consumo de oxigênio) (RADTKE *et al.*, 2018).

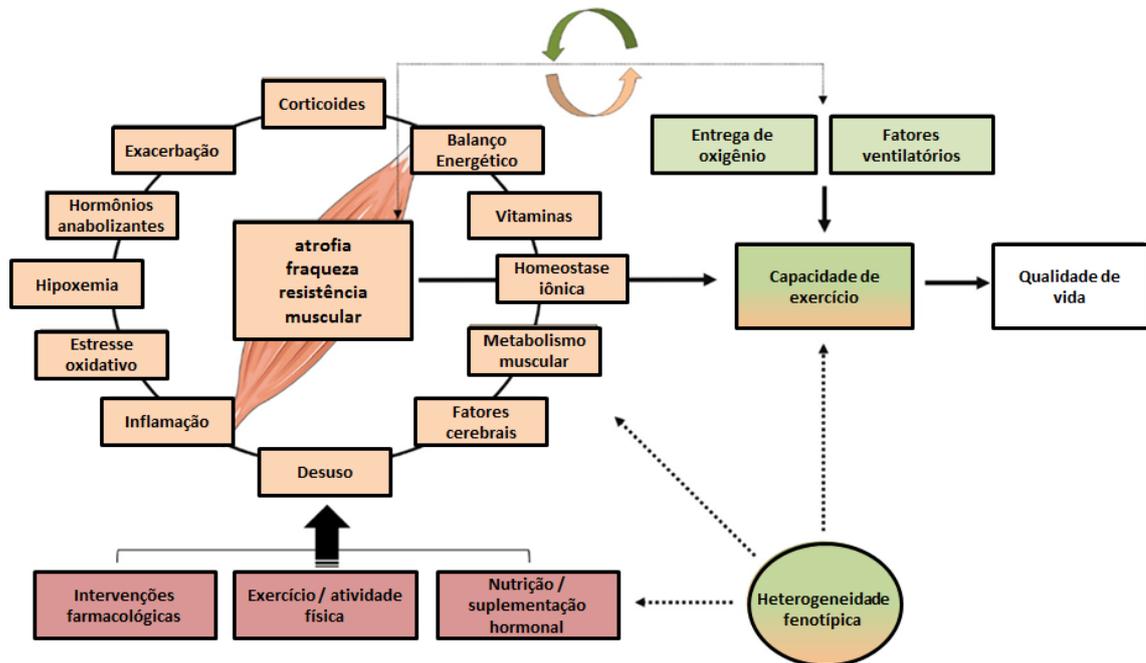
A proteína CFTR é encontrada no retículo sarcoplasmático dos músculos esqueléticos, onde parece modular os fluxos intracelulares do Ca^{2+} . Isso pode afetar a propagação do potencial de ação e o acoplamento eletromecânico durante a contração muscular, uma vez que, com o término da estimulação muscular o fluxo de Ca^{2+} para a troponina é responsável pela inibição da interação actina-miosina. O relaxamento muscular só acontece quando os filamentos de actina e de miosina retornam aos seus estados originais (DIVANGAHI *et al.*, 2009). Essas alterações podem refletir em anormalidades como atrofia, fraqueza muscular (caquexia crônica comum na Fibrose Cística) e redução da capacidade funcional dos indivíduos (ALMAJED; LANDS, 2012; ROVEDDER *et al.*, 2014).

Além dos mecanismos periféricos, a fadiga muscular pode também se originar no sistema nervoso central e estar relacionada a vários fatores, como inflamação,

hipoxemia ou estresse oxidativo em vários níveis, periférico (na junção neuromuscular ou distal a ela) e central (qualquer estrutura acima da junção neuromuscular). Esses fatores, assim como, o estado nutricional podem estar alterados na Fibrose Cística e exercer influência negativa na função cerebral (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017)

O estudo da medida de oxigenação a nível central e periférico é importante para compreender a dinâmica da entrega e consumo do oxigênio durante o exercício. Isto porque o seu consumo é determinado pelo débito cardíaco máximo, conteúdo arterial de oxigênio e a habilidade dos músculos em realizar a sua extração (SAYNOR *et al.*, 2014). Por isso, variáveis como o tempo de resposta do consumo de oxigênio e o tempo entre o início do exercício e o aumento do consumo linear do oxigênio, que são importantes para avaliação do gasto muscular, devem ser consideradas. É importante ressaltar que estas variáveis podem ser influenciadas pelo nível de condicionamento físico, terapia medicamentosa e hemodinâmica central dos indivíduos (FIELDING *et al.*, 2015; GRUET; MELY; VALLIER, 2018) (FIGURA 1).

Figura 1- Anormalidades da musculatura periférica na Fibrose Cística: mecanismos, consequências e intervenções.



Fonte: Adaptado de Gruet, Troosters e Verges, 2017.

Parâmetros da função aeróbica como o pico e ganho de consumo de oxigênio, tempo médio de resposta ao seu consumo e sobrecarga ventilatória não são bem compreendidos na Fibrose Cística (ERICKSON *et al.*, 2015; ALMAS *et al.*, 2017). Entretanto, um atraso no tempo de resposta do consumo de oxigênio juntamente com seu menor ganho funcional, que representa um índice de eficiência aeróbica, sugerem que os indivíduos com Fibrose Cística têm deficiência no transporte e utilização do oxigênio pelos músculos (FIELDING *et al.*, 2015). Portanto, existem evidências que a baixa capacidade em realizar atividade física na Fibrose Cística está relacionada a redução do volume sistólico e a entrega de oxigênio para musculatura (SAYNOR *et al.*, 2014).

A resposta do débito cardíaco ao exercício progressivo e ao consumo de oxigênio na maioria dos indivíduos com Fibrose Cística é normal. No entanto, eles podem atingir esse débito cardíaco com um volume sistólico relativamente menor e uma frequência cardíaca mais alta. Pessoas com menor massa muscular para o mesmo consumo de oxigênio, irão apresentar maior resposta da frequência cardíaca devido ao pequeno leito capilar no músculo em exercício e, portanto, maior resistência vascular

(ALMAJED; LANDS, 2012). É esperado que elas criem mecanismos compensatórios que aumentem a taxa de extração frente à entrega reduzida de oxigênio ao músculo pela hipoxemia arterial (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017).

É importante ressaltar que os músculos periféricos na Fibrose Cística são caracterizados por atrofia e fraqueza, que podem contribuir para a diminuição da tolerância ao exercício e influenciar na expectativa de vida dos indivíduos. Se anormalidades específicas no metabolismo e na contratilidade ocorrem devido à alteração da CFTR nos músculos esqueléticos e têm consequências funcionais, ainda não está claro (RODRIGUEZ-MIGUELEZ *et al.*, 2016). Portanto, estratégias para tratar a disfunção muscular periférica e melhorar a qualidade de vida podem ser utilizadas nesta população (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017).

O exercício além de preservar a função cardiorrespiratória auxilia na manutenção de uma boa postura e mobilidade torácica. Mesmo se a doença pulmonar progredir o indivíduo pode manter uma alta capacidade de trabalho apesar da baixa capacidade respiratória. Isto auxilia na manutenção da postura, que contribui para a imagem corporal positiva e autoestima (LANNEFORS; BUTTON; MCILWAINE, 2004). Na infância e na adolescência o exercício aeróbico regular tem importantes benefícios para o processo de crescimento e desenvolvimento. Crianças e adolescentes com Fibrose Cística que praticam atividades físicas regulares têm melhor condicionamento aeróbico, maior estabilidade nutricional e atraso na progressão da doença (HOMMERDING *et al.*, 2015).

O treinamento cardiorrespiratório e a melhora da capacidade funcional são importantes na qualidade de vida destes indivíduos. Podem ter efeitos positivos sobre os níveis de lactato, pico de potência e de gordura-livre. Também existem relatos de efeitos positivos na função pulmonar e benefícios durante a internação por exacerbações. (BUTTON *et al.*, 2016). Além disso, os índices de aptidão física são fortes preditores de sobrevida nesta população. Os fatores pulmonares são insuficientes para explicar a intolerância ao exercício e existem evidências de que a função muscular desempenha um papel importante nas limitações funcionais na Fibrose Cística (DECORTE *et al.*, 2017).

A capacidade de exercício pode ser limitada por problemas na função cardíaca ou ventilatória, no fluxo sanguíneo destinado ao sistema músculo esquelético ou na extração muscular do oxigênio. Pelo fato da Fibrose Cística ser uma doença sistêmica todos estes mecanismos podem ser afetados e a interação dos sistemas pode definir a capacidade funcional do indivíduo. Portanto, é necessário compreender como esta doença altera a entrega e a utilização do oxigênio durante a realização de atividades físicas, pois a intolerância ao exercício neste grupo de indivíduos pode predizer a mortalidade (ALMAJED; LANDS, 2012; DECORTE *et al.*, 2017).

2.2 Aplicabilidade da espectroscopia de luz próxima ao infravermelho *near-infrared spectroscopy* (NIRS) na Fibrose Cística

A NIRS é um equipamento que utiliza a espectroscopia por infravermelho próximo para monitorar a oxigenação e o metabolismo tecidual durante o repouso e em situações dinâmicas. Hoje no mercado existem diversos modelos de equipamentos que podem diferir em relação à quantidade de canais (únicos ou múltiplos), comprimentos de ondas e algoritmos (FERRARI; MOTTOLA; QUARESIMA, 2004). A viabilidade de monitorar de forma contínua e não invasiva a concentração de oxihemoglobina (HbO₂) e deoxihemoglobina (HHb) na faixa próxima ao infravermelho foi demonstrada em 1977 por Frans F. Jobsis, que aplicou clinicamente a técnica para monitorização dos parâmetros de oxigenação tecidual (SCHOLKMANN *et al.*, 2014).

As ondas eletromagnéticas são designadas pela frequência e pelo comprimento de onda. O espectro eletromagnético entre 390 e 900 nanômetros (nm) determina o espectro da luz. Além da forma visível, esse espectro contém também a luz infravermelha e a ultravioleta como demonstrado na Tabela 1 (LIMA; BAKKER, 2011).

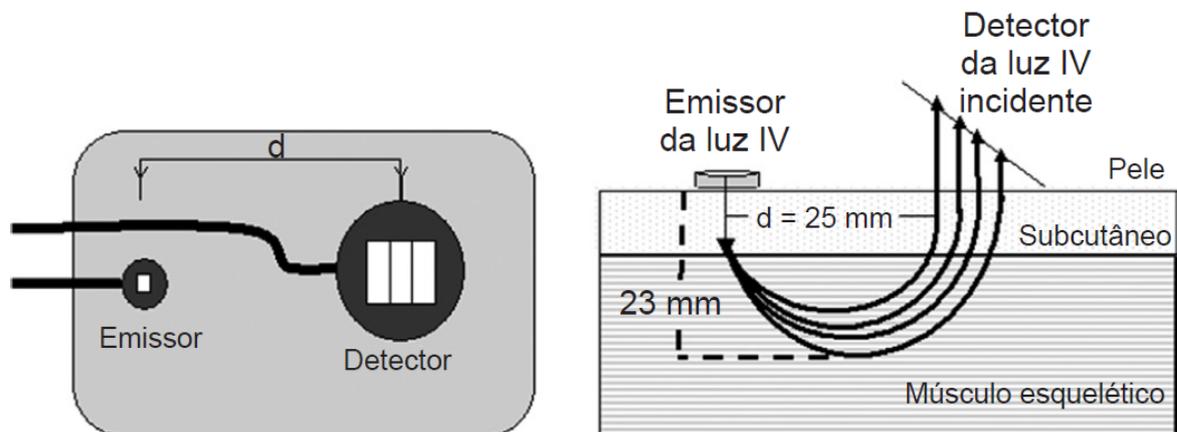
Tabela 1: Espectro eletromagnético

| Designação | Frequência (Hz) | | Comprimento de onda | | | | |
|----------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------|--------|---------|
| Ondas de rádio | Inferior | a | 3×10^{11} | Superior | a | 0,3 m | |
| Microondas | 10^9 Hz | a | 3×10^{11} | 0,3 m | a | 1 mm | |
| Infravermelho | 3×10^{11} Hz | a | $3,8 \times 10^{14}$ | 1 mm | a | 789 nm | |
| Visível | Vermelho | $3,8 \times 10^{14}$ Hz | a | $4,8 \times 10^{14}$ | 789 nm | a | 625 nm |
| | Laranja | $4,8 \times 10^{14}$ Hz | a | 5×10^{14} | 625 nm | a | 600 nm |
| | Amarelo | 5×10^{14} Hz | a | $5,2 \times 10^{14}$ | 600 nm | a | 577 nm |
| | Verde | $5,2 \times 10^{14}$ Hz | a | $6,1 \times 10^{14}$ | 577 nm | a | 491 nm |
| | Azul | $6,1 \times 10^{14}$ Hz | a | $6,59 \times 10^{14}$ | 491 nm | a | 455 nm |
| Ultravioleta | Violeta | $6,59 \times 10^{14}$ Hz | a | 8×10^{14} | 455 nm | a | 390 nm |
| | | 8×10^{14} Hz | a | $2,4 \times 10^{16}$ | 390 nm | a | 8,82 nm |
| Raios X | $2,4 \times 10^{16}$ Hz | a | 5×10^{19} | 8,82 nm | a | 6 pm | |
| Raios gama | Superior | a | 5×10^{19} | Inferior | a | 6 pm | |

Fonte: Lima e Bakker, 2011.

A região do infravermelho (IV) estende-se de 3×10^{11} Hz até aproximadamente 4×10^{14} Hz, é subdividida em outras três regiões, uma delas IV-próximo (780 – 2500nm), é a utilizada na NIRS. A absorção da luz nesta região é capaz de penetrar de dois a seis centímetros nos tecidos, atingindo pele, músculo, tecido ósseo e cérebro, mas a profundidade da penetração da luz depende da distância entre a fonte emissora e receptora de luz (LIMA; BAKKER, 2011) (FIGURA 2).

Figura 2 - Representação da profundidade da penetração da luz de acordo com a distância entre fonte e receptor.



Fonte: Adaptado de Lima e Bakker, 2011.

O princípio de análise da NIRS consiste na aplicação do IV-próximo com diferentes comprimentos de ondas. É baseado nas características de absorção e dispersão da luz e avalia de forma quantitativa e qualitativa os componentes moleculares do tecido biológico. Quando a luz atinge o tecido sua transmissão depende da combinação dos efeitos de reflexão, dispersão e absorção neste tecido (LIMA; BAKKER, 2011).

A capacidade de absorção próxima ao infravermelho depende de uma série de fatores como a capacidade da luz de interagir com os tecidos biológicos e as propriedades moleculares destes tecidos, o ângulo de emissão da luz e o seu comprimento de onda. A técnica oferece a possibilidade de obter informações principalmente sobre as mudanças de oxigenação que ocorrem dentro do compartimento venoso e baseia-se no fato de que: 1) os tecidos humanos são relativamente transparentes a luz na janela espectral de 650 a 1000 nm, 2) a luz é absorvida por compostos pigmentados, chamados de cromóforos, ou por compostos dispersos no tecido, 3) a luz é capaz de penetrar nos tecidos pois o espalhamento é um fator dominante no seu transporte - tipicamente 100 vezes mais provável que a absorção, 4) a alta atenuação da luz nos tecidos acontece devido a hemoglobina, um dos principais cromóforos, que se localiza em pequenos vasos da microcirculação como leitos capilares, arteriulares e venulares, mas a NIRS é fracamente sensível a vasos sanguíneos > 1 mm porque eles absorvem completamente a luz, por isso a técnica oferece a possibilidade de obter informações principalmente sobre as mudanças de oxigenação que ocorrem dentro do compartimento venoso. O espectro de absorção da hemoglobina depende do seu nível de oxigenação. Vários fatores teciduais como pH, pressão parcial de oxigênio, variação da temperatura e pressão parcial de gás carbônico podem interferir neste processo; e a NIRS é capaz de dinamicamente detectar estas mudanças (FERRARI; QUARESIMA, 2012).

O equipamento PortaMon® (modelo do dispositivo NIRS utilizado nessa tese) é um sistema sem fio e portátil, de espectroscopia por infravermelho, de onda contínua com dois comprimentos de emissão de luz para mensurações no músculo (Figura 3). Permite realizar uma análise das concentrações relativas das variáveis. Os comprimentos de onda do PortaMon® estão entre 760 nm e 850 nm e a luz é emitida por diodos. Mede as alterações na oxigenação em termos de HbO₂ e HHb, calcula o índice de saturação tecidual de oxigênio (StO₂) em percentagem, que reflete a StO₂ média do tecido muscular. Pode ser utilizado de forma conjunta com outros equipamentos como eletrocardiograma, eletromiografia e eletroneuromiografia.

Figura 3 - Modelo e características do dispositivo NIRS utilizado.



Peso: 75 g; **Dimensões:** 83,8 x 42,9 x 17,2 mm, **Distância entre fonte de luz e fotodetectores:** 30, 35 e 40 mm. Fonte: www.artinis.com/portamon

Os parâmetros medidos pela NIRS podem ser calculados diretamente ou por intervenções fisiológicas. Deste modo informações sobre a saturação do oxigênio muscular periférico e tecidual, do fluxo sanguíneo e do consumo de oxigênio local podem ser verificadas. A técnica fornece variáveis primárias (mensuração direta) e secundárias (mensuração indireta) e pode ser utilizada para monitorar a hemoglobina e mioglobina, pois as mudanças no sinal são proporcionais ao consumo de oxigênio mitocondrial nestas estruturas (Tabela 2). A mioglobina, entretanto, corresponde a apenas a 10% da luz absorvida e a sua saturação permanece estável mesmo em condições que comprometem o transporte de oxigênio celular, por isso, a maior parte do sinal proveniente da NIRS é resultado das alterações na concentração da hemoglobina (LIMA; BAKKER, 2011).

Tabela 2 – Parâmetros medidos diretamente e indiretamente na NIRS

| Parâmetros | Unidade | Modalidade | Intervenção fisiológica para obtenção do parâmetro |
|--------------------------------------|---|------------------------|--|
| StO ₂ | % | D | Nenhuma |
| ΔHbO ₂ e ΔHHb | U.A., μM | D (pela PMS, SRS) ou I | OA, OV |
| Cítaa ₃ | μM | D | Nenhuma |
| Consumo de O ₂ periférico | mlO ₂ .min ⁻¹ .100g ⁻¹ | I | OA, OV |
| Fluxo sanguíneo periférico | mlO ₂ .min ⁻¹ .100g ⁻¹ | I | OV |
| Velocidade da desoxigenação | %min | D | AO |
| Velocidade da reoxigenação | %min | D | AO |

StO₂: Saturação tecidual de oxigênio ; HbO₂ - oxiemoglobina; HHb - deoxiemoglobina; Δ - diferença antes e depois da intervenção fisiológica; O₂: oxigênio; U.A. - unidades arbitrárias; D - direta; I - indireta; OA - oclusão arterial; OV - oclusão venosa; PMS - *phase modulate spectroscopy*; SRS - *spatially resolved spectroscopy*; s - segundos.

Neste estudo os parâmetros avaliados foram: HbO₂, HHb, ΔHHb (HHb inicial – HHb menor), StO₂, ΔStO₂ (StO₂ inicial - StO₂ menor) Distância/ΔStO₂ (eficiência metabólica), eficiência de caminhada (distância/ΔFC), tempo de desoxigenação (tempo de diminuição da StO₂), taxa de desoxigenação (ΔStO₂/tempo para chegar na menor StO₂) , taxa de reoxigenação ((ΔStO₂ - StO₂ final), taxa de reoxigenação relativa (ΔStO₂/tempo total do MST) e déficit de recuperação (% que falta para StO₂ inicial após dois minutos).

A NIRS tem sido utilizada no contexto clínico para determinar a evolução das deficiências funcionais, identificar suas correlações com sintomas clínicos, avaliar os efeitos de intervenções e obter conhecimentos fisiopatológicos/diagnósticos (GRASSI; QUARESIMA, 2016). Também tem sido utilizada para avaliar o metabolismo oxidativo dos músculos esqueléticos pela investigação do fluxo sanguíneo muscular e do metabolismo oxidativo em repouso e durante diferentes tipos de exercícios (RYAN *et al.*, 2013).

Na Fibrose Cística, estudos com informações sobre os fatores que limitam o metabolismo oxidativo dos músculos esqueléticos tem sido realizados com o intuito de auxiliar o entendimento sobre a intolerância ao exercício e os efeitos da atividade física nesta população (SAYNOR *etal.*,2014; ERICKSON *et al.*, 2015). O déficit da

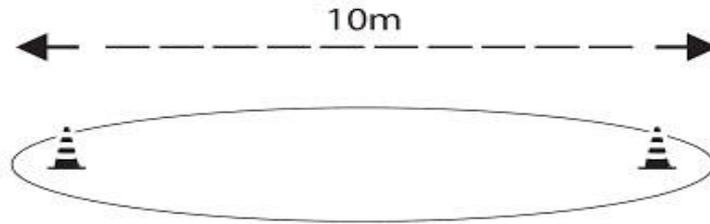
capacidade muscular esquelética já foi relacionado a idade (ERICKSON *et al.*, 2015). A intolerância ao exercício justificada por alterações metabólicas, anormalidades na oxigenação e no metabolismo dos músculos periféricos (WERKMAN *et al.*, 2016) e as deficiências no suprimento de oxigênio relacionadas à sua captação e transporte (COELHO *et al.* 2020). Entretanto, muitos questionamentos sobre os níveis de oxigenação do tecido muscular periférico e o condicionamento físico nesta população ainda precisam ser esclarecidos. Como existem evidências de que a função muscular desempenha um papel importante nas limitações funcionais neste grupo de indivíduos, instrumentos, como a NIRS, que auxiliam na monitorização periférica, podem contribuir para o estabelecimento de tratamentos (DECORTE *et al.*, 2017).

2.3 Modified shuttle test (MST) na Fibrose Cística

O teste de esforço permite avaliar a capacidade de exercício, capacidade funcional, resposta ao tratamento e progressão da doença. Para os fisioterapeutas, os testes de exercício também fornecem a base para a prescrição da atividade física. Portanto, podem auxiliar na prescrição e no estabelecimento dos programas de condicionamento cardiorrespiratório (BUTTON *et al.*, 2016). O MST é utilizado com frequência em pesquisas e no contexto clínico (BRADLEY; MCALISTER; ELBORN, 2001), pois permite a avaliação das respostas fisiológicas pela capacidade física e pelo potencial máximo ao exercício com base na distância percorrida (LANZA *et al.*, 2015). Pode ser utilizado em associação com outros instrumentos de avaliação cardiorrespiratórios (VENDRUSCULO *et al.*, 2019) e metabólicos, como a NIRS (COELHO *et al.*, 2020).

De acordo com as diretrizes da AMERICAN THORACIC SOCIETY e EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (MILLER *et al.*, 2015) o MST é realizado em uma pista de caminhada plana, reta e com superfície rígida. O padrão de comprimento da pista é de 10 metros demarcados com cones (HOLLAND *et al.*, 2014) (Figura 4). O teste é composto de 15 níveis com um minuto de duração cada, velocidade inicial de 0,5 metros/segundo (m/s), sendo a cada minuto acrescentado 0,17 m/s (equivalente a 10 metros/minuto) (BRADLEY *et al.*, 1999; LANZA *et al.*, 2015).

Figura 4- Esquema da pista de realização do MST



Fonte: Singh *et al.*, 1992.

A associação do MST com a NIRS, que é uma tecnologia portátil e de fácil utilização, pode trazer informações valiosas sobre a condução no tratamento da Fibrose Cística em relação à avaliação, monitorização e prescrição da atividade física, tornando as intervenções da equipe de saúde no programa de treinamento mais eficazes na melhora da capacidade funcional.

2.4 Telereabilitação na Fibrose Cística

O desenvolvimento de novas tecnologias tem permitido abordagens a distância em diversas áreas. A telemedicina inicialmente foi desenvolvida para cuidar de pessoas que recebiam alta hospitalar e ainda necessitavam de cuidados da equipe de saúde em domicílio, com o objetivo de diminuir o tempo e as complicações das internações hospitalares e os altos custos envolvidos neste processo (PERETTI *et al.*, 2017).

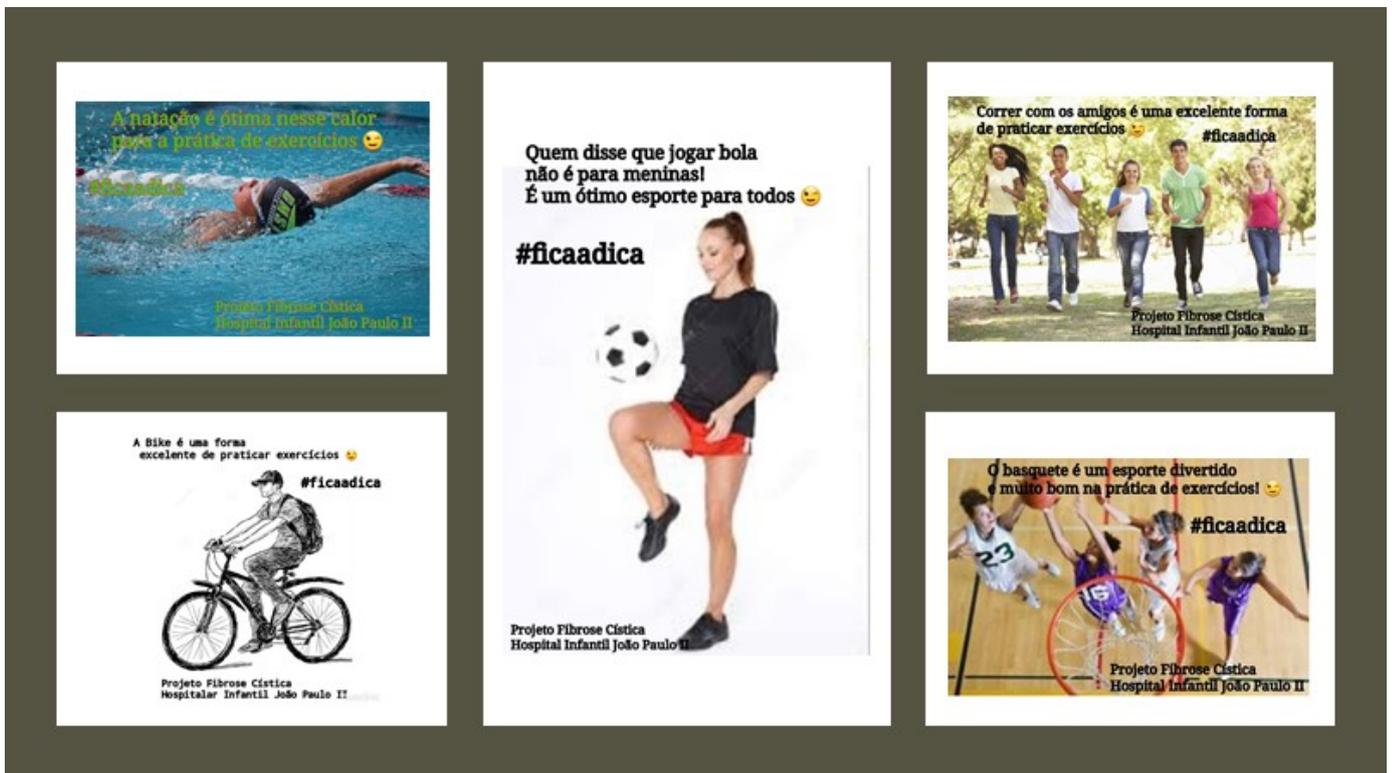
A reabilitação é um processo global, dinâmico, de caráter multiprofissional, que envolve o bem-estar biopsicossocial do indivíduo e suas ações abrangem campos multivariados e complementares. Ampliar e desenvolver interfaces da reabilitação com tecnologias de comunicação à distância é uma estratégia para aumentar a eficiência das ações e garantir o acesso ao tratamento em uma série de doenças (KAIRY *et al.*, 2009).

Apesar dos benefícios comprovados da realização regular de atividade física na Fibrose Cística estes indivíduos demonstram pouca adesão a programas projetados

para eles no tratamento. Esse problema é agravado pela variedade limitada de métodos testados para aumentar a participação desta população na realização das atividades físicas (COX; ALISON; HOLLAND, 2013). Portanto, a aplicações de tecnologia e da telemedicina têm o potencial de criar maneiras para promover e apoiar a atividade física, principalmente a longo prazo, melhorando a participação dos indivíduos nos programas estabelecidos pela equipe multidisciplinar na rotina diária de tratamento (COX *et al.*, 2019).

A falta de adesão ao tratamento pode ser responsável por visitas mais frequentes ao hospital, o que potencialmente aumenta a exposição a infecções, bem como o tempo longe da escola para crianças e adolescentes e do trabalho para os adultos (LANG *et al.* 2019). Tradicionalmente, nos centros de referência para tratamento de Fibrose Cística as consultas de seguimento são presenciais e utilizadas para avaliação e revisão dos tratamentos prescritos. A utilização de métodos alternativos, que possam fornecer informações aos usuários, melhorando o acesso aos profissionais, o cuidado com a saúde e diminuindo os riscos de infecção cruzada são importantes para o tratamento destes indivíduos (BUTTON *et al.*, 2016). O *smartphone* e outras tecnologias podem auxiliar a equipe na tomada de decisões clínicas, facilita o acesso remoto a vários dados relacionados à saúde (TAGLIENTE *et al.*, 2016). Nesta tese o *smartphone* foi a tecnologia escolhida durante o período que os participantes estavam no protocolo de telereabilitação. Foram realizadas ligações telefônicas entre as avaliações, estas ligações poderiam contar com chamada de vídeo para auxiliar nas orientações que eram realizadas pelos pesquisadores. Também foram enviadas mensagens com informações sobre as atividades físicas prescritas, de acordo com a faixa etária dos participantes como demonstrado nas figuras 5 e 6.

Figura 5- Exemplos de mensagens enviadas para os adolescentes



Fonte Adaptado de

<https://ensina.rtp.pt/artigo/natacao-estilo-costas/>;

[https://www.wattpad.com/story/229277303-the-never-ending-journey-el-trayecto-sin-fin](https://www.wattpad.com/story/229277303-the-never-ending-journey-el-trayecto-sin-fin;);

<https://corpoacorpo.com.br/fitness/treino-sob-medida/conheca-os-beneficios-do-futebol/5170>;

<https://www.matchwellness.com/new/businesses.html>;

<http://basquetebolatc.blogspot.com/2013/09/academia-de-basquetebol-familicao.html>.

Figura 6- Exemplos de mensagens enviadas para as crianças



Fonte: Adaptado de

<https://www.vidrate.co.uk/pages/who-uses-vidrate;>

[https://esporte.band.uol.com.br/noticia/100000514893/cascao-comemora-titulo-do-corinthians.html;](https://esporte.band.uol.com.br/noticia/100000514893/cascao-comemora-titulo-do-corinthians.html)

[http://raponesagreen.blogspot.com/2009/09/melancia-combustivel.html;](http://raponesagreen.blogspot.com/2009/09/melancia-combustivel.html)

[https://www.portaldepacientes.com.br/programas/inspirar/.](https://www.portaldepacientes.com.br/programas/inspirar/)



Fonte: Adaptado de

<https://www.istockphoto.com/br/vetor/menino-em-um-bon%C3%A9-vermelho-chutar-uma-bola-de-futebol-gm493163054-76757355>;

<https://www.sol.eti.br/natal/cliparts-de-natal/cliparts-de-natal-pagina-22.php>;

<https://www.istockphoto.com/br/vetor/menina-dos-desenhos-animados-pulando-corda-gm825020200-133679551>;

<https://www.istockphoto.com/br/vetor/menino-pular-corda-sozinha-gm680830330-124895809>;

<https://www.shutterstock.com/es/image-vector/illustration-boy-swimming-sea-on-white-145125820>;

<https://antoniopimentablog.wordpress.com/2016/12/16/o-dia-que-virei-personagem-da-turma-da-monica/>.

3 JUSTIFICATIVA

Na Fibrose Cística a intolerância ao exercício pode predizer a mortalidade dos indivíduos, que apesar disso, tem dificuldade para aderir e aceitar os programas de atividade física que são prescritos no tratamento. Os mecanismos envolvidos nesta intolerância ainda precisam de mais investigações. A idade, o comprometimento pulmonar, o estado nutricional e a função muscular oxidativa são considerados importantes na avaliação do transporte e utilização do oxigênio pelos músculos destes indivíduos. Por esse motivo, a cinética de consumo do oxigênio não pode ser desconsiderada nesta população. A avaliação do comportamento tecidual muscular periférico de crianças e adolescentes com Fibrose Cística durante testes de esforço, como o MST, pode trazer respostas importantes sobre a dificuldade destes indivíduos em realizar atividades físicas e também, pode auxiliar no entendimento de como um programa de exercício físico interfere na sua capacidade funcional e na sua oxigenação tecidual muscular periférica. Neste contexto, a telereabilitação, com a utilização de mínimos recursos para a democratização do acesso ao tratamento, pode ser uma ferramenta para apoio e promoção das atividades físicas e a NIRS um instrumento para avaliação da oxigenação tecidual muscular periférica. Essas tecnologias associadas podem melhorar o manejo no tratamento e auxiliar no esclarecimento dos fatores que limitam o metabolismo muscular oxidativo durante a atividade física, auxiliando no esclarecimento da intolerância ao exercício.

4 OBJETIVOS

Primeria Etapa:

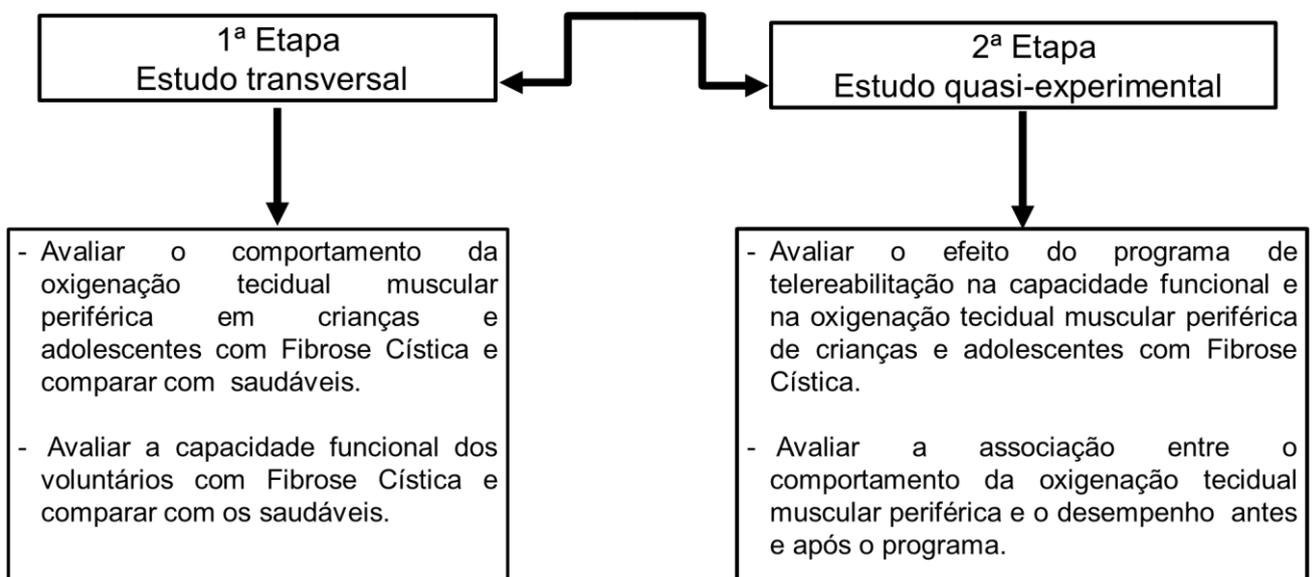
- Objetivo geral: Avaliar o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica em crianças e adolescentes com Fibrose Cística durante o MST e comparar com crianças e adolescentes saudáveis.
- Objetivo específico: Avaliar a capacidade funcional dos voluntários com Fibrose Cística e comparar com crianças e adolescentes saudáveis.

Segunda Etapa:

- Objetivo geral: Avaliar os efeitos de um programa de telereabilitação na capacidade funcional e na oxigenação tecidual muscular periférica em crianças e adolescentes com Fibrose Cística.
- Objetivo específico: Avaliar a associação entre o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica em crianças e adolescentes com Fibrose Cística e o desempenho no MST antes e após o programa de telereabilitação.

As etapas da tese estão representadas no fluxograma (Figura 7).

Figura 7- Fluxograma da tese



5 HIPÓTESES

Esta tese se propôs a responder as seguintes hipóteses:

- 1) Crianças e adolescentes com Fibrose Cística podem apresentar deficiência no transporte e utilização do oxigênio pelos músculos influenciando o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica e a capacidade funcional quando comparadas a crianças e adolescentes saudáveis.
- 2) O programa de telereabilitação autoral utilizado nesta tese tem efeitos positivos na oxigenação tecidual muscular periférica e na capacidade funcional de crianças e adolescentes com Fibrose Cística.
- 3) Existe associação entre o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica e o desempenho das crianças e adolescentes com Fibrose Cística após a realização do programa de telereabilitação utilizado nesta tese.

6 MÉTODOS E RESULTADOS

6.1 Artigo 1

TISSUE OXYGENATION IN PERIPHERAL MUSCLES AND FUNCTIONAL CAPACITY IN CYSTIC FIBROSIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Cristiane Cenachi Coelho, MSc^{2,3}, Evanirso da Silva Aquino, PhD², Ana Luiza Reis Diniz¹,
Mariana da Silva Santos¹, Lídia Cunha de Oliveira¹, Priscila Trindade Caetano Poeiras¹,
Danielle Aparecida Gomes Pereira, PhD¹

¹ Department of Physiotherapy, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

² Hospital Infantil João Paulo II - FHEMIG, Brazil

³ Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

Conflicts of interest: none.

Financial support: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)
e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Ethics Committee - CAAE: 78556017.6.0000.5149.

Corresponding Author: Danielle Aparecida Gomes Pereira

Laboratory of Assessment and Research in Cardiorespiratory Performance

School of Physical Education, Physiotherapy and Occupational Therapy

Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Antônio Carlos 6627. Pampulha. CEP: 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil.

e-mail: danigomespereira@ufmg.br

Running title: Tissue oxygenation in cystic fibrosis

Keywords: Cystic fibrosis, functional capacity, peripheral muscles, near-infrared spectroscopy

Data Availability Statement: The authors of the article declare all data that support the findings of the study are openly available in *figshare* at: <https://figshare.com/s/1424763e0b4634ca44a2> and doi: 10.6084/m9.figshare.12605918.

New Findings:

- What is the central question of this study?

How do peripheral muscle tissue oxygenation and physical conditioning levels of children and adolescents with cystic fibrosis compare to demographically matched controls?

- What is the main finding and is its importance?

Children and adolescents with cystic fibrosis consumed more oxygen, more quickly and exhibited slower recovery, demonstrating that there may have been deficiencies in oxygen supply related to both oxygen uptake and transport.

Abstract:

Cystic fibrosis affects skeletal muscle performance and functional capacity. However, it is currently unclear how peripheral muscle behavior is affected, especially in children and adolescents. To examine this, we compared tissue oxygenation of children and adolescents with cystic fibrosis against healthy volunteers. We also evaluated the functional capacity of participants via the modified shuttle test (MST) and assessed for associations between performance and near-infrared spectroscopy (NIRS). A total of 124 participants enrolled. Participants were divided into either the cystic fibrosis group (CFG) or the healthy group (HG). Statistical comparisons between groups were evaluated with Mann-Whitney U tests and associations with functional capacity were evaluated using Spearman's correlation coefficient. CFG volunteers scored lower on the MST compared to the HG. They walked shorter distances ($p = 0.001$) with less efficiency because they performed the tests with a less efficient walking economy ($p = 0.001$) and a greater deoxyhemoglobin concentration ($p = 0.001$). Further, they

experienced less tissue oxygen saturation ($p = 0.037$) faster than the HG. As a result, they presented lower respiratory ($p = 0.001$) and lower heart ($p = 0.001$) rate values at the end of the MST, with a longer post-test heart rate recovery time ($p = 0.005$). There was a significant association between deoxygenation time and functional capacity. The CFG consumed more oxygen, more quickly, with a slower recovery, reflecting impairments in the dynamics of muscle oxygen extraction. The results suggest differences in functional capacity and hemodynamic recovery in children and adolescents with cystic fibrosis.

1-INTRODUCTION

Cystic fibrosis is a genetic disease that affects multiple organ systems (Lopes-pacheco, 2016), reducing lung function, causing skeletal muscle changes, and nutritional deterioration in patients, who then suffer multiple complications, including limited exercise capacity (Poore, Berry, Eidson, Mckie, & Harris, 2013). Peripheral muscle dysfunction is an important systemic consequence in cystic fibrosis caused by factors other than physical activity status. It can be characterized by intrinsic skeletal muscle abnormalities related to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. The CFTR chloride channel gene is expressed in human skeletal muscle cells but its localization and potential impact on muscular deficiency remain unclear (Divangahi *et al.*, 2009; Werkman *et al.*, 2016). Other factors, including mitochondrial abnormalities, which alter oxidative phosphorylation capability, and increased calcium concentrations, potentially limit exercise capacity as well. Abnormal myocyte metabolism may also impair skeletal muscle performance. These abnormalities ultimately all contribute to exercise intolerance, and thereby reduced aerobic capacity, a crucial clinical outcome measure (Divangahi *et al.*, 2009; Erickson, Seigler, Mckie, McCully, & Harris, 2015; Gruet, Troosters, & Verges, 2017). The combination of these changes may cause a reduction in functional capacity, limitations in activities that involve physical effort and reduced quality of life, all of which are markers of prognosis and survival in cystic fibrosis (Jiang *et al.*, 2016, Gruet, Troosters, & Verges, 2017). Therefore, in this study we hypothesized that the mechanisms underlying peripheral muscle abnormalities may be related to muscle oxygenation and hemodynamic impairments.

The study and measurement of central (cardiorespiratory) and peripheral (skeletal muscles) oxygen saturation is important to understand the dynamics of oxygen delivery and consumption during exercise (Saynor, Barker, Oades, & Williams, 2014). Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a well-known method used to measure muscle oxygenation and

hemodynamics in vivo and provides a non-invasive method for the assessment of skeletal muscle oxidative metabolism (Ryan, Erickson, Brizendine, Young, & McCully, 2012). It has advantages such as low cost and repeated measurement capability (Werkman *et al.*, 2016). NIRS has been used in the study of a variety of health conditions (Erickson, Ryan, Young, & McCully, 2013; Hamaoka, McCully, Niwayama, & Chance, 2011; Silva Junior *et al.*, 2015) including in individuals with cystic fibrosis (Erickson, Seigler, Mckie, McCully, & Harris, 2015; McNarry, Welsman, & Jones, 2011; Saynor, Barker, Oades & Williams, 2014). It can provide information about factors that limit skeletal muscle oxidative metabolism, aiding in the understanding of exercise intolerance and the effects of physical activity in this population (Erickson, Seigler, Mckie, McCully, & Harris, 2015; Saynor, Barker, Oades & Williams, 2014).

Therefore, the aim of this study was to evaluate tissue oxygenation behavior in peripheral muscles of children and adolescents with cystic fibrosis and comparing findings against a set of matched healthy volunteers. Associations between peripheral muscle tissue oxygenation and functional capacity were also determined using the modified shuttle test (MST) and NIRS.

2- METHODS

2.1 Ethical approval

This study conformed with the latest revision of the Declaration of Helsinki, with the exception of database registration. The procedures have been approved by the ethics committee of the involved institutions (CAAE: 78556017.6.0000.5149). Written informed consent was acquired from all participants and from the parents/guardians of all participants in accordance with local regulations.

2.2- Participants

This was a cross-sectional, observational, exploratory study. The non-probabilistic sample was composed of children and adolescents of both sexes. Sex differences were tested, but no differences were found and data from both sexes were combined. Participants were aged between six and 18 years old. They were divided into the cystic fibrosis group (CFG) or the healthy group (HG). The CFG included volunteers with two genetic disease mutations and were all required to be clinically stable. They were recruited using a rare disease Reference Center in Belo Horizonte, Minas Gerais. Participants with a recent (15 days or less prior to testing) acute exacerbation were excluded from participation (J Bradley, McAlister, & Elborn, 2001).

In the HG, participants were selected from public schools and the local community. They were matched by sex and age with the CFG volunteers. Children and adolescents with respiratory problems identified by the international study of asthma and allergies in childhood were excluded (ISAAC questionnaire) (Maia, Marcopito, Amaral, Tavares & Santos, 2004).

2.3- Procedures

All volunteers performed Spirometry in accordance with the recommendations of the American Thoracic Society - European Respiratory Society ATS/ERS. The spirometric parameters evaluated were forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity ($FEF_{25-75\%}$) (Miller *et al.*, 2005). The pulmonary function test was performed using a Jaeger Flow Pro spirometry unit (Erich Jaeger GmbH, Germany).

After spirometry testing, participants underwent the MST in accordance with previously described methods (Bradley, Howard, Wallace, & Elborn, 2000). The test was carried out in the afternoon, between 1 and 4 p.m., at room temperature. The relative air humidity was recorded before participants started. The test comprised 15 levels and volunteers were instructed to walk/run with increasing speeds, over a 10 m course defined by two cones, around

which participants were required to maneuver. An audio signal represented the level change, as well as the increase of the volunteers' speed during the test. The protocol began with an average velocity of 0.5 m/s (level 1), followed by an increment of 0.17 m/s at each subsequent level, and each level in the test lasted for 1 min. Volunteers were followed by a physiotherapist during the first minute in order to adapt to the rhythm of the audio signal. At the end of each level, standardized verbal encouragement was offered. They were also told to go a little faster and were reminded that they were permitted to run at any time during the test. The test was completed when participants stated that they were unable to continue the test, lost the rhythm of the audio signal two consecutive times, or reached the maximum distance of 1,500 m (Bradley, Howard, Wallace, & Elborn, 2000; Lanza, *et al.*, 2015; Vendrusculo, Heinzmann-filho, Campos, Gheller, Almeida, & Donadio, 2019). Two tests were carried out to allow for participant familiarization. The minimum time interval between tests was 30 minutes and the results of the second test were considered for this study (Holland *et al.*, 2014).

Previous studies have demonstrated that NIRS is an adequate measurement tool for the assessment of StO₂ reperfusion rate and for inferring vascular reactivity. NIRS measurements are highly reproducible for the assessment of vascular function and produce satisfactory reliability in static and dynamic situations with intraclass correlation coefficients varying from 0.68 to 0.92 according to which variables are analyzed (Kragelj, Jarm & Miklavcic, 2000; Lacroix, Gayda, Gremeaux, Juneau, Tardif, & Nigam, 2012; McLay, Nederveen, Pogliaghi, Paterson & Murias, 2016). NIRS measurements were obtained using a continuous-wave portable system (Artinis®, Portamon system, The Netherlands), which employs dual wavelength light emission (760 and 850 nm) to measure concentrations of oxyhemoglobin (O₂Hb) and deoxyhemoglobin (HHb). The system also calculated tissue oxygen saturation (StO₂). NIRS sensors were placed on the gastrocnemius muscle of the dominant limb leg with plastic film and elastic bandages. Data were obtained at a sampling frequency of 10 Hz

(Erickson *et al.*, 2015). The software (Artinis, Oxysoft) provided by the manufacturer was used to analyze the variables of tissue and muscle oxygenation.

Before the MST, immediately after and at 1 min after (recovery phase), heart rate (HR) (POLAR ElectroOy, Model 90440, Kempele, Finlândia), respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation (SpO₂) (Nonin®, Minneapolis, MN), blood pressure (BIC sphygmomanometer, Itupeva, Brazil), exertion, based on the modified Borg score for dyspnea, and fatigue of the legs (Borg, 1982) were measured. The modified Borg Scale is composed of subjective scores ranging from 0 (no perception of dyspnea) to 10 points (maximum perception of dyspnea). HR and SpO₂ also were measured continuously during the test, and at each level change, by a telemetric heart rate monitor and portable pulse oximetry, respectively. The distance achieved was calculated by counting the total number of shuttles at the end of the test, expressed in meters (Vendrusculo, Heinzmann-filho, Campos, Gheller, Almeida, & Donadio, 2019).

The criteria for terminating the test were: 1) inability to maintain the rhythm of displacement within the time established by the sound signals, 2) a measured SpO₂ below 80%, or 3) severe dyspnea and chest or leg pain (Holland *et al.*, 2014; Monteiro *et al.*, 2014).

2.4- Statistical Analysis

The normality of the data was assessed by the Shapiro-Wilk test and by visual histogram and Q-Q plot assessment. Data were presented as medians and interquartile ranges (25-75).

Comparison between groups was performed using the Mann-Whitney U test. Associations between statistically different variables with functional capacity between groups were performed using Spearman's correlation coefficient. Comparison of the statistically different variables between groups in the MST in different severities of lung disease (without pulmonary alteration, mild pulmonary alteration and moderate to severe alteration) and type of

genetic mutation (F508del heterozygous, F508del homozygous or other mutations) was performed by analysis of variance (one-way ANOVA). An alpha level of 5% or less was considered statistically significant.

The sample calculation was defined based on the intended analyses. For the comparison between groups, a moderate arbitrary effect size was considered. For an alpha of 5% and power of 80%, a final sample number of 62 volunteers per group was obtained. All data were analyzed using SPSS version 22.0 (IBM, SPSS Chicago, Illinois).

3-RESULTS

One hundred and twenty-four subjects were enrolled in the study, 62 in each group. Fifty-two volunteers (41.94%) were female and 72 (58.06%) were male. Regarding the genetic mutation, 40.33% were F508del heterozygous, 38.70% were F508del homozygous and 20.97% had other mutations. Bacterial colonization was also assessed in the CFG; 69% were colonized with OSSA: *Oxacillin - Sensitive Staphylococcus Aureus*, 22.5% with *Pseudomonas Aeruginosa*, 6.5% with MRSA: *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* and 2% with *Burkholderia Cepacia*.

The demographic and clinical characteristics of the CFG and HG are reported in Table 1. A significant difference was observed between BMI and predicted versus actual percentage values of FEV₁, FEV₁/ FVC and (FEF_{25-75%}).

Insert Table 1

The comparison of functional capacity, environmental conditions, hemodynamic variables and subjective perception of effort in the MST between the groups can be seen in Table 2. A significant difference was observed between final HR, HR recovery, Δ HR recovery,

RR, initial SpO₂, Borg scale, distance walked, total test time and room temperature when the participants were performing the tests.

Insert Table 2

The other variables of tissue and muscle oxygenation evaluated by NIRS in the MST are reported in Table 3. A significant difference was observed between recovery StO₂ in the second minute after the test, Distance/ Δ StO₂, deoxygenation time, reoxygenation rate and Δ HHb (deoxyhemoglobin delta).

Insert Table 3

The association between peripheral muscle tissue oxygenation and functional capacity in each group is reported in Table 4. Significant positive correlations were observed with StO₂ recovery in the second minute, deoxygenation time and reoxygenation rate.

Insert Table 4

There was no significant difference in disease severities assessed by FEV₁ (% predicted), distance walked, StO₂ recovery in the second minute, deoxygenation time, lower HHb, Δ HHb, and Δ StO₂ ($p > 0.05$). Also, no differences were observed between genetic mutations in the CFG participants ($p > 0.05$).

4-DISCUSSION

The present study tested the hypothesis that the mechanisms underlying peripheral muscle abnormalities may be related to muscle oxygenation and changes in patients' hemodynamics. We found that children and adolescents with cystic fibrosis had impaired peripheral muscle tissue oxygenation and functional capacity when compared to healthy volunteers. This was evidenced by a lower metabolic efficiency (Distance/ Δ StO₂), higher Δ HHb, shorter time to reach a lower StO₂ during effort and shorter walking distances during

the MST. In addition, they exhibited lower HR and HR recovery values, with prolonged Δ HR recovery, suggesting that the post-test recovery in the CFG was less efficient in comparison with the HG. The same pattern was observed in relation to final RR. In addition, the CFG volunteers always started the test with a higher RR and reported higher levels of dyspnea.

Individuals with cystic fibrosis can present with significant functional capacity impairments due to ventilatory and cardiac limitations, muscle factors and insufficient physical conditioning. Nutritional changes can also interfere with their performance (Almajed & Lands, 2012; Radtke, Hebestreit, & Kriemler, 2017; Rovedder *et al.*, 2014). There is evidence that the low capacity to perform physical activity in this population is related at least in part to insufficient muscle oxygen delivery (Saynor, Barker, Oades & Williams, 2014). This can happen due to reduced local muscle capillary density, reduced mitochondrial density, and insufficient oxidative enzyme concentrations, which impair muscle oxygen transfer during exercise and reduce effective oxygen utilization (Urquhart & Saynor, 2018).

Muscle abnormalities also may occur due to a dysfunction in the sarcoplasmic reticulum disrupting calcium homeostasis and increased systemic inflammation (Radtke *et al.*, 2018). CFTR protein abnormalities in cystic fibrosis can also affect action potentials and electromechanical coupling during muscle contraction (Divangahi *et al.*, 2009). These changes may present an important determinant of aerobic exercise capacity, as we observed in this study, by the lower physical and oxygenation capacity in the CFG participants.

HHb (deoxyhemoglobin) is a hemoglobin group not bond to oxygen. It can be measured as an absolute value or through its relative abundance (Δ HHb), as was done in the present study. Changes in HHb provide information on oxygen supply and use, because they reflect a linear relationship with blood flow and muscle oxygen uptake (Ferreira, Koga, & Barstow, 2007; Saynor, Barker, Oades & Williams, 2014). In this study, the CFG presented a Δ HHb three times

more severe than the HG, indicating that the participants had oxygen delivery/consumption impairments (Racinais, Buchheit, & Girard, 2014). This may have occurred due to a limitation in muscle oxygen availability associated with increased extraction during the MST, because when the availability of muscle oxygen is limited, a compensatory extraction rate acceleration is expected (Saynor, Barker, Oades & Williams, 2014).

The StO_2 reflects local tissue changes, that is, the available oxygen and the oxygen consumed by the local tissue (Quaresima, Ferrari, Franceschini, Hoimes, & Fantini, 2004). In this study, StO_2 was lower in the CFG only in the second minute of post-test recovery. These participants had a prolonged tissue supply recovery compared to the HG, possibly because the CFG was less metabolically efficient ($Distance/\Delta StO_2$). The distance walked in the MST for each unit of StO_2 decrease was shorter and the time to reach the lowest StO_2 (deoxygenation rate) was also shorter. Therefore, volunteers with cystic fibrosis had an impaired muscle oxygen extraction dynamic during exercise.

In this study, a significant and moderate correlation was observed between the time to reach the lowest StO_2 and the distance walked in the MST. The faster the CFG participants deoxygenated, the weaker their functional capacity was compared to the HG. This finding demonstrates that, possibly, these participants may have had a loss in the oxygen supply, which could be related to their uptake and transport capability. In addition, we observed that the CFG may have presented an accelerated oxygen consumption due to a diminished metabolic efficiency, given that they reached a lower StO_2 faster, had a shorter deoxygenation time and a less functional capacity to produce energy during the MST.

The kinetics of oxygen consumption in cystic fibrosis may be related to both decreased supply and impaired muscle metabolism and should be considered as contributing factors to exercise intolerance (Fielding, Brantley, Seigler, Mckie, Davison, & Harris, 2015). The

measurement of oxygenation at central (cardiorespiratory) and peripheral (skeletal muscles) levels is important to understand the dynamics of oxygen delivery and consumption during exercise (Saynor, Barker, Oades & Williams, 2014), given that skeletal muscle oxidative metabolism in cystic fibrosis is related to muscle function impairment and limited oxygen extraction and use (Saynor, Barker, Oades, & Williams, 2016).

In addition, the CFTR protein, which is found in skeletal muscles, appears to affect the propagation of the action potential and electromechanical coupling during muscle contraction, (Divangahi *et al.*, 2009) which may reflect abnormalities such as atrophy, muscle weakness (chronic cachexia common in cystic fibrosis) and consequent reductions in functional capacity (Almajed & Lands, 2012; Rovedder *et al.*, 2014).

Changes in spirometry, such as the reduction in the FEV₁ (% predicted), are known factors influencing exercise intolerance (Quaresima *et al.*, 2004) and the distance walked in the MST as stated in the classification of lung disease severity (Vendrusculo, Heinzmann-filho, Campos, Gheller, Almeida, & Donadio, 2019). Bacterial colonization can also be related to intrinsic metabolic restrictions or abnormalities in oxygenation and oxidative metabolism that can contribute to exercise intolerance (Werkman *et al.*, 2016).

In the present study, all individuals were colonized chronically. Regarding the classification of the disease, 38% of the volunteers with cystic fibrosis had normal lung function, 29% mild obstruction, 25% moderate and 8% severe obstruction. Therefore, 62% of the CFG participants had spirometric changes that could limit the extraction and use of oxygen (Saynor, Barker, Oades, & Williams, 2016). However, there were no significant differences between lung disease severity classification and the significantly different variables assessed from the MST in this group.

Nutritional status (assessed by BMI and Z score) in the CFG was worse, as expected. Skeletal muscle capacity is primarily determined by the muscle mass, but other factors can also contribute, which act in combined and different ways, causing changes in strength and muscular endurance (Almajed & Lands, 2012). The results of these changes can include atrophy, muscle weakness and reductions in physical conditioning, which are themselves influenced by lifestyle, chronic lung disease and other associated diseases (Gruet, Troosters, & Verges, 2017). It is important to note that tests that assess functional capacity, such as the MST demonstrate the integration of various systems during exercise. Thus, they are considered an effective alternative for assessing and monitoring exercise capacity, considering that the distance reached in the test has a strong correlation with peak VO_2 measured by cardiopulmonary testing (Urquhart & Saynor, 2018).

Even though volunteers of the HG had walked greater distances, the measured values were lower than those predicted for the population (Lanza *et al.*, 2015), inferring that, probably, the group of healthy children and adolescents evaluated in this study had impaired functional capacity. Individuals with a deficit in physical conditioning have less capacity and shorter durations of oxidative energy utilization. They start anaerobic metabolism early, with accumulation of metabolites and reduced exercise tolerance (Urquhart & Saynor, 2018; Vendrusculo *et al.*, 2020).

Physical fitness indices are strong predictors of life quality and mortality in cystic fibrosis. Therefore, instruments that help in peripheral monitoring such as NIRS are important to establish physical activity programs for this group of people (Decorte *et al.*, 2017). The parameters measured by the NIRS provide important complementary information in relation to the peripheral musculature, oxygen supply and muscular oxygen utilization. These devices also can be useful in detecting thresholds for management in the exercise programs, despite their limitations (Ferrari, Muthalib, & Quaresima, 2011; Saynor, Barker, Oades, & Williams, 2016).

In this study, during the MST, only the volunteers' medial gastrocnemius muscle in their dominant limb was assessed by the NIRS. Other muscles that have an influence on the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis may also need to be evaluated during effort.

There was a difference between the groups in room temperature due to the period of the year that the tests were performed, which can also be considered as a limitation. However, even in the presence of a higher temperature in the tests of CFG, the functional capacity in this group was lower and the oxygenation adjustments were limited.

5-CONCLUSION

The present study showed that volunteers with cystic fibrosis had changes in peripheral muscle tissue oxygenation behavior and in functional capacity during functional testing. The CFG consumed more oxygen more quickly, with a slower recovery. In addition, the functional capacity of participants with cystic fibrosis was worse and associated with prolonged hemodynamic recovery. Such results demonstrate that there may have been a loss in oxygen supply that could be related to both uptake and transport.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and CNPq for financial support.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

C.C.C., E.S.A., A.L.R.D., M.S.S., L.C.O., P.T.C.P. and D.A.G.P. designed the research; C.C.C., E.S.A., A.L.R.D., M.S.S., L.C.O., P.T.C.P. and D.A.G.P. performed the research; C.C.C., E.S.A., and D.A.G.P. analyzed the data; C.C.C., E.S.A., A.L.R.D., M.S.S., L.C.O.,

P.T.C.P. and D.A.G.P. wrote the paper. C.C.C., E.S.A., A.L.R.D., M.S.S., L.C.O., P.T.C.P. and D.A.G.P. performed critical review of the manuscript.

All authors have read and approved the final version of this manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

REFERENCES

- Almajed, A., & Lands, L. C. (2012). The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, *13*(4), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.01.001>
- Bradley, J., Howard, J., Wallace, E., & Elborn, S. (2000). Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest*, *117*(6), 1666–1671. <https://doi.org/10.1136/thx.54.5.437>
- Bradley, J., McAlister, O., & Elborn, S. (2001). Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. *The European Respiratory Journal*, *17*(4), 712–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401068>
- Borg G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*, *14*(5), 377–381.
- Decorte, N., Gruet, M., Camara, B., Quetant, S., Mely, L., Vallier, J. M., ... Wuyam, B. (2017). Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, *16*(1), 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.010>
- Divangahi, M., Balghi, H., Danialou, G., Comtois, A. S., Demoule, A., Ernest, S., ... Petrof, B. J. (2009). Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice. *PLoS Genetics*, *5*(7), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000586>
- Erickson, M. L., Ryan, T. E., Young, H., & McCully, K. (2013). Near-Infrared Assessments of Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Persons With Spinal Cord Injury. *Applied Physiology*, *113*(9), 2275–2283. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2657-0>. Near-Infrared

- Erickson, M. L., Seigler, N., Mckie, K. T., Mccully, K. K., & Harris, R. A. (2015). Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Patients with Cystic Fibrosis. *Experimental Physiology*, *100*(5), 545–52. <https://doi.org/10.1113/EP085037>
- Ferrari, M., Muthalib, M., & Quaresima, V. (2011). Developments understanding skeletal muscle physiology: recent The use of near-infrared spectroscopy in References The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philosophical. Transaction of. Royal. Society. A*, *369*(4), 4577–4590. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0230>
- Ferreira, L. F., Koga, S., & Barstow, T. J. (2007). Dynamics of noninvasively estimated microvascular O₂ extraction during ramp exercise. *Journal of Applied Physiology*, *103*(6), 1999–2004. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01414.2006>
- Fielding, J., Brantley, L., Seigler, N., Mckie, K. T., Davison, G. W., & Harris, R. A. (2015). Oxygen Uptake Kinetics and Exercise Capacity in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *654*(April), 647–654. <https://doi.org/10.1002/ppul.23189>
- Maia, J. G. S., Marcopito, L. F., Amaral, A. N., Tavares, F., Santos, F. A. N. L (2004). Prevalence of asthma and asthma symptoms among 13 and 14-year-old schoolchildren, Brazil. *Revista de Saúde Pública* *2004;38*(2):292-9, *38*(2).
- Gruet, M., Troosters, T., & Verges, S. (2017). Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *Journal of Cystic Fibrosis*, *Mar*(2. pii), S1569-1993–2. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.007>
- Hamaoka, T., Mccully, K. K., Niwayama, M., & Chance, B. (2011). Subject collections The use of muscle near-infrared spectroscopy in sport, health and medical sciences: recent developments. *Philosophical. Transaction of. Royal. Society. A*, *369*(28), 4591–4604. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0298>
- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., ... Singh, S. J. (2014). An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, *44*(6), 1428–1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Jiang, K., Jiao, S., Vitko, M., Darrah, R., Flask, C. A., Hodges, C. A., & Yu, X. (2016). The impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Disruption on cardiac function and stress response. *Journal of Cystic Fibrosis*, *15*(1), 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.06.003>

- Kragelj, R., Jarm, T., & Miklavcic, D. (2000). Reproducibility of parameters of postocclusive reactive hyperemia measured by near infrared spectroscopy and transcutaneous oximetry. *Annals of biomedical engineering*, 28(2), 168–173. <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1114/1.241>
- Lacroix, S., Gayda, M., Gremeaux, V., Juneau, M., Tardif, J. C., & Nigam, A. (2012). Reproducibility of near-infrared spectroscopy parameters measured during brachial artery occlusion and reactive hyperemia in healthy men. *Journal of biomedical optics*, 17(7), 077010. <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1117/1.JBO.17.7.077010>
- Lanza, F. D. C., Zagatto, E. D. P., Silva, J. C., Selman, J. P. R., Imperatori, T. B. G., Zanatta, D. J. M., ... Dal Corso, S. (2015). Reference Equation for the Incremental Shuttle Walk Test in Children and Adolescents. *Journal of Pediatrics*, 167(5), 1057–1061. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.068>
- Lopes-pacheco, M. (2016). CFTR Modulators : Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 7(September), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>
- McLay, K. M., Nederveen, J. P., Pogliaghi, S., Paterson, D. H., & Murias, J. M. (2016). Repeatability of vascular responsiveness measures derived from near-infrared spectroscopy. *Physiological reports*, 4(9), e12772. <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.14814/phy2.12772>
- McNarry, M. A., Welsman, J. R., & Jones, A. M. (2011). Influence of training and maturity status on the cardiopulmonary responses to ramp incremental cycle and upper body exercise in girls. *Journal of Applied Physiology*, 110(2), 375–381.
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., ... Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2), 319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Monteiro, D. P., Britto, R. R., Luiza, M., Carvalho, V., Montemezzo, D., Parreira, V. F., ... Pereira, G. (2014). Shuttle walking test como instrumento de avaliação da capacidade funcional: uma revisão da literatura Shuttle walking test as an instrument for assessment of functional capacity: a literature review. *Revista Ciência & Saúde*, 7(2), 92–97.
- Poore, S., Berry, B., Eidson, D., Mckie, K. T., & Harris, R. A. (2013). Evidence of Vascular Endothelial Dysfunction in Young Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*, 143(4), 939–945. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1934>
- Quaresima, V., Ferrari, M., Franceschini, M., Hoimes, M., & Fantini, S. (2004). Spatial

- distribution of vastus lateralis blood flow and oxyhemoglobin saturation measured at the end of isometric quadriceps contraction by multichannel near-infrared spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*, 9(2), 413–420. <https://doi.org/10.1117/1.1646417>
- Racinais, S., Buchheit, M., & Girard, O. (2014). Breakpoints in ventilation, cerebral and muscle oxygenation, and muscle activity during an incremental cycling exercise. *Frontiers in physiology*, 5, 142. <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.3389/fphys.2014.00142>
- Radtke, T., Hebestreit, H., Gallati, S., Schneiderman, J. E., Braun, J., Stevens, D., Hulzebos, E. H., Takken, T., Boas, S. R., Urquhart, D. S., Lands, L. C., Tejero, S., Sovtic, A., Dwyer, T., Petrovic, M., Harris, R. A., Karila, C., Savi, D., Usemann, J., Mei-Zahav, M., ... CFTR-Exercise study group (2018). CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(2), 209–216. <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1513/AnnalsATS.201707-570OC>
- Radtke, T., Nolan, S. J., Hebestreit, H., & Kriemler, S. (2017). Physical exercise training for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Systematic Review*, 1(11), 1–176. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002768.pub4.www.cochranelibrary.com>
- Rovedder, P. M. E., Flores, J., Ziegler, B., Casarotto, F., Jaques, P., Barreto, S. S. M., & Dalcin, P. T. R. (2014). Exercise programme in patients with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Respiratory Medicine*, 108(8), 1134–1140. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.022>
- Ryan, T. E., Erickson, M. L., Brizendine, J. T., Young, H.-J., & McCully, K. K. (2012). Noninvasive evaluation of skeletal muscle mitochondrial capacity with near-infrared spectroscopy: correcting for blood volume changes. *Journal Applied Physiology*, 113(2), 175–183. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00319.2012>
- Saynor, Z. L., Barker, A. R., Oades, P. J., & Williams, C. A. (2014). Impaired aerobic function in patients with cystic fibrosis during ramp exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 46(12), 2271–8. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000369>
- Saynor, Z. L., Barker, A. R., Oades, P. J., & Williams, C. A. (2016). Impaired Pulmonary V̇O₂ Kinetics in Cystic Fibrosis Depend on Exercise Intensity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 48(11), 2090–2099. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001004>
- Junior, J. A S., Souza, D. U. F., Ferreira, D. R., Valeriano, M. C. P., Santos, R. F., Britto, R. R., & Pereira, D. A. G. (2015). Tissue oxygen saturation assessment during claudication

- symptoms in patients with peripheral arterial disease. *Journal Vascular Brazilian*, 14(4), 311–318. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.002115>
- Urquhart, D. S., & Saynor, Z. L. (2018). Exercise testing in cystic fibrosis : Who and why ? *Paediatric Respiratory Reviews*, 27, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.01.004>
- Vendrusculo, F. M., Aquino, E. S., Campos, N. E., Almeida, I. S., Heinzmann-Filho, J. P., Queiroz, K. C. V.,... Donadio, M. (2020). Determinants of Exercise Capacity Assessed With the Modified Shuttle Test in Individuals With Cystic Fibrosis. *Respiratory Care*, 65(3), 1–7. <https://doi.org/10.4187/respcare.07326>
- Vendrusculo, F. M., Heinzmann-filho, J. P., Campos, N. E., Gheller, M. F., Almeida, I. S., & Donadio, M. V. F. (2019). Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 54(4), 386–392. <https://doi.org/10.1002/ppul.24237>
- Werkman, M., Jeneson, J., Helders, P., Arets, B., van der Ent, K., Velthuis, B., ... Hulzebos, E. (2016). Exercise oxidative Skeletal Muscle Metabolism in Adolescents With Cystic Fibrosis. *Experimental Physiology*, 101(3), 421–31. <https://doi.org/10.1113/EP08542>.

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics (n = 124)

| Total participants of the study | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------|---------------------|---------|--------------------|---------------------|---------|--------------------|---------------------|---------|
| | HG (n = 62) | CFG (n = 62) | p | HG g (n = 26) | CFG g (n = 26) | p | HG b (n = 36) | CFG b (n = 36) | P |
| | median (IR) | median (IR) | | median (IR) | median (IR) | | median (IR) | median (IR) | |
| Age (years) | 10(8-12) | 10(8-12) | 0.900 | 11(7-12) | 11(7.75-12) | 0.082 | 10(8-11.75) | 9.50(8-11.75) | 0.746 |
| BMI (Kg/m ²) | 18.40(15.80-21.65) | 16.10(14.92-17.95) | 0.003* | 19.30(16.05-22.15) | 16.30(15.30-19.00) | 0.048* | 17.95(15.30-21.32) | 15.85(14.80-17.87) | 0.033* |
| Z Score (BMI/a) | 0.5(-0.42-1.55) | -0.35(-0.90-0.42) | 0.0001* | 0.52(-0.44-1.30) | -0.35(-0.93-0.52) | 0.046* | 0.38(-0.45-1.66) | -0.35(-0.91-0.48) | 0.013* |
| Z Score (h/a) | 0(-0.52-0.70) | 0.40(-0.30-0.92) | 0.15 | 0.10(-0.30-0.91) | -0.08(-0.71-0.46) | 0.176 | 0.52(-0.28-0.98) | 0.15(-0.48-1.03) | 0.347 |
| FVC (l) | 2.22(1.74-2.70) | 1.93(1.51-2.71) | 0.174 | 2.34(1.72-2.65) | 2(1.52-2.83) | 0.510 | 2.13(1.75-2.84) | 1.91(1.46-2.58) | 0.255 |
| FVC (%) | 89.50(83.75-98) | 91.05(74.55-103-02) | 0.702 | 95(83.50-100) | 91.65(76.80-104.07) | 0.464 | 89(83.25-93.75) | 89.65(71.82-102.57) | 0.946 |
| FEV ₁ (l) | 2.04(1.61-2.88) | 1.57(1.20-2.17) | 0.002* | 2.17(1.58-2.93) | 1.65(1.20-2.55) | 0.071 | 1.87(1.62-2.71) | 1.56(1.15-2.06) | 0.016* |
| FEV ₁ (%) | 95(86.5-105) | 83(65.77-93.52) | 0.0001* | 94.50(85-101.25) | 82.45(67.67-92.57) | 0.003* | 99(87.25-106.50) | 84.55(62.25-94.37) | 0.0001* |
| FEV ₁ / FVC(%) | 96(91-107.25) | 84.23(79.41-88.28) | 0.0001* | 96(92.75-103,25) | 84.85(79.94-89.89) | 0.0001* | 96(90.25-108.75) | 83.86(78.70-86.60) | 0.0001* |
| FEF _{25-75%} (l) | 2.60(1.95-3.35) | 1.64(1.22-2.24) | 0.0001* | 3.17(2-3.57) | 1.80(1.38-3.17) | 0.021* | 2.44(1.93-3.01) | 1.53(1.14-1.94) | 0.0001* |
| FEF _{25-75%} (%) | 98.50(87-109.25) | 68.15(50.42-90.47) | 0.0001* | 97.50(87.75-106) | 74.15(57.35-108.37) | 0.029* | 100(86.25-110) | 63.70(44.40-87.12) | 0.0001* |

HG: healthy group; CFG: cystic fibrosis group; g: girls; b: boys; IR: interquartile range; BMI: body mass index; h/a: height/age; FVC: forced vital capacity; l:liters; FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity; p: significance level by the Mann-Whitney U ; * p < 0.05.

TABLE 2 Functional capacity variables and environmental conditions, hemodynamic variables and subjective perception of effort in Modified Shuttle test (n= 124)

| | HG (n = 62) | CFG (n = 62) | P |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|
| | median (interquartile range) | median (interquartile range) | |
| Distance (m) | 630(520-750) | 420(250-520) | 0.001* |
| Predicted distance (m) | 949.26(820.81-1056.43) | 992.66(881.01-1108.49) | - |
| Test time (s) | 540(480-600) | 420(300-480) | 0.001* |
| Room temperature (°C) | 23.30(21.90-24.30) | 28.05 (26-29.37) | 0.001* |
| Air relative humidity (%) | 46.50 (41-51) | 45.50(39.75-52.25) | 0.091 |
| BP _{initial} (mmHg) | 90(87.50-100) x 60(60-60) | 90(80-100) x 60(50-70) | 0.378 and 0.362 |
| BP _{final} (mmHg) | 110(107.50-130) x 70(60-70) | 110(100-120) x 60(60-70) | 0.074 and 0.259 |
| HR _{initial} (bpm) | 94(85.75-107.25) | 96(88-106) | 0.764 |
| HR _{final} (bpm) | 183.50(164.50-196) | 151.50(132.50-174.25) | 0.001* |
| HR _{recovery} (bpm) | 121(105.75-131) | 108.50(95.25-120.25) | 0.005* |
| Δ HR _{recovery} (bpm) | -62.50(-73.25-(-47.50)) | -43.00(-61.00-(-24.00)) | 0.0001* |
| RR _{initial} (brpm) | 20(20-24) | 24(20-28) | 0.035* |
| RR _{final} (brpm) | 37(33.50-44) | 32(28-40) | 0.001* |
| SpO _{2 initial} (%) | 98(97-99) | 97(95-98) | 0.001* |
| SpO _{2 final} (%) | 96(93-98) | 95.5(92-97) | 0.126 |
| Borg dyspnea _{initial} | 0 | 0(0-0.5) | 0.001* |
| Borg dyspnea _{final} | 7(5-9) | 6.5(4-8) | 0.005* |
| Borg dyspnea _{recovery} | 0 | 2(1-4) | 0.0001* |

HG: healthy group; CFG: cystic fibrosis group; m: meters; s: seconds; HR: heart rate; bpm: beats per minute; rate per minute; RR: respiratory rate; brpm, breaths per minute; SpO₂: peripheral oxygen saturation; Δ: delta; p: significance level by the Mann-Whitney U ; * p < 0.05.

TABLE 3 Tissue and muscle oxygenation variables during the Modified Shuttle test (n = 124)

| | HG (n = 62) | CFG (n = 62) | P |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| | median (interquartile range) | median (interquartile range) | |
| StO ₂ initial (%) | 67.28(61.69-71.59) | 67.61(62.90-70.47) | 0.924 |
| StO ₂ final (%) | 50.70(44.05-61.53) | 55.88(49.49-60.75) | 0.090 |
| StO ₂ recovery 1 (%) | 74.38(70.43-77.56) | 73.61(68.64-77.45) | 0.745 |
| StO ₂ recovery 2 (%) | 78.17(75.14-80.03) | 76.37(71.95-79.30) | 0.018* |
| lower StO ₂ (%) | 44.65(38.15-53.19) | 46.85(41.02-52.57) | 0.320 |
| ΔStO ₂ (%) | 20.19(13.52-27.23) | 19.26(14.16-24.99) | 0.642 |
| Distance/ΔStO ₂ | 31.25(22.19-43.70) | 20.86(13.48-36.41) | 0.001* |
| Deoxygenation time (s) | 462.20(357.50-617.25) | 416.65(308.27-519.37) | 0.037* |
| Deoxygenation rate (%/s) | 0.04(0.02-0.05) | 0.04(0.03-0.07) | 0.240 |
| Reoxygenation rate (%/s) | 30.38(22.96-46.51) | 26.39(18.17-39.83) | 0.049* |
| HHb initial (μM) | -2.69(-6.65-(-0.18)) | -4.00(-11.68-(-1,59)) | 0.106 |
| HHb final (μM) | 1.56(-0.39-9.69) | 2.43(-0.74-6.23) | 0.693 |
| HHb recovery 1 (μM) | -0.55(-6.24-1.42) | -1.33(-9.69-2.33) | 0.516 |
| HHb recovery 2 (μM) | -6.43(-10.63-(-1.47)) | -3.64(-11.07-0.13) | 0.589 |
| lower HHb (μM) | -3.59(-8,12-(-1.45)) | -7.42(-18.71-(-3.08)) | 0.002* |
| ΔHHb (μM) | 0.63(0.23-1.73) | 1.99(0.76-8.05) | 0.001* |

HG: healthy group; CFG: cystic fibrosis group; StO₂: tissue oxygen saturation; recovery 1 and 2: recovery in the first and second minute; Δ: delta; s: seconds; HHb: deoxyhemoglobin concentration; μM: micrometers; p: significance level by the Mann-Whitney U; * p < 0.05.

TABLE 4 Association between peripheral muscle tissue oxygenation and functional capacity (n = 124)

| Variables | Rho | P |
|---------------------------------|--------|---------|
| StO ₂ recovery 2 (%) | 0.485 | 0.0001* |
| Deoxygenation time (s) | 0.528 | 0.0001* |
| Reoxygenation rate (%/s) | 0.198 | 0.027* |
| lower HHb (μM) | -0.054 | 0.550 |
| ΔHHb (μM) | -0.111 | 0.220 |

StO₂: tissue oxygen saturation; recovery 2: recovery in the second minute; HHb: deoxyhemoglobin concentration; Δ: delta; μM: micrometers; r: correlation coefficient; p: significance level by Spearman's correlation; * p < 0.05.

6.2 Artigo 2

CAPACIDADE FUNCIONAL E OXIGENAÇÃO TECIDUAL APÓS A TELEREABILITAÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA: ESTUDO QUASI- EXPERIMENTAL

Cristiane Cenachi Coelho, MSc^{a,b}, Evanirso da Silva Aquino, PhD^{b,c}, Ana Luiza Reis Diniz^d,
Mariana da Silva Santos^d, Lídia Cunha de Oliveira^d, Priscila Trindade Caetano Poeiras^d, Alberto
Andrade Vergara^b, Danielle Aparecida Gomes Pereira, PhD^{a,d}*

^a Programa de Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

^b Hospital Infantil João Paulo II - FHEMIG, Brasil

^c Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim, Brasil

^d Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

Conflitos de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) - APQ-02820-12. e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - 483248/2012-6.

Comitê de Ética - CAAE: 78556017.6.0000.5149.

*Autor Correspondente: Danielle Aparecida Gomes Pereira

Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos 6627, Pampulha. CEP: 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil. e-mail: danigomespereira@ufmg.br

Título resumido: TELEREABILITAÇÃO DA FIBROSE CÍSTICA

Palavras-chave: Fibrose Cística, capacidade funcional, músculos periféricos, *Modifield Shuttle test* (MST), espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS).

RESUMO

Introdução: A Fibrose Cística evolui com complicações pulmonares, musculares e funcionais. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade funcional e a oxigenação tecidual de crianças e adolescentes com a doença após um programa de telereabilitação.

Métodos: Foram selecionados 62 voluntários entre seis e 18 anos, com diagnóstico de Fibrose Cística, que participaram de um programa de telereabilitação com atividades diárias, por 30 minutos, durante três meses. A oxigenação tecidual muscular periférica e a capacidade funcional foram avaliados pelo o *Modifield Shuttle test* (MST) associado a espectroscopia de luz próxima ao infravermelho (NIRS).

Resultados: O delta de deoxihemoglobina reduziu significativamente ($p = 0,040$) entre o início e o final do programa. Não ocorreram diferenças significativas nas eficiências de caminhada ($p = 0,819$) e metabólica ($p = 0,219$), nem nas taxas de reoxigenação e reoxigenação relativa ($p = 0,212$ e $p = 0,627$, respectivamente). Quando os participantes foram estratificados pela adesão, no primeiro *follow-up* o grupo de baixa adesão apresentou saturação tecidual de oxigênio inicial pior que o grupo de alta adesão e a taxa de desoxigenação foi pior que o grupo de moderada e alta adesão. A associação da oxigenação tecidual muscular periférica com o MST foi fraca e inversamente proporcional à taxa de desoxigenação e ao desempenho na primeira avaliação. No primeiro e segundo *follow-up* essa associação se perdeu.

Conclusão: O programa não obteve resultados na musculatura periférica e na capacidade funcional e os desfechos podem ter sido influenciados pela intensidade do esforço e pela taxa de adesão dos participantes.

1. Introdução

A Fibrose Cística é uma doença multissistêmica com complicações progressivas que evoluem com piora da função pulmonar, redução da massa muscular periférica e declínio da capacidade funcional (1). Uma série de manifestações secundárias estão relacionadas a alterações musculares periféricas, que contribuem para inatividade e isolamento social, interferindo na funcionalidade. Portanto, os objetivos terapêuticos para essa população são melhorar a capacidade funcional, bem estar e longevidade (2).

A atividade física é recomendada no tratamento pelos efeitos positivos na dispneia, função pulmonar, capacidade física e questões psicossociais (dependência, depressão, isolamento social e rejeição ao tratamento). Existem evidências que a baixa capacidade em realizar atividade física na Fibrose Cística está relacionada a maiores taxas de internação hospitalar, redução do volume sistólico e pior entrega de oxigênio para a musculatura periférica (3). Apesar dos benefícios, a aceitação e adesão aos programas de exercício são insuficientes nessa população (4). Portanto, estabelecer programas que melhorem a sintomatologia e a funcionalidade, que previnam a disfunção muscular esquelética e que garantam a adesão é relevante no tratamento. Para isso, é necessário a utilização de estratégias que priorizem as demandas e interesses individuais (3).

Na elaboração de um programa de reabilitação cardiorrespiratória o uso de tecnologias que aprimorem a realização de atividades domiciliares tem avançado. A telereabilitação têm potencial de criar novas maneiras para promover e apoiar a atividade física na Fibrose Cística, minimizando os riscos de controle de infecção, respeitando a condição de saúde do indivíduo e aumentando o seu acesso aos cuidados (5). Pode ser capaz de potencializar os benefícios do condicionamento e capacidade funcional, melhorando a força, a aptidão

física e a mobilidade, pelo cumprimento das metas diárias e pelo auto-monitoramento dos participantes (6).

Existem relatos da dificuldade dos indivíduos com Fibrose Cística aderir e aceitar programas de exercício prescritos pela equipe de saúde (1). Neste contexto a telereabilitação surge como uma ferramenta de promoção e apoio para a realização das atividades e na intolerância ao exercício (5). Os mecanismos e fatores moderadores desta intolerância ainda precisam ser mais investigados (7). Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um programa de exercício físico domiciliar na capacidade funcional, na oxigenação tecidual muscular periférica e na resposta hemodinâmica de crianças e adolescentes com Fibrose Cística. Além, de avaliar a associação entre o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica e o desempenho após o programa.

2. Métodos

2.1 Participantes

Estudo quasi-experimental, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 78556017.6.0000.5149) com publicação no ReBEC (número de registro: RBR-97qvzt). Foi realizado no Centro de Referência de Doenças Raras do Hospital Infantil João Paulo II, de Abril de 2019 a Julho de 2020, onde eram acompanhados 170 indivíduos com diagnóstico de Fibrose Cística. Destes, 120 tinham idade entre seis e 18 anos, 90 deles apresentavam condições clínicas para realizar a telereabilitação; e por serem elegíveis foram convidados a participar do estudo.

Todos os participantes assinaram o termo de assentimento e seus pais/responsáveis legais o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os voluntários que

desistiram de completar o programa ou que no processo apresentaram exacerbação aguda da doença, inviabilizando a sua participação (8).

2.2 Procedimentos

Os encontros foram realizados na consulta de seguimento no Centro de Referência. Nestes dias as crianças, adolescentes e familiares receberam informações educativas sobre a importância e os benefícios da atividade física e junto com o fisioterapeuta, estabeleceram um programa de exercício físico domiciliar. As atividades eram aeróbicas, de simples execução, e foram escolhidas de acordo com a faixa etária e interesse individual. Os recursos disponíveis em casa para as atividades e a rotina da família foram avaliados para a prescrição das atividades (6).

Os participantes e suas famílias receberam um manual com os exercícios físicos e as orientações para sua realização foram fornecidas durante a consulta. Foi disponibilizado um calendário para o registro domiciliar das atividades realizadas, os dias de realização e horários de início e término (2). Para o acompanhamento da intensidade do exercício uma escala de percepção de esforço modificada de zero a 10 (escala de Borg) foi fornecida (9). Todos foram orientados a manter o nível de esforço em cinco durante as atividades, que corresponde a um de esforço intenso (10).

As atividades deveriam ser realizadas diariamente, por um período de 30 minutos (pelo menos 150 minutos por semana), Além do treino aeróbico os participantes eram orientados a realizar o aquecimento e resfriamento antes e ao final do treinamento (11). A cada duas semanas recebiam mensagens padronizadas, via celular, enfatizando a necessidade de realizarem os exercícios diariamente. A cada mês recebiam ligações

telefônicas para solucionar dúvidas e ajustar os exercícios, caso fosse necessário. A cada três meses eram reavaliados, realizando dois *follow-ups*. Os participantes foram avaliados em três momentos diferentes: na avaliação inicial (momento I), no primeiro e segundo *follow-up* (momentos II e III, respectivamente).

A taxa de adesão autorrelatada foi classificada pelos registros no calendário, devolvido nos dias das reavaliações e foi classificada em: alta adesão (AA - realizou o tratamento todos os dias na semana e raramente deixou de fazer alguma sessão – taxa igual ou superior a 71.5%), moderada adesão (MA - realizou o tratamento de três a cinco dias na semana, porém, frequentemente deixou de fazer o número de sessões recomendadas – taxa entre 43% e 71.5%) ou baixa adesão (BA - não conseguiu realizar o tratamento e o número de sessões recomendadas em todos ou quase todos os dias da semana – taxa menor que 43%) (12).

Nos dias da avaliação inicial e dos *follow-ups* os voluntários realizaram:

1) Prova de função pulmonar: A espirometria seguiu as recomendações da *American Thoracic Society - European Respiratory Society* ATS/ERS (13). Os testes foram realizados com os voluntários em ortostatismo. O equipamento utilizado foi o Jaeger FlowPro, (Erich Jaeger GmbH, Alemanha) e os parâmetros avaliados foram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado de primeiro segundo da CVF (VEF₁), e relação VEF₁/CVF.

2) Dados antropométricos: A estatura foi aferida por meio de estadiômetro (Caumaq LTDA, Cachoeira do Sul, Brasil) com precisão de um centímetro e o voluntário foi instruído a retirar os calçados e foi posicionado com os pés e braços paralelos ao corpo. A aferição do peso foi realizada em posição ortostática com o mínimo de vestimenta, utilizando-se

uma balança (IPD7000 Standart, Santa Catarina, Brasil) previamente calibrada com precisão de 50 gramas. O índice de massa corporal (IMC) foi realizado pela relação entre peso e altura e o programa WHO Anthroplus foi utilizado para o cálculo dos escores z.

3) *Modified Shuttle test* (MST): Foi realizado em uma pista de caminhada plana, reta e com superfície rígida, a temperatura e a umidade do ar ambiente foram registradas. O comprimento da pista foi de 10 metros. O teste era de 15 níveis, cada um com um minuto de duração. Foram feitos dois testes, com o tempo mínimo de intervalo entre eles de 30 minutos (18). Durante o MST os voluntários foram orientados a caminhar mantendo a velocidade imposta pelos sinais sonoros, até a fadiga ou presença de sintoma limitante. A frequência cardíaca (FC) foi medida por um cardiofrequencímetro colocado na região infra mamária do voluntário (POLAR ElectroOy, Model 90440, Kempele, Finlândia), a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) por um oxímetro portátil (Nonim Medical, INC Model 9500 Finger Pulse Oximeter, USA), a dispneia de esforço por uma escala de esforço (Borg). Também foram medidas a pressão arterial (PA), frequência respiratória (fr), e distância percorrida. Os critérios de interrupção foram a incapacidade de manter o ritmo de deslocamento dentro do tempo estabelecido pelos sinais sonoros, valores de FC superiores a 85% da máxima prevista, queda da SpO₂ abaixo que 80%, dispneia intensa, dor no peito ou nas pernas, e aparência pálida (15).

Durante o MST os voluntários utilizaram um aparelho de espectroscopia de luz próxima ao infravermelho (NIRS) que avalia o metabolismo oxidativo da musculatura esquelética de forma não invasiva e tem vantagens como custo mais baixo e capacidade de realizar medidas repetidas (21).

Os sensores da NIRS foram colocados no músculo gastrocnêmio medial do membro dominante dos voluntários e fixado com filme plástico e bandagem elástica (22). As medições foram realizadas por um sistema portátil de onda contínua (Artinis®, Portamon system, Holanda) e o software (Artinis, Oxysoft) fornecido pelo fabricante foi utilizado para analisar as variáveis de oxigenação tecidual e muscular: saturação tecidual inicial, (StO_2 inicial) menor StO_2 , delta da StO_2 (ΔStO_2), delta de deoxihemoglobina (ΔHb), tempo de desoxigenação, taxa de desoxigenação (ΔStO_2 /tempo para chegar na menor StO_2), taxa de reoxigenação (StO_2 recuperação – StO_2 final), taxa de reoxigenação relativa (ΔStO_2 /tempo total do MST), eficiência de caminhada (distância/ ΔFC) e eficiência metabólica (Distância/ ΔStO_2).

2.3 Análise Estatística

Para a comparação do programa de exercício nos três momentos do estudo (avaliação inicial – momento I) e nos dois *follows-ups* (momentos II e III) foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas ou o teste de Friedman de acordo com a distribuição de normalidade das variáveis. Para avaliar a taxa de adesão foi utilizado o teste Wilcoxon. De acordo com a taxa de adesão os participantes foram distribuídos em grupos de alta, moderada e baixa adesão e foram comparados quanto a capacidade funcional e oxigenação muscular periférica pelo teste ANOVA *one-way*.

Para avaliar a associação entre a oxigenação tecidual muscular periférica e o desempenho no MST nos três momento do estudo foi utilizada a correlação de Spearman. Foi considerado para significância um alfa de 5%, o pacote estatístico utilizado foi o programa SPSS versão 15.0.

3. Resultados

De um total de 90 indivíduos com Fibrose Cística elegíveis para estudo, 62 aceitaram participar, 24 deles do sexo feminino (38,8%) e 38 do sexo masculino (61,2%). Duas meninas não conseguiram completar o programa e foram excluídas. Todos os participantes apresentavam duas mutações genéticas, 40,33% eram F508del heterozigotos, 38,70% F508del homozigotos e 20,97% apresentavam outras mutações. Todos eram colonizados cronicamente 69% com OSSA: *Oxacillin - Sensitive Staphylococcus Aureus*, 22,5% com *Pseudomonas Aeruginosa*, 6,5% com MRSA: *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* e 2% com *Burkholderia Cepacia*. Na classificação da doença pulmonar, 38% apresentavam função pulmonar normal, 29% obstrução leve, 25% moderada e 8% grave. As características demográficas e clínicas dos participantes estão na tabela 1.

Inserir tabela 1

Não foi observada diferença significativa da capacidade funcional em nenhum dos três momentos de avaliação, pois a distância percorrida e a eficiência de caminhada não apresentaram alterações significativas quando foram comparadas. Também não foi observada diferença significativa na saturação tecidual de oxigênio, taxas de reoxigenação e de desoxigenação. Entretanto, o Δ HHb diminuiu significativamente na comparação entre os três momentos (tabela 2).

Inserir tabela 2

Durante os testes outras variáveis relacionadas a capacidade funcional foram analisadas (variáveis secundárias) e estão na tabela 3. Apenas a f_{final} foi significativamente diferente nos três momentos de avaliação ($p = 0,032$).

Inserir tabela 3

Não houve variação significativa da taxa de adesão entre os dois *follow-ups*: 67,25(42,37-80), 69,75(40,12-86,25); $p = 0,078$. O número de participantes por categoria de adesão nestes dois momentos foi de (BA:15 e 16; MA: 24 e 20; AA: 21 e 24) respectivamente. O efeito de grupo foi observado apenas no primeiro *follow-up* na $StO_{2\text{inicial}}$ e menor StO_2 (tabela 4).

Inserir tabela 4

A associação entre a oxigenação tecidual muscular periférica e o desempenho no MST nos três momentos da telereabilitação está na tabela 5.

Inserir tabela 5

4. Discussão

Neste estudo o ΔHb diminuiu entre o início e o final do programa. Não ocorreram diferenças nas eficiências de caminhada e metabólica, nem nas taxas de reoxigenação. A taxa de adesão no primeiro *follow-up* refletiu em piores valores na $StO_{2\text{inicial}}$ no grupo de baixa adesão em comparação ao de alta adesão. A taxa de desoxigenação também foi pior

neste grupo quando os participantes foram comparados ao grupo de moderada e alta adesão. A associação da oxigenação tecidual muscular periférica com o MST nos momentos de avaliação foi fraca e inversamente proporcional à taxa de desoxigenação e ao desempenho na primeira avaliação. No primeiro e segundo *follows-ups* essa associação se perdeu.

Na Fibrose Cística o comprometimento da capacidade funcional pode acontecer por limitação ventilatória, cardíaca, alterações nutricionais, musculares e pela falta de condicionamento (1,2). Quando a atividade física é incorporada ao tratamento ocorrem benefícios na capacidade funcional e na qualidade de vida (5). Inversamente, a inatividade combinada a outros fatores reflete a deficiência de oxigênio muscular (7). Por isso, compreender os efeitos de um programa de telereabilitação na capacidade funcional, no metabolismo oxidativo periférico e na hemodinâmica destes indivíduos é importante para o estabelecimento de tratamentos eficazes (18).

A HHb é a hemoglobina relacionada a entrega do oxigênio aos tecidos durante a realização de atividade física. Pode ser mensurada de forma absoluta ou por suas variações (19). Neste estudo a variação analisada foi a diferença entre o valor inicial e o menor valor de HHb durante o MST. Esta medida reflete uma relação linear do fluxo sanguíneo e da captação de oxigênio muscular, o que possibilita, informações do fornecimento e utilização do oxigênio (7).

Foi observado que o Δ HHb diminuiu significativamente entre o início e o final do programa. Não ocorreram diferenças significativas na eficiência de caminhada e, metabólica nem nas variáveis relacionadas a reoxigenação, demonstrando que,

estatisticamente, o programa não obteve resultados na musculatura periférica e na capacidade funcional dos participantes.

Na Fibrose Cística o comprometimento do metabolismo oxidativo dos músculos esqueléticos depende da intensidade e pode estar mecanicamente associado ao comprometimento muscular intrínseco, limitando a extração e a utilização do oxigênio (18). O comprometimento da massa muscular em adultos com doença pulmonar de leve a moderada foi considerado mais relevante que a capacidade oxidativa muscular para a redução do desempenho (20). Em jovens interferiu na captação do oxigênio e na intolerância ao exercício (21). Em crianças com doença pulmonar de leve a moderada a cinética de consumo do oxigênio foi lenta nos exercícios de alta intensidade, mas não nos de moderada (18). Neste estudo 54% dos participantes apresentavam doença pulmonar de leve a moderada, na avaliação nutricional o Score Z estava dentro dos limites de normalidade.

A monitorização da intensidade da atividade física domiciliar foi realizada pelos participantes e seus responsáveis com a escala de esforço de Borg. Todos foram orientados a manter o nível de esforço em cinco (esforço intenso) (10). Isso pode ter influenciado nos resultados da musculatura periférica e da capacidade funcional, pois o nível de intensidade diária nas atividades pode não ter sido mantido (22). Apesar da escala de esforço não ser considerada padrão ouro para esse tipo de monitorização foi escolhida em função da idade dos participantes, que inviabilizava a monitorização pela FC, e também, pelo baixo custo, que possibilitou a monitorização domiciliar pela condição socioeconômica dos participantes.

No primeiro *follow-up* os valores da $StO_{2\text{inicial}}$ entre os participantes que apresentaram baixa e alta adesão foram piores no grupo de baixa adesão. A taxa de

desoxigenação também foi pior neste grupo quando os participantes foram comparados aqueles dos grupos de moderada e alta adesão, refletindo a alteração do oxigênio disponível e consumido pelo músculo gastrocnêmio medial (23).

Os participantes caminharam distâncias similares, mas o ajuste metabólico naqueles que tiveram alta adesão foi melhor. Neste grupo os valores da menor StO_2 foram melhores, mostrando que os participantes desoxigenaram menos. As informações sobre StO_2 possibilitam a detecção do limiar ideal de exercício e a variável limiar de oxigenação derivada dela é reprodutível e coincide com o limiar anaeróbico (24). No segundo *follow-up* não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Entretanto, clinicamente os grupos de baixa e moderada adesão aumentaram o ΔHHb em 30%, indicando pior desempenho.

Apesar dos participantes terem caminhado distâncias similares ocorreu melhora de 45 metros entre a avaliação e o primeiro *follow-up*, e esta melhora se manteve no segundo *follow-up*. Em adultos com doenças respiratórias um aumento de 47,5 metros na distância no MST é clinicamente importante (15). Os participantes deste estudo apresentaram uma melhora da distância entre o início e o final do programa muito próximo ao valor considerado clinicamente importante para adultos tendo uma estatura menor e, uma passada também menor.

Existem relatos que se os exercícios na Fibrose Cística forem realizados adequadamente, seus benefícios podem ser observados a partir da sexta semana (25). Neste estudo os participantes foram acompanhados por seis meses. Entretanto, esta população tem dificuldade de envolvimento nas atividades físicas (26). Por esse motivo a telereabilitação é uma alternativa e foi a metodologia de treinamento utilizada (6). Mas,

mesmo com um programa individualizado, discutido previamente, com monitorização frequente e incentivos semanais (5,6) ocorreram problemas para a realização das atividades. Os diários dos participantes estavam incompletos nos dias das reavaliações. A adesão, pode ter sido um fator determinante nos desfechos da capacidade funcional, oxigenação muscular periférica e resposta hemodinâmica dos participantes (27).

A associação do comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica com o MST nos três momentos foi fraca e inversamente proporcional a taxa de desoxigenação e ao desempenho na primeira avaliação. Quanto maior era a taxa mais rápido os participantes desoxigenavam e menos caminhavam. No primeiro e segundo *follow-ups* essa associação se perdeu, possivelmente, porque os participantes apresentaram melhora clínica. Durante a realização de exercício o oxigênio é captado pelo sistema pulmonar, transportado pelo sistema cardiovascular e utilizado pelo sistema muscular (28). Para um bom desempenho todos esses sistemas devem funcionar de forma equilibrada, aparentemente o protocolo deste estudo foi capaz de promover ajustes metabólicos nos participantes, principalmente naqueles que tiveram alta adesão.

Índices de aptidão física são preditores para avaliação da evolução da Fibrose Cística, a NIRS é uma boa ferramenta para monitorização de periferia, com informações sobre a musculatura, o fornecimento e a utilização do oxigênio (18). A telereabilitação tem potencial de criar novas maneiras para promover e apoiar a atividade física nesta população, mas o autogerenciamento do programa precisa de atenção dos participantes, das famílias e da equipe multidisciplinar (5, 29). É importante que sejam elaboradas estratégias para auxiliar os indivíduos nas rotinas das atividades que melhorem as taxas de adesão (30).

Uma limitação deste estudo foi a utilização da escala de esforço para monitorar a intensidade do exercício. Apesar de todo contexto social é necessário avaliar formas mais eficazes para esse monitoramento domiciliar em crianças e adolescentes com Fibrose Cística. Também, foi observada dificuldade de adesão dos participantes nas atividades domiciliares apesar da telereabilitação. Portanto, estratégias que abordem não só a perspectiva deles, mas também, de seus familiares devem ser consideradas em estudos futuros.

Declaração de conflito de interesse: Nenhum dos autores do estudo tem qualquer conflito de interesse além dos financiamentos concedidos e listados.

Contribuição dos autores

CCC, ESA e DAGP conceberam e desenharam o estudo. CCC, ESA, ALRD, MSS, LCO, PTCP, AAV recrutaram participantes, CCC, ESA, ALRD, MSS, LCO, PTCP coletaram os dados. CCC e DAGP analisaram e interpretaram os dados. CCC redigiu o manuscrito que foi revisado por DAGP. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Agradecimentos:

Os autores agradecem à FAPEMIG/FHEMIG, ao CNPq e a PROEX/CAPES pelo apoio financeiro.

Referências

1. Almajed A, Lands LC. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in

- Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;13(4):195–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2012.01.001>
2. Rovedder PME, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SSM, *et al.* Exercise programme in patients with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Respir Med*. 2014;108(8):1134–40.
 3. Denford S, Beurden S Van, Halloran PO, Williams CA. Barriers and facilitators to physical activity among children , adolescents , and young adults with cystic fibrosis : a systematic review and thematic synthesis of qualitative research. *BMJ Open*. 2020;10(2):e035261.
 4. White T, Miller P, Smith GL. Adherence and psychopathology in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18:96–104.
 5. Lang RL, Wilson C, Stockton K, Russell T. CyFiT telehealth: protocol for a randomised controlled trial of an online outpatient physiotherapy service for children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. *BMC Pulmonary Medicine*; 2019;19(1):21.
 6. Cox NS, Eldridge B, Rawlings S, Dreger J, Corda J, Hauser J, *et al.* A web-based intervention to promote physical activity in adolescents and young adults with cystic fibrosis : protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. *BMC Pulmonary Medicine*; 2019;19(1):253.
 7. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired aerobic function in patients with cystic fibrosis during ramp exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(12):2271–8.
 8. Bradley J, McAlister O, Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2001;17(4):712–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401068>
 9. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc*. 1982;14(5):377–81.
 10. Zinoubi AB, Zbidi S, Vandewalle H, Chamari K, Driss T. Relationships between rating of perceived exertion , heart rate and blood lactate during continuous and alternated-intensity cycling exercises. *Biol Sport*. 2018;35:29–37.
 11. Schindel CS, Donadio MVF. Effects of physical exercise programs in patients with cystic fibrosis. *Sci Medica (Porto Alegre)*. 2013;23(3):187–90.
 12. Feiten S, Flores JS, Farias BL, Maria P, Rovedder E, Camargo EG, *et al.* Respiratory therapy : a problem among children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):29–34.
 13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
 14. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax* [Internet]. 1999;54(5):437–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1763768&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

15. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, *et al.* An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014. p. 1447–78.
16. Werkman M, Jeneson J, Helden P, Arets B, Ent K Van Der, Velthuis B, *et al.* Exercise oxidative skeletal muscle metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Exp Physiol*. 2016;101(3):421–31.
17. Erickson ML, Seigler N, Mckie KT, Mccully KK, Harris RA. Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Patients with Cystic Fibrosis. *Exp Physiol*. 2015;100(5):545–52.
18. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired Pulmonary VO₂ Kinetics in Cystic Fibrosis Depend on Exercise Intensity. *Med Sci Sport Exerc [Internet]*. 2016;48(11):2090–9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005768-201611000-00003>
19. Boezeman RPE, Moll FL, Ünlü Ç, De Vries J-PPM. Systematic review of clinical applications of monitoring muscle tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in vascular disease. *Microvasc Res*. 2016;104(3):11–22.
20. Decorte N, Gruet M, Camara B, Quetant S, Mely L, Vallier JM, *et al.* Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. *J Cyst Fibros [Internet]*. Elsevier B.V.; 2017;16(1):98–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.010>
21. Fielding J, Brantley L, Seigler N, Mckie KT, Davison GW, Harris RA. Oxygen Uptake Kinetics and Exercise Capacity in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;654(April):647–54.
22. Araújo claudio GS, Carvalho T, Castro CLB, Costa RV, Moraes RS, Filho JAO. Standardization of equipment and technics for supervised cardiovascular rehabilitation. *J Arq Bras Cardio*. 2004;83(5):448–52.
23. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. Developments understanding skeletal muscle physiology: recent The use of near-infrared spectroscopy in References The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Phil Trans R Soc A [Internet]*. 2011;369(4):4577–90. Available from: <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/369/1955/4577.full.html#>
24. Zwaard S Van Der, Jaspers RT, Blokland IJ, Achterberg C, Visser JM, Uil AR Den, *et al.* Oxygenation Threshold Derived from Near- Infrared Spectroscopy : Reliability and Its Relationship with the First Ventilatory Threshold. *PLoS One [Internet]*. 2016;11(9):e0162914. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162914>
25. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(11):1–176.
26. Ournal THEJ, Ediatrics OFF, Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis

- Foundation. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;181:S4–S15.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
27. Goodfellow NA, Hawwa AF, Reid AJM, Horne R, Shields MD, McElnay JC. Adherence to treatment in children and adolescents with cystic fibrosis : a cross-sectional , multi-method study investigating the influence of beliefs about treatment and parental depressive symptoms. *BMC*; 2015;15:43.
 28. Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros* [Internet]. European Cystic Fibrosis Society.; 2017;Mar(17):S1569-1993. Available from:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199317300322%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262570>
 29. Barbera Van De Weert-Van Leeuwen P, Gerardus H, Arets M, Korstiaan Van Der Ent C, Beekman JM. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. *Respir Res*. 2013;14(32):2–10.
 30. Bishay LC, Sawicki GS. Strategies to optimize treatment adherence in adolescent patients with cystic fibrosis. *Adolesc Heal Med Ther*. 2016;7:117–24.

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos participantes (n = 60)

| | mediana (intervalo interquartil) |
|--------------------------------|----------------------------------|
| idade (anos) | 10(8-12) |
| IMC (Kg/m ²) | 16,10(14,92-17,87) |
| Score Z IMC/idade | -0,35(-0,42-0,47) |
| Score Z altura/idade | 0(-0,57-0,70) |
| CVF (litros) | 1,91(1,50-2,58) |
| CVF (%) | 90,70(74,45-102,57) |
| VEF ₁ (litros) | 1,56(1,20-2,10) |
| VEF ₁ (%) | 82,15(64,52-94,37) |
| VEF ₁ /CVF (%) | 84,23(79,03-88,15) |
| FEF _{25-75%} (litros) | 1,60(1,20-2,12) |
| FEF _{25-75%} (%) | 67,65(47,87-89,55) |

IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado de primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital.

Tabela 2: Avaliação das variáveis primárias da capacidade funcional e da oxigenação tecidual muscular periférica dos participantes submetidos ao programa de telereabilitação (n=60)

| | Baseline (momento I) | 1° <i>follow-up</i> (momento II) | 2° <i>follow-up</i> (momento III) | p |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| | mediana (intervalo interquartil) | mediana (intervalo interquartil) | mediana (intervalo interquartil) | |
| Distância (m) | 375(250-520) | 420(330-520) | 420(330-630) | 0,432 |
| Distância/ Δ FC (m/bpm) | 8,35(6,09-10,86) | 7,95(6,23-11,03) | 7,39(6-10) | 0,819 |
| StO ₂ inicial (%) | 67,61(63,15-70,70) | 65,42(61,81-68,58) | 67,37(63,38-71,32) | 0,066 |
| menor StO ₂ (%) | 47,12(40,45-52,67) | 46,49(38,68-52,96) | 47,01(41,15-53,69) | 0,705 |
| Δ StO ₂ (%) | 19,26(13,96-25,20) | 17,82(12,71-22,97) | 18,64(11,97-26,47) | 0,488 |
| Δ HHb (μ M) | 1,99(0,71-7,57) ⁺ | 1,87(0,70-5,25) ⁺ | 0,92(0,47-2,76) [#] | 0,040* |
| Tx de deoxig. (%/s) | 0,04(0,03-0,07) | 0,03(0,02-0,06) | 0,03(0,02-0,06) | 0,597 |
| Tx de reoxig. (%/s) | 26,49(18,18-39,92) | 30,28(20,77-41,15) | 34,10(26,17-40,83) | 0,212 |
| Tx de reoxig. R. (%/s.) | 0,06(0,04-0,09) | 0,07(0,04-0,09) | 0,07(0,05-0,09) | 0,627 |
| Distância/ Δ StO ₂ | 20,86(12,69-36,57) | 25,03(18,78-36,22) | 23,87(14,69-36,66) | 0,219 |

m: metros; Δ : delta; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minutos; StO₂: saturação tecidual de oxigênio; HHb: concentração de deoxihemoglobina; μ M: micrometros; Tx de deoxig: taxa de deoxigenação; Tx de reoxig: taxa de reoxigenação; Tx de reoxig: taxa de reoxigenação relativa; p: nível de significância para o teste de Friedman.

Tabela 3: Avaliação das variáveis secundárias da capacidade funcional dos participantes submetidos a telereabilitação (n = 60)

| | Baseline (momento I) | 1º <i>follow-up</i> (momento II) | 2º <i>follow-up</i> (momento III) | P |
|---|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| fr inicial (irpm) ^a | 24(20-28) | 24 (20-24) | 24(20-28) | 0,660 |
| fr final (irpm) ^a | 32(28-40) | 36(32-40) | 36(32-40) | 0,032* |
| FC inicial (bpm) ^b | 96,32 ± 15,63 | 99,65 ± 16,19 | 98,32 ± 17,42 | 0,338 |
| FC final (bpm) ^b | 151,28 ± 26,75 | 156,10 ± 26,06 | 159,03 ± 24,020 | 0,100 |
| FC recuperação(bpm) ^b | 108,27 ± 17,35 | 109,23 ± 18,16 | 107,65 ± 19,48 | 0,783 |
| PAS inicial (mmHg) ^a | 90(80-100) | 90(80-100) | 90(80-100) | 0,790 |
| PAS final (mmHg) ^a | 110(100-120) | 110(100-120) | 110(90-120) | 0,579 |
| PAD inicial (mmHg) ^a | 60(50-67,50) | 60(52-70) | 60(50-60) | 0,983 |
| PAD final (mmHg) ^a | 60(60-70) | 60(60-70) | 60(60-70) | 0,737 |
| SpO ₂ inicial (%) ^a | 97(95,25-98) | 97(95-98) | 97(96-98) | 0,944 |
| SpO ₂ final (%) ^a | 94(91-96) | 94(91-96) | 93,50(88-96) | 0,513 |
| Borg final ^a | 7(4-8) | 5(4-8) | 5(4,25-8) | 0,788 |
| IMC (Kg/m ²) ^a | 16,05(14,92-17,80) | 15,95(15,12-17,77) | 15,95(15,02-17,70) | 0,513 |
| Temperatura (°C) ^a | 28,05(26-29,27) | 28,05(24,92-29,10) | 26,75(24,95-29) | 0,427 |
| Umidade relativa (%) ^a | 45,50(40-51,75) | 47(42-51) | 46(41-51) | 0,785 |
| Adesão ao exercício ^a | - | 67,25(42,37-80) | 69,75(40,12-86,25) | 0,142 |

^a: valores expresso em mediana e intervalo interquartil; ^b: valores expressos em média ± desvio padrão; fr: frequência respiratória; irpm: incursões por minuto, FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; IMC: índice de massa corporal; p: nível de significância para o teste de Friedman e ANOVA.

Tabela 4: Adesão dos participantes ao exercício no primeiro e segundo *follow-ups* (n = 60)

| 1° <i>follow-up</i> | Baixa adesão (n=15) | Moderada adesão (n=21) | Alta adesão (n=24) | | |
|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|-----------------|
| | mediana (intervalo interquartil) | mediana (intervalo interquartil) | mediana (intervalo interquartil) | F | p |
| StO ₂ inicial (%) | 63,42(53,61-66,91) * | 65,27(61,62-67,82) | 67,17(63,25-72,08) * | 4,606 | 0,004* |
| Menor StO ₂ (%) | 40,88(34,39-48,88) * # | 47,00(37,25-53,68) * | 48,57(45,69-54,47) # | 4,052 | 0,048* e 0,007# |
| ΔHHb (μM) | 1,59(0,38-3,69) | 1,68(0,60-3,87) | 1,28(0,33-2,94) | 0,056 | 0,0946 |
| 2° <i>follow-up</i> | Baixa adesão (n=15) | Moderada adesão (n=21) | Alta adesão (n=24) | | |
| | mediana (intervalo interquartil) | mediana (intervalo interquartil) | mediana (intervalo interquartil) | F | p |
| StO ₂ inicial (%) | 65,45(57,02-68,95) | 67,44(64,69-71,31) | 67,41(64,37-72,63) | 2,219 | 0,849 |
| Menor StO ₂ (%) | 42,63(38,41-49,39) | 47,51(41,45-53,30) | 48,24(43,99-55,72) | 2,725 | 0,074 |
| ΔHHb (μM) | 1,11(0,54-6,65) | 1,26(0,64-4,14) | 0,84(0,21-1,90) | 2,752 | 0,072 |

StO₂: Saturação tecidual de oxigênio; Δ: delta; HHb: concentração de deoxihemoglobina; μM: micômetros. ANOVA (F); p: nível de significância pelo post-hoc.

Tabela 5: Associação entre a oxigenação tecidual muscular periférica e a capacidade funcional no MST antes e após a telereabilitação (n = 60)

| Variáveis | Baseline (momento I) | | 1º <i>follow-up</i> (momento II) | | 2º <i>follow-up</i> (momento III) | |
|----------------------------|----------------------|--------|----------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|
| | rho | p | rho | p | Rho | P |
| menor StO ₂ (%) | 0,240 | 0,061 | 0,019 | 0,883 | -0,009 | 0,944 |
| ΔStO ₂ (%) | -0,011 | 0,934 | 0,158 | 0,223 | 0,181 | 0,165 |
| ΔHHb (μM) | 0,147 | 0,257 | 0,074 | 0,579 | 0,081 | 0,537 |
| TX de Deoxig. (%/s) | -0,323 | 0,010* | -0,099 | 0,446 | -0,136 | 0,300 |

StO₂: saturação tecidual de oxigênio; Δ: delta; HHb: concentração de deoxihemoglobina; μM: micrômetros; r: coeficiente de correlação; p: nível de significância na correlação de Spearman.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese foi realizada sob a orientação da Professora Doutora Danielle A. Gomes Pereira, desenvolvida na linha de pesquisa de desempenho cardiorrespiratório, na área de concentração de desenvolvimento funcional humano do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da UFMG. A proposta foi avaliar a oxigenação tecidual nos músculos periféricos e a capacidade funcional em crianças e adolescentes com Fibrose Cística, pelo MST utilizando a NIRS.

Os resultados demonstram que a NIRS é uma tecnologia promissora para a avaliação do comportamento da oxigenação muscular periférica e da capacidade funcional na Fibrose Cística e, que é uma ferramenta útil, para avaliar a interferência dos programas de exercício físico na musculatura periférica e na funcionalidade dos indivíduos.

O período do doutorado foi repleto de desafios. O principal deles foi conciliar os compromissos acadêmicos com o trabalho e as atividades de mãe. A NIRS era um instrumento que eu não tinha conhecimento prévio, portanto, a familiarização com o equipamento, a compreensão e a análise das variáveis foi desafiador. A coleta de dados foi desgastante pelos objetivos propostos na tese, pelo perfil dos participantes com fibrose cística e pelo contexto social e demandas trazidas por eles suas famílias. A coleta de dados dos voluntários saudáveis foi realizada nas escolas, no período de aula, portanto, tivemos que nos adequar a horários e regras muito específicas que exigiu paciência e dedicação da equipe, mas pude contar com o auxílio de pessoas especiais, que estiveram ao meu lado durante todo o processo. As produções realizadas exigiram foco, organização e persistência. A orientação de um trabalho de conclusão de curso de alunas da graduação do curso de fisioterapia resultou no estudo qualitativo. Para uma pessoa objetiva como eu, voltada para o raciocínio quantitativo esta experiência foi enriquecedora e abriu novos caminhos para a minha prática clínica e minha visão sobre pesquisa.

Cursar o doutorado nesta fase da minha vida, foi intenso e diferente da época em que conclui o mestrado, período em que me dedicava exclusivamente a atividades acadêmicas.

A maturidade nos mostra outros caminhos e soluções que contribuem ainda mais para o nosso desenvolvimento profissional. Destaco a convivência e o aprendizado com diferentes realidades e pessoas, o que também, me trouxe crescimento pessoal, força para continuar acreditando na nossa profissão e certeza que ainda temos muito a contribuir.

REFERÊNCIAS

- ALMAJED, A.; LANDS, L. C. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 13, n. 4, p. 195–199, 2012.
- ALMAS, S. P. *et al.* Heart rate kinetics during exercise in patients with subclinical hypothyroidism. **J Appl Physiol** **122**:, v. 122, n. 2, p. 893–898, 2017.
- BRADLEY, J. *et al.* Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. **Thorax**, v. 54, n. 5, p. 437–9, 1999.
- BRADLEY, J.; MCALISTER, O.; ELBORN, S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. **The European respiratory journal**, v. 17, n. 4, p. 712–715, 2001.
- BUTTON, B. M. *et al.* Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. **Respirology**, v. 21, n. 4, p. 656–667, 2016.
- COELHO, C.C. *et al.* Tissue oxygenation in peripheral muscles and functional capacity in cystic fibrosis: across-sectional study. **Exp. Physiol.**, v. Aug 7, p. 1-8, 2020. doi: 10.1113/EP088764
- COX, N.S, *et al.* “A web-based intervention to promote physical activity in adolescents and young adults with cystic fibrosis: protocol for a randomized controlled trial.” **BMC pulmonary medicine**, v.19, n. 1, p. 253, 2019.
- COX, N.S; ALISON, J.A; HOLLAND, A.E: Interventions for promoting physical activity in people with cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst Rev.**; (Issue 12):CD009448, 2013.
- DECORTE, N. *et al.* Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 1, p. 98–106, 2017.
- DIVANGAHI, M. *et al.* Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice. **PLoS Genetics**, v. 5, n. 7, p. 1–14, 2009.
- ERICKSON, M. L. *et al.* Near-Infrared Assessments of Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Persons With Spinal Cord Injury. **Applied Physiology**, v. 113, n. 9, p. 2275–2283, 2013.
- ERICKSON, M. L. *et al.* Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Patients with Cystic Fibrosis. **Exp Physiol.**, v. 100, n. 5, p. 545–52, 2015.
- FERRARI, M.; MOTTOLA, L.; QUARESIMA, V. Principles, Techniques and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. **Can J Appl Physiol.**, v. 29, n. 4, p. 463–87, 2004.

FERRARI, M.; QUARESIMA, V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (NIRS) development and fields of application **Neuroimage**, v.63 n. 2. p. 921-935, 2012.

FIELDING, J. *et al.* Oxygen Uptake Kinetics and Exercise Capacity in Children With Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 654, n. April, p. 647–654, 2015.

GRASSI, B; QUARESIMA V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. **J Biomed Opt.**, v.21, n.9, p. 091313, 2016.

GRUET, M.; TROOSTERS, T.; VERGES, S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. **Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. Mar, n. 17, p. S1569-1993, 2017.

GRUET, M.; MELY, L.; VALLIER, J. M. Overall and differentiated sensory responses to cardiopulmonary exercise test in patients with cystic fibrosis : kinetics and ability to predict peak oxygen uptake. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 9, p. 2007, 2019, 2018.

HOLLAND, A.E. *et al.* An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. **Eur Respir J.**, v.44, n.6, p.1428-1446, 2014.

HAMAOKA, T. *et al.* Subject collections The use of muscle near-infrared spectroscopy in sport, health and medical sciences: recent developments. **Phil. Trans. R. Soc. A**, v. 369, n. 28, p. 4591–4604, 2011.

HOMMERDING, P. X. *et al.* Effects of an educational intervention of physical activity for children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. **Respiratory care**, v. 60, n. 1, p. 81–87, 2015.

JIANG, K. *et al.* The impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Disruption on cardiac function and stress response. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 15, n. 1, p. 34–42, 2016.

KAIRY, D. *et al.* A systematic review of clinical outcomes, clinical process, health care utilization and costs associated with telerehabilitation. **Disabil Rehabil.**, v. 31, p.427-447, 2009

LANNEFORS, L.; BUTTON, B. M.; MCILWAINE, M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: Current practice and future developments. **Journal of the Royal Society of Medicine, Supplement**, v. 97, n. 44, p. 8–25, 2004.

LANZA, F. D. C. *et al.* Reference Equation for the Incremental Shuttle Walk Test in Children

and Adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 5, p. 1057–1061, 2015.

LANG, R.L. *et al.* CyFiT telehealth: protocol for a randomised controlled trial of an online outpatient physiotherapy service for children with cystic fibrosis. **BMC Pulmonary Medicine**; p.19: 21, 2019.

LIMA, A.; BAKKER, J. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 3, p. 341–351, 2011.

LOPES-PACHECO, M. CFTR Modulators : Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**], v. 7, n. September, p. 1–20, 2016.

MCNARRY, M. A.; WELSMAN, J. R.; JONES, A. M. Influence of training and maturity status on the cardiopulmonary responses to ramp incremental cycle and upper body exercise in girls. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 2, p. 375–381, 2011.

MILLER, M.R. *et al.* Standardization of spirometry. **Eur Respir J**, v. 26, n.2, p. 319 – 338, 2005.

PERETTI, A. *et al.* Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of Application. **JMIR Rehabil Assist Technol.**, v.4, n.2, p.e7, 2017.

POORE, S. *et al.* Evidence of Vascular Endothelial Dysfunction in Young Patients With Cystic Fibrosis. **CHEST**, v. 143, n. 4, p. 939–945, 2013.

RADTKE, NOLAN, HEBESTREIT, K. Physical exercise training for cystic fibrosis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 6, n. 6, p. CD002768, 2015.

RADTKE, T. *et al.* CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis. **Ann Am Thorac Soc.**, v. 15, n. 2, p. 209–216, 2018.

ROVEDDER, P. M. E. *et al.* Exercise programme in patients with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 108, n. 8, p. 1134–1140, 2014.

RODRIGUEZ-MIGUELEZ, P. *et al.* CrossTalk proposal: Skeletal muscle oxidative capacity is altered in patients with cystic fibrosis. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 5, p. 1423–1425, 2017.

RYAN, T. E. *et al.* Noninvasive evaluation of skeletal muscle mitochondrial capacity with near-infrared spectroscopy: correcting for blood volume changes. **J Appl Physiol**, v. 113, n. 2, p. 175–183, 2012.

RYAN, T. E. *et al.* A cross-validation of near-infrared spectroscopy measurements of skeletal muscle oxidative capacity with phosphorus magnetic resonance spectroscopy. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 115, n. 12, p. 1757–66, 2013.

SAYNOR, Z. L. *et al.* Impaired aerobic function in patients with cystic fibrosis during ramp exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 46, n. 12, p. 2271–2278, 2014.

SCHOLKMANN, F. *et al.* A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. **NeuroImage**, v. 85, p. 6–27, 2014.

SINGH, S.J. *et al.* Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. **Thorax**, v.47, n.12, p.1019-1024, 1992.

TAGLIENTE, I. *et al.* Which indicators for measuring the daily physical activity? An overview on the challenges and technology limits for telehealth applications. **Technol Health Care**, v. 24, n.5, p.665–672, 2016.

SILVA JUNIOR, J.A. *et al.* Avaliação da saturação tecidual de oxigênio durante o sintoma claudicante em pacientes com doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, n. 4, p. 311–318, 2015.

VENDRUSCULO, F.M. *et al.* Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.**, v. 54, n 4. p.386-392, 2019.

YANKASKAS, J. *et al.* Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. **Chest**, v. 125(Suppl 1), p.1–39, 2004.

WERKMAN, M. *et al.* Exercise oxidative Skeletal Muscle Metabolism in Adolescents With Cystic Fibrosis. **Exp Physiol.**, v. 101, n. 3, p. 421–31, 2016.

WHITE, T; MILLER, P; SMITH, G.L. Adherence and psychopathology in children and adolescents with cystic fibrosis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v.18, p.96–104, 2009.

ANEXOS

Anexo A

EP-RP-2020-088764R2 - Accepted for publication in Experimental Physiology

De: "Experimental Physiology Publications Office" <ephjournal@physoc.org>

Para: danigomespereira@ufmg.br

Data: Qui 06/08/20 10:34

CC: Daniel.wilkinson@nottingham.ac.uk,cccoelho@terra.com.br,evanirso-aquino@uol.com.br,anareisd@gmail.com,marianadss89@gmail.com,lidiacoicm@gmail.com,priscilatrinadecaetano@gmail.com

06-Aug-2020

EP-RP-2020-088764R2

TISSUE OXYGENATION IN PERIPHERAL MUSCLES AND FUNCTIONAL CAPACITY IN CYSTIC FIBROSIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Cristiane Cenachi coelho, Evanirso da Silva Aquino, Ana Luiza Reis Diniz, Mariana da Silva Santos, Lídia Cunha de Oliveira, Priscila Trindade Caetano Poairas, and Danielle Aparecida Gomes Pereira

Dear Dr Pereira

We are pleased to inform you that the above manuscript has been accepted for publication in Experimental Physiology.

Anexo B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da oxigenação tecidual nos músculos periféricos e da capacidade funcional em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar

Pesquisador: Danielle Aparecida Gomes Pereira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78556017.6.0000.5149

Instituição Proponente: Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.381.535

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|---|------------------------|-----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_976645.pdf | 31/10/2017 22:38:49 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_detalhado.docx | 31/10/2017 22:35:01 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de | termo_de_assentimento_saudaveis_13_a_18_anos.docx | 31/10/2017 22:06:09 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |

| | | | | |
|---|---|------------------------|-----------------------------|--------|
| Ausência | termo_de_assentimento_saudaveis_13_a_18_anos.docx | 31/10/2017 22:06:09 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_de_assentimento_saudaveis_6_a_12_anos.docx | 31/10/2017 22:05:50 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_de_assentimento_fibrose_cistica_13_a_18_anos.docx | 31/10/2017 22:05:31 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_de_assentimento_fibrose_cistica_6_a_12_anos.docx | 31/10/2017 22:03:28 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_fibrose_cistica.docx | 31/10/2017 22:01:50 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_saudaveis.docx | 31/10/2017 22:01:25 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| Outros | Carta_resposta_as_pendencias.docx | 31/10/2017 21:56:54 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderosto.pdf | 06/10/2017 08:39:41 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| Outros | aprovacao_camara_departamental.jpg | 19/09/2017 11:32:22 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | declaracao_instituicao.pdf | 11/08/2017 10:24:58 | CRISTIANE CENACHI COELHO | Aceito |
| Outros | 785560176aprovacaoassinada.pdf | 14/11/2017 15:01:52 | Vivian Resende | Aceito |
| Outros | 785560176parecerassinado.pdf | 14/11/2017 15:02:05 | Vivian Resende | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICES

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO CNS 466/2012

CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Título do projeto: “Avaliação da oxigenação tecidual e da capacidade funcional dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar”

Prezado (a),

Estamos convidando o(a) Sr(a) a permitir a participação de seu(sua) filho(a) em uma pesquisa que faz parte de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais e com a coparticipação do Hospital Infantil João Paulo II que pertence a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais/FHEMIG. O objetivo desse estudo é avaliar o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica em crianças e adolescentes com fibrose cística durante o teste incremental (teste *Shuttle*) e comparar com crianças e adolescentes saudáveis.

Durante a pesquisa, o(a) seu(sua) filho(a) será convidado(a) a participar voluntariamente de um teste de caminhada chamado teste Incremental de *Shuttle*. Neste teste seu(sua) filho(a) irá caminhar por uma pista de 10 metros, delimitada por dois cones com uma velocidade determinada por um sinal sonoro. O teste é considerado um esforço abaixo da capacidade máxima e reproduz algumas atividades realizadas habitualmente. Para avaliar a porcentagem de oxigênio que o sangue do(a) seu(sua) filho(a) está transportando durante o teste será fixado (com filme plástico e bandagens elásticas) em uma das pernas dele (a) um pequeno dispositivo externo e indolor.

Durante realização do teste ele (a) pode sentir dores nas pernas, cansaço e queda da saturação periférica de oxigênio. Estes sintomas são comuns de serem observados quando fazemos uma atividade física acima da nossa tolerância. Caso ocorra algum desses sintomas, o teste será interrompido e se necessário será administrado oxigênio. Todos esses procedimentos ocorrerão no Hospital Infantil João Paulo II, apenas no dia da consulta regular do(a) seu(sua) filho(a), portanto, não haverá custos nem ressarcimentos para a participação dele(a). O tempo médio de duração destes procedimentos será de aproximadamente 60 minutos, sob a

responsabilidade das Pesquisadoras Cristiane Cenachi Coelho e Danielle Aparecida Gomes Pereira Durante.

Você pode retirar o consentimento de participação de seu(sua) filho(a) a qualquer momento e isso não mudará a forma de atendimento dele(a) no Hospital Infantil João Paulo II. Caso opte em que seu(sua) filho(a) não participe da pesquisa, ele(a) não sofrerá nenhum prejuízo ou penalização no seu tratamento.

Após a realização destes procedimentos iniciais seu(sua) filho(a) poderá ser selecionado para fazer um programa de exercício físico domiciliar por três meses. Se isso acontecer nos dias da consulta de rotina vocês participarão de palestras educativas a respeito da importância e dos benefícios da atividade física na sala de espera do Hospital enquanto aguardam. Ele(a) também receberá um manual de atividades físicas aeróbicas junto com um calendário, após a consulta, em que vocês deverão marcar quando e como a atividade física está sendo realizada em domicílio. A cada duas semanas vocês receberão uma ligação telefônica com informações e recomendações a respeito das atividades físicas prescritas (total de ligações em três meses: seis ligações) e a cada semana receberão mensagens via celular enfatizando a necessidade do cumprimento do programa estabelecido (total de mensagens em três meses: 24 mensagens). Após este período ele(a) será reavaliado mais 3 vezes sempre nos dias das consultas de rotina e nestes dias o teste de caminhada (teste Incremental de *Shuttle*) será realizado novamente.

Os resultados obtidos no estudo serão confidenciais e utilizados apenas para divulgação no meio científico, sempre resguardando a individualidade do (a) seu (sua) filho(a) e mantendo identificação em sigilo.

Em caso de dúvidas e para maiores esclarecimentos relacionadas à pesquisa, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com as pesquisadoras pelo telefone: (31) -999851407/(31)99103-7415 ou pelos e-mails: cccoelho@terra.com.br/ danielleufmg@gmail.com

Em caso de dúvidas éticas, o (a) senhor (a) deve entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) através do telefone (31)3409-4592 ou no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

Agradecemos a sua atenção e solicitamos que, caso permita a participação do seu(sua) filho(a) nesta pesquisa como voluntário assine este documento em duas vias.

Eu....., abaixo assinado, como representante legal de.....

declaro que aceito e permito a que o mesmo participe do estudo proposto acima, tendo sido informado sobre os objetivos, benefícios e riscos, do meu direito de participar ou não e da garantia de anonimato e confidencialidade dos dados pela qual sou responsável. Este documento é emitido em duas vias que serão assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Belo Horizonte ,..... de de 20.....

.....
Assinatura do responsável

.....
Assinatura do pesquisador responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO CNS 466/2012
CRIANÇAS E ADOLESCENTES SAUDÁVEIS

Título do projeto: “Avaliação da oxigenação tecidual e da capacidade funcional dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar”

Prezado (a),

Estamos convidando o(a) Sr(a) a permitir a participação de seu(sua) filho(a) em uma pesquisa que faz parte de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais e com a coparticipação do Hospital Infantil João Paulo II que pertence a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais/FHEMIG. Nesta etapa o objetivo desse estudo é avaliar o comportamento da oxigenação tecidual muscular periférica em crianças e adolescentes com fibrose cística durante o teste incremental (teste *Shuttle*) e comparar com crianças e adolescentes saudáveis.

Durante a pesquisa, o(a) seu(sua) filho(a) será convidado(a) a participar voluntariamente de um teste de caminhada chamado teste Incremental de *Shuttle*. Neste teste seu(sua) filho(a) irá caminhar por uma pista de 10 metros, delimitada por dois cones com uma velocidade determinada por um sinal sonoro. O teste é considerado um esforço abaixo da capacidade máxima e reproduz algumas atividades realizadas habitualmente. Para avaliar a porcentagem de oxigênio que o sangue do(a) seu(sua) filho(a) está transportando durante o teste será fixado (com filme plástico e bandagens elásticas) em uma das pernas dele (a) um pequeno dispositivo externo e indolor.

Durante realização do teste ele (a) pode sentir dores nas pernas, cansaço. Estes sintomas são comuns de serem observados quando fazemos uma atividade física acima da nossa tolerância. Caso ocorra algum desses sintomas, o teste será interrompido e ele(a) irá descansar. Todos esses procedimentos ocorrerão no Hospital Infantil João Paulo II. O tempo médio de duração destes procedimentos será de aproximadamente 60 minutos, sob a responsabilidade das Pesquisadoras Cristiane Cenachi Coelho e Danielle Aparecida Gomes Pereira Durante.

A participação do seu(sua) filho(a) participação é voluntária. Caso opte em não participar da pesquisa, ele(a) não sofrerá nenhum prejuízo ou penalização. E caso opte em autorizar a participação dele(a) como voluntário, também terá a liberdade de desistir de continuar participando a qualquer momento.

Os resultados obtidos no estudo serão confidenciais e utilizados apenas para divulgação no meio científico, sempre resguardando a individualidade do (a) seu (sua) filho(a) e mantendo identificação em sigilo. O (a) seu(sua) filho (a) não receberá nenhum tipo de remuneração por participar do estudo, mas caso tenha custos (como transporte, por exemplo), eles serão ressarcidos.

Em caso de dúvidas e para maiores esclarecimentos relacionadas à pesquisa, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com as pesquisadoras pelo telefone: (31) -999851407/(31)99103-7415 ou pelos e-mails: cccoelho@terra.com.br/ danielleufmg@gmail.com

Em caso de dúvidas éticas, o (a) senhor (a) deve entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) através do telefone (31)3409-4592 ou no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

Agradecemos a sua atenção e solicitamos que, caso permita a participação do seu(sua) filho(a) nesta pesquisa como voluntário assine este documento em duas vias.

Eu....., abaixo assinado, como representante legal de.....

declaro que aceito e permito a que o mesmo participe do estudo proposto acima, tendo sido informado sobre os objetivos, benefícios e riscos, do meu direito de participar ou não e da garantia de anonimato e confidencialidade dos dados pela qual sou responsável. Este documento é emitido em duas vias que serão assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Belo Horizonte ,..... de de 20.....

.....
Assinatura do responsável

.....
Assinatura do pesquisador responsável

Apêndice 2

TERMO DE ASSENTIMENTO

CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 6 A 12 ANOS

Título do projeto: “Avaliação da oxigenação tecidual e da capacidade funcional dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que irá verificar como os seus músculos se comportam durante um teste de caminhada chamado (teste *Shuttle*), faremos essa pesquisa com crianças e adolescentes com fibrose cística e depois iremos comparar com crianças e adolescentes saudáveis.

Seus pais permitiram que você participasse. As crianças e adolescentes que participarão têm de 6 a 18 anos de idade. Você não precisa participar se não quiser, é você que escolhe. Se você escolher participar e depois quiser desistir não terá nenhum problema. A pesquisa será feita aqui no Hospital Infantil João Paulo II, no dia da sua consulta de rotina. Neste dia você irá fazer um teste de caminhada, em uma pista de 10 metros, marcada com dois cones, o seu ritmo de caminhada será marcado por um som (bipe). Este teste reproduz algumas atividades que você realiza no seu dia a dia. Por isso para avaliar como os seus músculos se comportam durante o teste será colocaremos em uma de sua perna um pequeno aparelho, ele será preso com plástico e elástico, isso não vai causar nenhum tipo de incômodo ou dor.

Quando você estiver realizando o teste você pode sentir dores nas pernas, cansaço e falta de ar. Isto pode acontecer quando fazemos uma atividade física muito forte. Caso isso aconteça com você iremos parar o teste, e se você precisar de oxigênio iremos ofertar para você. Para fazermos tudo isso, gastaremos aproximadamente 60 minutos.

Depois que você fizer o teste você poderá ser escolhido para fazer um programa de exercício físico na sua casa, por três meses. Se isso acontecer nos dias da consulta de rotina no hospital, enquanto você estiver aguardando na sala de espera, você irá assistir junto com a sua família palestras sobre a importância de fazer exercícios físicos. Você também receberá um guia para poder realizar os exercícios em casa junto com calendário aonde você e sua família irão fazer todas as anotações de como e quando você fez o exercício. A cada duas semanas vocês receberão uma ligação telefônica com dicas importantes sobre os exercícios que você estiver realizando (seis ligações ao final de três meses) e a cada semana receberão mensagens no celular para você não se esquecer de fazer tudo direitinho (24 mensagens ao final de três meses). Após este período,

você será reavaliado mais 3 vezes, sempre nos dias das suas consultas de rotina, nestas reavaliações você realizará o teste de caminhada novamente.

Caso aconteça algo errado você pode nos procurar: (31) -999851407/(31)99103-7415 ou pelos e-mails: ccoelho@terra.com.br/ danielleufmg@gmail.com

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em fonte fáceis de acessar, sendo que qualquer pessoa pode visualizar os resultados encontrados, mas sem identificar quem participou. Você pode desistir de participar a qualquer momento e isso não mudará a forma que você é atendido no Hospital Infantil João Paulo II. Se você não quiser participar o seu tratamento não irá mudar.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar.

Eu.....aceito participar da pesquisa “Avaliação da capacidade funcional e oxigenação tecidual dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar”.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores esclareceram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia desta folha, li ou alguém leu para mim, e concordo em participar da pesquisa.

Belo Horizonte ,..... de de 20.....

.....

Assinatura do Menor

.....

Assinatura do pesquisador responsável

TERMO DE ASSENTIMENTO

CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 13 A 18 ANOS

Título do projeto: “Avaliação da oxigenação tecidual e da capacidade funcional dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar”

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que tem o objetivo de avaliar o comportamento dos músculos em crianças e adolescentes com fibrose cística durante um teste de caminhada chamado de teste incremental (teste *Shuttle*) e depois comparar com o comportamento dos músculos de crianças e adolescentes saudáveis.

Seus pais permitiram que você participasse. As crianças e adolescentes que participarão têm de 6 a 18 anos de idade. Você não precisa participar se não quiser, é você que escolhe. Se você escolher participar e depois quiser desistir não terá nenhum problema. A pesquisa será feita aqui no Hospital Infantil João Paulo II, no dia da sua consulta de rotina. Neste dia você irá fazer um teste de caminhada, em uma pista de 10 metros, marcada com dois cones, o seu ritmo de caminhada será marcado por um sinal sonoro. Este teste é usado para avaliar a capacidade de exercício dos pacientes com doenças respiratórias e reproduz algumas atividades realizadas habitualmente. Por isso para avaliar como os seus músculos se comportam durante o teste fixaremos em uma de sua perna um pequeno aparelho, com filme plástico bandagens elásticas, isso não vai causar nenhum tipo de incômodo ou dor.

Quando você estiver realizando o teste você pode sentir dores nas pernas, cansaço e falta de ar. Isto pode ser observado quando fazemos uma atividade física acima da nossa tolerância. Caso isso aconteça com você iremos interromper o teste, se necessário será administrado oxigênio suplementar. Todos estes procedimentos terão uma duração aproximada de 60 minutos.

Ao final do teste você poderá ser selecionado para um programa de atividade física domiciliar, por três meses. Se isso acontecer nos dias da consulta de rotina no hospital, enquanto você estiver aguardando na sala de espera, você irá assistir junto com a sua família palestras educativas a respeito da importância e dos benefícios da atividade física. Você também receberá um manual de atividades físicas e um calendário aonde você e sua família irão fazer todas as anotações de como e quando as atividades físicas foram realizadas em domicílio. A cada duas semanas vocês receberão uma ligação telefônica com informações e recomendações a respeito das atividades físicas prescritas (seis ligações ao final do período) e cada semana receberão mensagens no celular enfatizando a necessidade do cumprimento do programa estabelecido (24

mensagens ao final do período). Após este período, sempre nos dias das suas consultas de rotina, você realizará mais três reavaliações e nestes dias você irá realizar o teste de caminhada novamente.

Caso aconteça algo errado você pode nos procurar: (31) -999851407/(31)99103-7415 ou pelos e-mails: cccoelho@terra.com.br/ danielleufmg@gmail.com

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em fonte fáceis de acessar, sendo que qualquer pessoa pode visualizar os resultados encontrados, mas sem identificar quem participou. Você pode desistir de participar a qualquer momento e isso não mudará a forma que você é atendido no Hospital Infantil João Paulo II. Se você não quiser participar o seu tratamento não irá mudar.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar.

Eu.....aceito participar da pesquisa “Avaliação da capacidade funcional e oxigenação tecidual dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar”.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores esclareceram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia desta folha, li e concordo em participar da pesquisa.

Belo Horizonte ,..... de de 20.....

.....

Assinatura do Menor

.....

Assinatura do pesquisador responsável

Apêndice 3

Folha de armazenamento de dados do MST

Modified shuttle test

NOME: _____ IDADE: _____ FC MÁXIMO: _____ 85% FC MÁXIMA: _____

DATA DE REALIZAÇÃO DO TESTE: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____

| TESTE DE INCREMENTAL SHUTTLE TEST | NÍVEL | PA | FC | FR | SpO2 % | BORG | DISTÂNCIA Final de Nível (mts) |
|-----------------------------------|---------|----|----|----|--------|------|--------------------------------|
| | Repouso | | | | | | |
| | 1 | | | | | | 30 |
| | 2 | | | | | | 70 |
| | 3 | | | | | | 120 |
| | 4 | | | | | | 180 |
| | 5 | | | | | | 250 |
| | 6 | | | | | | 330 |
| | 7 | | | | | | 420 |
| | 8 | | | | | | 520 |
| | 9 | | | | | | 630 |
| | 10 | | | | | | 750 |
| | 11 | | | | | | 880 |
| | 12 | | | | | | 1020 |
| | 13 | | | | | | 1160 |
| | 14 | | | | | | 1310 |
| | 15 | | | | | | 1470 |
| PÓS-TESTE | | | | | | | |
| RECUPERAÇÃO | | | | | | | |

COMENTÁRIOS: _____

Apêndice 4:

Manual de atividade físicas:

CRIANÇAS ATÉ OITO ANOS:

A maioria das pessoas com FC iniciam a prática da atividade física e da fisioterapia ainda na primeira infância. Porém, nesta idade ainda é difícil para a criança entender a necessidade disso tudo. Por isto, o ideal é **sempre** conduzir o processo como uma grande brincadeira, estimulando a criança a gostar do momento e querer repeti-lo no dia seguinte, facilitando inclusive a adesão ao tratamento

Exercícios indicados:

- Andar de bicicleta, jogar futebol, nadar andar de skate, dançar e praticar atividades ao ar livre como caminhada e corrida.
- Arremesso de bola, bater bola como bastão, agarrar a bola, driblar, e praticar exercícios de rotação de tronco.
- Subir e descer morros, brincar na cama elástica, pular, praticar polichinelo e exercícios tipo “caminhada de caranguejo”.

CRIANÇAS DE 9 A 18 ANOS:

Exercícios indicados:

- Andar de bicicleta, nadar, pular na cama elastica, pular corda, correr e exercício de polichinelo, jogos interativos como X-BOX.
- Na academia é importante fazer os exercícios com todos os músculos, alternado atividade de treinamento de força e de resistência muscular.

Apêndice 5:**Plano de prescrição treinamento domiciliar individualizado:**

| Dia | Tipo de Exercício | Intensidade |
|---------|-------------------|-------------|
| Segunda | | |
| Terça | | |
| Quarta | | |
| Quinta | | |
| Sexta | | |

Apêndice 6:**Calendário de Registro Mensal do paciente:**

Data: ____ / ____ / ____

Nome:

Endereço:

Rua:

Nº:

Bairro:

CEP:

Cidade:

Telefones p/ contato:

Idade: ____ anos; Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

Marque no calendário abaixo os dias no mês que você realizou a atividade física, o tipo de atividade, o tempo de duração da atividade e a pontuação na escala de Borg no início e ao final da atividade de acordo com as orientações do seu fisioterapeuta.

Mês:

| Dias | Horário | Tipo de atividade | Tempo de duração | Borg: antes/final |
|------|---------|-------------------|------------------|-------------------|
| 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 | | | | |
| 28 | | | | |
| 29 | | | | |
| 30 | | | | |
| 31 | | | | |

Apêndice 7:**Script do fisioterapeuta para reavaliação:**

Pergunta 1 “Você completou esta etapa dos exercícios domiciliares de acordo com o programa que seu fisioterapeuta fez para você no dia da consulta?”

Pergunta 2 “Na sua opinião, como foi a experiência de realizar o programa de exercícios domiciliares prescrito pelo seu fisioterapeuta?” ou “Você pode me falar por quais motivos não fez os exercícios?”

Pergunta 3 “Você tem sugestões para esta etapa do programa que você acabou de completar?” ou “Na sua opinião, como deveria ser o programa para você conseguir completar a próxima etapa?”

Apêndice 8:**Questionário de exacerbação pulmonar**

Folha de Monitorização dos Sinais Clínicos de Exacerbação Pulmonar (SCEP)

Nome do paciente: _____

| “Avaliação da capacidade funcional e oxigenação tecidual dos músculos periféricos em crianças e adolescentes com fibrose cística após um programa de prescrição de exercício físico domiciliar | | | |
|--|-----------------|-----------|------------------------|
| Sinais de Exacerbação | | | |
| Sintomas Sistêmicos | Não (0) | | Sim (1) |
| 1 Febre acima de 38°C (100.4F) 2 Mal-estar ou fadiga 3 Teve faltas na escola ou trabalho 4 Anorexia ou falta de apetite 5 Perda peso acentuada | | | |
| Sintomas Pulmonares | Não/ Nenhum (0) | Suave (1) | Sim/ Significativo (2) |
| 1 Aumento da tosse 2 Grandes mudanças no catarro 3 Alteração na Respiração | | | |

Apêndice 9:

Escala de esforço: Borg

| ESCALA DE BORG ADAPTADA PERCEPÇÃO DE ESFORÇO | | |
|---|------------------|---|
| 0 | REPOUSO |  |
| 1 | DEMASIADO LEVE |  |
| 2 | MUITO LEVE | |
| 3 | MUITO LEVE-LEVE | |
| 4 | LEVE |  |
| 5 | LEVE-MODERADO | |
| 6 | MODERADO |  |
| 7 | MODERADO-INTENSO | |
| 8 | INTENSO |  |
| 9 | MUITO INTENSO | |
| 10 | EXAUSTIVO |  |

Apêndice 10:**Minicurrículo****Dados pessoais**

Nome: Cristiane Cenachi Coelho

Nascimento: 07/02/1976

CPF: 005017116-00

Link para Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3060239276465814>

Formação acadêmica

2016 – Atual: Doutorado em andamento em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais.

2005 – 2007: Mestrado em Engenharia Biomédica, Universidade do Vale do Paraíba.

2001 – 2002: Especialização em Fisioterapia Cardiopulmonar, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

1996 – 2000: Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Experiência profissional

2016 – Atual: Servidora pública da rede Fhemig, fisioterapeuta respiratória lotada no Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII), preceptora e docente da residência em Urgência e Emergência do HIJPII.

2016 – 2019: Coordenadora da residência multiprofissional em Urgência e Emergência do HIJPII.

2003 – 2012: Professora Assistente III do curso de fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais Campus Betim (PUC-Betim). Trabalhou com projetos de extensão, foi professora orientadora de trabalhos de conclusão de curso, participou do grupo de pesquisa, coordenou a pós graduação em fisioterapia cardiorrespiratória hospitalar do campus Betim, coordenou a extensão do curso de fisioterapia do campus Betim.

2003 – 2008: Professora do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário de Belo Horizonte (Uni-BH) e da pós graduação em fisioterapia respiratória com prática em terapia intensiva, trabalhou em projetos de extensão da graduação de fisioterapia e orientação de trabalhos de conclusão de curso de graduação.

2007–2011: Professor Visitante na pós-graduação em fisioterapia respiratória da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

2002–2003: Supervisora do Curso de Aprimoramento em Fisioterapia Cardio-pulmonar teórico prático do Hospital Vera Cruz e Hospital Prontocor.

Produção bibliográfica durante o período de doutoramento

Artigos completos publicados em periódicos

1- Coelho CC, Aquino EDS, de Almeida DC, *et al.* Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):168-174. doi:10.1590/s1806-37132007000200011.

2- Pereira DAG, Furtado SRC, Amâncio GPO, *et al.* Association between heel-rise test performance and clinical severity of chronic venous insufficiency [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Phlebology.* 2020; doi:10.1177/0268355520924878.

3- Leite LR, Queiroz KCV, Coelho CC, Vergara AA, Donadio MVF, Aquino EDS. Functional performance in the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019322. doi:10.1590/1984-0462/2021/39/2019322.

Capítulo de Livro publicado

1- Aquino, Evanirso da Silva; Coelho, CC; Carmo, FDMR. Fibrose cística. In: Ana Cristina Resende Camargos, Hércules Ribeiro Leite, Rosane Luiza de Souza Moraes, Vanessa Pereira de Lima. (Org.). Fisioterapia em Pediatria da evidência a prática clínica. 1ed. Rio de Janeiro: Med book, 2019, v. 1, p. 2-587.

Resumos publicados em anais de congressos

1- Aquino, Evanirso da Silva; Leite, LR; Queiroz, KCV; Coelho, CC; Donadio, MVF; Vergara, AA. Desempenho funcional no teste Incremental de Shuttle em crianças e adolescentes saudáveis e com fibrose cística. In: VII Congresso Brasileiro de Fisioterapia, 2019, Campinas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2019. v. 45. p. 01-106.

2- Januário, RCV ; Carmo, FDMR ; Coelho, CC ; Vergara, A Alberto ; Aquino, Evanirso da Silva. Adesão ao tratamento fisioterapêutico em pacientes com fibrose cística. In: VII Congresso Brasileiro de Fisioterapia, 2019, Campinas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2019. v. 45. p. 01-106.

3- Coelho, CC; Aquino, Evanirso da Silva ; Carmo, FDMR; Januário, RCV . Dispositivos de pressão Positiva Oscilatória em pacientes com fibrose cística: Um estudo de equivalência. In: VII Congresso Brasileiro de Fisioterapia, 2019, Campinas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2019. v. 45. p. 01-106.

4- Oliveira, K. L. ; Leite, LR; Vergara, A Alberto; Aquino, Evanirso da Silva; Coelho, CC. Desempenho funcional e exacerbação pulmonar na fibrose cística: uma análise longitudinal. In: XIX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em terapia intensiva, 2018, Manaus. ASSOBRAFIR CIÊNCIA, 2018. v. 9.

Demais tipos de produção técnica:

1- Coelho, CC; Aquino, Evanirso da Silva . PROFISIO: Fisioterapia na Fibrose Cística. 2017. (Desenvolvimento de material didático ou instrucional - Programa de Atualização em Fisioterapia pediátrica e neonatal).

2- Aquino, Evanirso da Silva; Coelho, CC . PROFISIO: Ventilação não invasiva em pacientes com fibrose cística. 2016. (Desenvolvimento de material didático ou instrucional - Programa de Atualização em Fisioterapia pediátrica e neonatal).

Orientações durante o período de doutoramento:

1- Lídia Cunha de Oliveira, Priscila Trindade Caetano Poeiras, Anny Caroline Silva Ribeiro Oliveira, Programa de exercício físico domiciliar individualizado sob a perspectiva de crianças e adolescentes com fibrose cística: um estudo qualitativo. Orientação de TCC do curso de graduação de fisioterapia da UFMG.