

Bruno Porto Pessoa

**EFEITO DE UM PROGRAMA DOMICILIAR DE EXERCÍCIO AERÓBICO NA  
FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL DE  
ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional / UFMG

2021

Bruno Porto Pessoa

**EFEITO DE UM PROGRAMA DOMICILIAR DE EXERCÍCIO AERÓBICO NA  
FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL DE  
ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, nível doutorado, da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. Área de concentração: Desempenho Funcional Humano. Linha de Pesquisa: Desempenho Cardiorrespiratório

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Velloso

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Bicalho de Fuccio

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional / UFMG

2021

P475e Pessoa, Bruno Porto  
2023 Efeito de um programa domiciliar de exercício aeróbico na função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de adultos com fibrose cística. [manuscrito] / Bruno Porto Pessoa – 2023.

108 f.: il.

Orientador: Marcelo Velloso  
Coorientador: Marcelo Bicalho de Fuccio

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Bibliografia: f. 84-94

1. Exercícios físicos – Teses. 2. Fibrose cística – Teses. 3. Pulmões – Doenças – Teses. 4. Qualidade de vida. I. Velloso, Marcelo. II. Fuccio, Marcelo Bicalho de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 615.8:796

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sheila Margareth Teixeira Adão, CRB 6: nº 2106, 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

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### EFEITO DE UM PROGRAMA DOMICILIAR DE EXERCÍCIO AERÓBICO NA FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL DE ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

#### BRUNO PORTO PESSOA

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 26 de março de 2021, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Marcelo Velloso - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Verônica Franco Parreira  
Universidade Federal de Minas Gerais

  
Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira  
UFMG

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

  
Prof(a). Evanirso da Silva Aquino  
Pontifícia universidade católica de minas Gerais

Belo Horizonte, 26 de março de 2021.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Marcelo Velloso, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Muito obrigado, por cada etapa, ensinamento, paciência e tempo dedicado.

Ao professor Marcelo Bicalho de Fuccio, co-orientador e amigo, com quem trabalho junto há 10 anos no atendimento de pacientes com fibrose cística. Registro aqui minha gratidão e admiração profissional.

À professora Maria da Glória Rodrigues Machado, profissional que sempre admirei, obrigado por compartilhar comigo seus conhecimentos em uma das pesquisas dessa tese.

À minha família, por acreditarem na capacidade de que eu posso ir além dos meus limites. Aos meus pais Carlos e Gláucia, pela dedicação em me educar, por toda base de amor familiar construído, por se preocuparem com meu bem-estar e pela compreensão de que para ter um melhor conhecimento eu precisei me ausentar.

À minha amada esposa, Priscila, obrigado por existir na minha vida, por toda paciência, confiança e respeito, sem esquecer da mais nova integrante da nossa família, nossa filha Gabriela que ainda não nasceu, mas me deu força nesse final de dentro da barriga da mãe.

À professora Giane Amorin Ribeiro-Samora, pela grande contribuição na parte de estatística. Obrigado pelos ensinamentos e disponibilidade. Aprendi muito com você.

Aos professores Danielle Aparecida Gomes Pereira, José Felipe Pinho da Silva e Verônica Franco Parreira, por aceitarem participar de minha banca de qualificação e pelas importantes contribuições feitas nesse momento.

À Doutora Virgínia, Cira e Clenice, pela ajuda imprescindível durante os exames de espirometria.

À Erika Inácio, fisioterapeuta do HJK, pelo auxílio prestado durante as coletas de dado.

Aos amigos e colegas de trabalho, em especial a Professora Amanda, por deixarem essa caminhada mais leve.

À toda estrutura e corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da UFMG, por todo o ensinamento de excelência e ao setor e administrativo por sua competência, meu muito obrigado!

Estendo meus agradecimentos a Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Hospital Universitário Ciências Médicas (HUCM), Hospital Julia Kubitschek, meus locais de trabalho, por fazerem referência na minha carreira profissional.

## RESUMO

**Introdução:** A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por um defeito em proteína chamada *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*. A ausência ou mal funcionamento dessa proteína causa desidratação e aumento da viscosidade da secreção das células epiteliais exócrinas, acometendo o funcionamento de múltiplos órgãos. A intolerância ao exercício é uma característica marcante dessa doença e é um preditor prognóstico. Diante disso, o impacto que FC causa na tolerância ao exercício deve ser avaliado anualmente por meio de testes de exercício padronizados. O teste modificado de *Shuttle* (TMS) é um teste de campo incremental, simples e bom indicador da aptidão física para essa população. Porém, tem a limitação de avaliar somente os membros inferiores deixar de fora a participação dos membros superiores, muito utilizados nas atividades cotidianas. O *Glittre-ADL Test* (TGlittre) é um teste multitarefas que mimetiza atividades de vida diária. Esse teste vem sendo utilizado em criança com FC nos últimos anos. Entretanto ele ainda não foi testado na população adulta. Devido a intolerância ao exercício reduzir a sobrevivência dos indivíduos com FC, o exercício físico tornou uma importante modalidade terapêutica para essa população, já que melhora a aptidão física, a qualidade de vida e reduz a taxa de declínio da função pulmonar. Apesar desses benefícios a taxa de adesão é baixa e precisa ser melhorada. Uma das estratégias para melhorar a adesão são os exercícios domiciliares, porém o conhecimento sobre essa modalidade de exercício ainda é pequeno, principalmente em adultos com FC. **Objetivos:** Avaliar o efeito de um programa domiciliar de exercício aeróbico na função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional indivíduos adultos com FC. Ademais, avaliar o desempenho de adultos com FC no TGlittre, comparar com as respostas do TMS e verificar as variáveis que se associam com os desfechos desses testes. **Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal quase-experimental realizado no ambulatório de FC adulto de um centro de referência localizado em um hospital público de Belo Horizonte - MG-Brasil. A amostra foi composta de indivíduos adultos com o diagnóstico confirmado de FC e aptos a realizarem o treinamento físico. Inicialmente foram coletados os dados demográficos, que incluía sexo, idade, peso, estatura e índice de massa corpórea. Em seguida todos os participantes realizaram o exame de espirometria, onde foram coletadas as variáveis capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado de primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ( $FEF_{25-75\%}$ ), sendo todas expressas em percentual do previsto e a relação  $VEF_1/CVF$ . Após 10 minutos de descanso foi avaliada a capacidade funcional dos participantes por meio do TGlittre e do TMS. A seguir, os participantes responderam um questionário de qualidade de vida específico para FC chamado Questionário de Qualidade de Vida em FC Revisado (CFQ-R). Os indivíduos foram então aconselhados a aumentar a quantidade física aeróbica semanal por um período de seis meses. A meta era realizar a atividade 5 vezes por semana com duração de 30 minutos cada sessão. Várias opções de atividades físicas foram dadas pelos pesquisadores. Os indivíduos eram livres para escolherem a atividade de acordo com sua preferência. Todos os participantes receberam um diário onde deveriam anotar todos os treinos realizados. Contatos telefônicos foram feitos pelos pesquisadores a cada 15 dias para encorajar a realização dos exercícios propostos. Os participantes foram reavaliados com três meses e seis meses após o início do programa. Ao final dos seis meses e de acordo com a adesão ao programa os indivíduos foram divididos em três grupos: grupo treinou (T) (taxa de adesão  $\geq 71,5\%$ ), grupo treinou parcial (TP) (taxa de adesão de 71,5 e 43%) e grupo não treinou (NT) (taxa de adesão  $< 43\%$ ). As comparações desses grupos foram utilizadas como resultado na presente tese. **Resultados:** 36 indivíduos adultos com FC foram avaliados. O tempo do TGlittre foi de  $2,38 \pm 0,33$  min correspondente a 102% do previsto. Já a distância percorrida no TMS foi de  $801,38 \pm 266,36$  correspondentes a 68,10% do previsto. O percentual médio da

frequência cardíaca máxima atingida no TGlittre foi de 75,49% e de 89,37% no TMS. O desfecho do TGlittre não se associou de maneira estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis estudadas (idade, IMC, função pulmonar). Houve uma associação moderada entre distância percorrida no TMS e a CVF ( $r = 0,73$  e  $p < 0,0001$ ), CVF% ( $r = 0,69$  e  $p < 0,0001$ ), VEF<sub>1</sub> ( $r = 0,69$  e  $p < 0,0001$ ) e VEF<sub>1</sub>% ( $r = 0,58$  e  $p < 0,0001$ ). Dos 36 indivíduos, 20 (55%) apresentaram dessaturação após o TGlittre e 26 (72,22%) no TMS. Após esses resultados os indivíduos foram divididos em três grupos de acordo com a adesão ao programa proposto, sendo 11(30,55%) no grupo T, 12 (33,33%) no grupo TP e 13 (36,11%) no grupo NT. Não houve diferença entre os grupos em relação as variáveis antropométricas. Com relação as variáveis espirométricas não houve diferença entre os grupos no basal. Porém houve diferença estaticamente significativa entre o grupo T e NT nas variáveis CVF% ( $77,00 \pm 16,42$  versus  $54,96 \pm 15,02$ ), VEF<sub>1</sub>% ( $63,00 \pm 21,34$  versus  $36,33 \pm 10,05$ ), VEF<sub>1</sub>/CVF ( $0,72 \pm 0,13$  versus  $0,55 \pm 0,07$ ) e FEF<sub>25-75%</sub> ( $41,50 \pm 30,98$  versus  $13,11 \pm 5,28$ ) três meses após o programa. Houve aumento de 8% do basal até o sexto mês no valor da CVF% e de 7,2% no VEF<sub>1</sub>% no decorrer do estudo no grupo T o que não foi observado nos demais grupos. Houve melhora da qualidade de vida no grupo T em vários domínios do questionário em comparação ao grupo TP e NT no decorrer do programa. Em relação a capacidade funcional houve diferença estatisticamente significativa e maior na distância percorrida no TMS no grupo T em relação ao NT na reavaliação de três e seis meses. **Conclusão:** Indivíduos adultos com FC têm boa capacidade funcional para atividades de vida diária avaliada pelo TGlittre apesar de apresentarem redução da capacidade de exercício avaliado pelo TMS. O desempenho no TGlittre não sofre influências da idade, IMC e função pulmonar. Já o TMS sofre influência da função pulmonar. A dessaturação induzida pelo exercício tem alta prevalência entre os indivíduos adultos com FC. O programa de exercício domiciliar de seis meses tem efeitos positivos sobre a função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de adultos com FC.

**Palavras-chave:** Fibrose cística. Adulto. Exercício físico. Adesão ao tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is a genetic, autosomal recessive disease, caused by a protein defect called Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. The absence or malfunction of this protein causes dehydration and increased viscosity in the secretion of exocrine epithelial cells, affecting the functioning of multiple organs. Exercise intolerance is a hallmark of this disease and is a prognostic predictor. Therefore, the impact that HR causes on exercise tolerance must be assessed annually using standardized exercise tests. The modified Shuttle test (MST) is an incremental, simple field test and a good indicator of physical fitness for this population. However, it has the limitation of evaluating only the lower limbs, leaving out the participation of the upper limbs, which are widely used in daily activities. The Glittre-ADL Test (TGlittre) can be an option in CF, since it is a multitasking test that mimics activities of daily living. This test has been used in children with CF in recent years. However, it has not yet been tested in the adult population. Due to exercise intolerance reducing the survival of individuals with CF, physical exercise has become an important therapeutic modality in this population, since it improves physical fitness, improves quality of life and reduces the rate of decline in lung function. Despite these benefits, the adherence rate is low and needs to be improved. One of the strategies to improve adherence is home exercises, but the knowledge about this exercise modality is still small, especially in adults with CF. **Objectives:** To evaluate the effect of a home aerobic exercise program on lung function, quality of life and functional capacity in adults with CF. In addition, to evaluate the performance of adults with CF in the TGlittre, compare with the responses of the TMS and verify the variables that are associated with the outcomes of these tests. **Methods:** This is a quasi-experimental longitudinal study carried out in the adult CF outpatient clinic of a reference center located in a public hospital in Belo Horizonte - MG-Brazil. The sample consisted of adult individuals with a confirmed diagnosis of CF and able to perform physical training. Initially, demographic data were collected, which included sex, age, weight, height and body mass index. Then all participants underwent the spirometry exam, where the variables forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume of the first second ( $FEV_1$ ) and forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC ( $FEF_{25-75\%}$ ) were collected. and the  $FEV_1 / FVC$  ratio. After 10 minutes of rest, the participants' functional capacity was assessed using TGlittre and MST. Data such as heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, peripheral oxygen saturation, sensation of dyspnea and lower limb fatigue (both using the modified Borg scale) were collected immediately before and after the tests. Next, the participants answered a specific quality of life questionnaire for CF. The questionnaire is self-administered and covers 12 domains. The score varies between 0 and 100 points and values above 50 reflect good quality of life. The individuals were then advised to increase their weekly aerobic physical amount for a period of six months. The goal was to perform the activity 5 times a week for 30 minutes each session. Several options of physical activities were given by the researchers. The individuals were free to choose the activity according to their preference. All participants received a diary in which they should write down all the training carried out. Telephone contacts were made by the researchers every 15 days to encourage the performance of the proposed exercises. Participants were reevaluated at three months and six months after the program began. At the end of the six months and according to adherence to the program, individuals were divided into three groups: trained group (T) (adherence rate  $\geq 71.5\%$ ), partial trained group (TP) (adherence rate of 71, 5 and 43%) and the group did not train (NT) (adherence rate  $<43\%$ ). Comparisons of these groups were used as a result in the present thesis. **Results:** 36 adult individuals with CF were evaluated. The TGlittre time was  $2.38 \pm 0.33$  min, corresponding to 102% of predicted. The distance covered in the MST was  $801.38 \pm 266.36$ , corresponding to 68.10% of the predicted. The average

percentage of the maximum heart rate reached in the TGlittre was 75.49% and 89.37% in the MST. The TGlittre outcome was not statistically significantly associated with any of the variables studied (age, BMI, lung function). There was a moderate association between distance covered in the TMS and FVC ( $r = 0.73$  and  $p < 0.0001$ ), FVC% ( $r = 0.69$  and  $p < 0.0001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r = 0.69$  and  $p < 0.0001$ ) and FEV<sub>1</sub>% ( $r = 0.58$  and  $p < 0.0001$ ). Of the 36 individuals, 20 (55%) presented desaturation after TGlittre and 26 (72.22%) in TMS. After these results, individuals were divided into three groups according to adherence to the proposed program, 11 (30.55%) in the T group, 12 (33.33%) in the TP group and 13 (36.11%) in the NT group. There was no difference between groups regarding anthropometric variables. Regarding the spirometric variables, there was no difference between groups at baseline. However, there was a statistically significant difference between the T and NT groups in the variables FVC% ( $77,00 \pm 16,42$  versus  $54,96 \pm 15,02$ ), FEV<sub>1</sub>% ( $63,00 \pm 21,34$  versus  $36,33 \pm 10,05$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $0,72 \pm 0,13$  versus  $0,55 \pm 0,07$ ) and FEF<sub>25-75%</sub> ( $41,50 \pm 30,98$  versus  $13,11 \pm 5,28$ ) three months after the program. There was an increase of 8% from baseline to the sixth month in the value of FVC% and 7.2% in FEV<sub>1</sub>% during the study in group T, which was not observed in the other groups. There was an improvement in the quality of life in group T in the domains in several domains compared to the group TP and NT during the program. Regarding functional capacity, there was a statistically significant and greater difference in the distance covered in the T group in relation to the NT in the reevaluation of three and six months. **Conclusion:** Adult individuals with CF have a good functional capacity for activities of daily living assessed by TGlittre despite having reduced exercise capacity assessed by TMS. Performance on TGlittre is not influenced by age, BMI and lung function. TMS, on the other hand, is influenced by lung function. Exercise-induced desaturation has a high prevalence among adult individuals with CF. The home exercise program of six months has positive effects on lung function, quality of life and functional capacity in adults with CF.

**Keywords:** Cystic fibrosis. Adult. Physical exercise. Adherence to treatment.

## SUMÁRIO

<b>PREFÁCIO</b> .....	12
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1. Revisão da Literatura.....	14
1.1.1. Definição e incidência da Fibrose Cística.....	14
1.1.2. Gene CFTR e a formação da proteína CFTR.....	15
1.1.3. Proteína CFTR.....	15
1.1.3.1. Fisiologia da CFTR.....	16
1.1.4. Fisiopatologia da FC.....	17
1.1.5. Diagnóstico da FC.....	18
1.1.5.1. Triagem neonatal.....	18
1.1.5.2. Teste do suor.....	18
1.1.5.3. Teste genético.....	19
1.1.6. Classe de mutação.....	19
1.1.7. Impacto da FC na tolerância ao exercício.....	20
1.1.7.1. Disfunção ventilatória.....	21
1.1.7.2. Alterações nutricionais.....	22
1.1.7.3. Alterações da musculatura periférica.....	22
1.1.7.4. Alterações cardíacas.....	23
1.1.7.5. Descondicionamento.....	24
1.1.8. Impacto da FC nas atividades de vida diária.....	24
1.1.9. Testes para avaliar a capacidade funcional na FC.....	25
1.1.10. Treinamento aeróbico na FC.....	27
1.2. Objetivos.....	29
1.2.1. Objetivo principal.....	29
1.2.2. Objetivo específicos.....	29
<b>2. ARTIGO 1</b> .....	30
<b>3. ARTIGO 2</b> .....	47
<b>4. ARTIGO 3</b> .....	65
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	82
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	84
<b>ANEXOS</b> .....	95

## PREFÁCIO

A presente tese de doutorado foi elaborada de acordo com as normas prevista na Resolução Nº 004/2018 do Colegiado de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi utilizado o “Formato Opcional” previsto na Resolução que deve conter Introdução, Artigos provenientes do estudo realizado, Considerações finais e Referências bibliográficas.

A Introdução conta com uma revisão da literatura onde foi abordado tópicos gerais sobre a fibrose cística para o melhor entendimento do leitor sobre essa doença. Além disso, foi versado sobre a intolerância ao exercício, testes funcionais e treinamento físico, aspectos importantes abordados nessa tese. Ao final da revisão da literatura encontram-se os objetivos gerais e específicos do presente estudo.

Em seguida, encontram-se os três artigos provenientes dos estudos realizados. O artigo 1, transversal, intitulado “**Capacidade Funcional e Respostas Fisiológicas Avaliada pelo Glittre-ADL Test em Adultos Com Fibrose Cística**”, onde foi utilizado pela primeira vez esse teste funcional em adultos com FC. Além disso, foram estudados os fatores que se associam com a capacidade funcional de indivíduos com FC.

O artigo 2, longitudinal, intitulado “**Efeitos de um Programa Domiciliar de Exercício Aeróbico na Função Pulmonar, Qualidade de Vida e Capacidade Funcional de Adultos com Fibrose Cística: Estudo Quase-Experimental**” onde foi avaliado os efeitos um programa domiciliar de exercício de seis meses de duração em desfechos importantes na FC.

Esses dois artigos foram elaborados segundo as normas do Jornal Brasileiro de Pneumologia e ainda não foram submetidos. Aguarda a apreciação da banca para que as considerações pertinentes possam ser modificadas no artigo. Somente após essa etapa, eles serão traduzidos para a língua inglesa, conforme exigência da revista e submetidos.

O artigo 3, transversal, intitulado “***Subclinical vascular, hemodynamic and arterial stiffness changes in adults with cystic fibrosis***” foi submetido ao *Journal of Cystic Fibrosis*.

Em seguida, encontram-se as considerações finais e as referências bibliográficas utilizadas. Nos anexos estão: o artigo publicado no período do doutorado intitulado “**Valores normativos para o teste *Unsupported Upper Limb Exercise* para adultos saudáveis no Brasil**”, a comprovação de aprovação do estudo no Comitê de Ética e o mini currículo do discente.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Revisão da Literatura

#### 1.1.1 Definição e incidência da Fibrose Cística (FC)

Há alguns séculos um ditado já dizia: “Ai daquele filho que quando beijado na testa tem gosto salgado; ele está enfeitiçado e logo deve morrer”. (LUBAMBA *et al.*, 2012; NAVARRO, 2016). Trata-se de uma referência à uma doença que só foi descrita como uma nova entidade clínica em 1938, com o nome de FC do pâncreas pela patologista Dorothy Andersen (ANDERSEN, 1938).

A FC é uma doença genética, autossômica recessiva, causada pela mutação do gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) responsável por codificar uma proteína homônima que funciona como canal iônico na membrana apical das células epiteliais exócrinas (ELBORN, 2016). A ausência ou mal funcionamento dessa proteína causa desidratação e aumento da viscosidade das secreções, gerando obstrução dos ductos e inflamação em múltiplos órgãos como pâncreas, intestino, fígado, testículos e pulmões (SHEI *et al.*, 2019). A doença pulmonar progressiva é a principal causa de morbimortalidade, sendo responsável por 95% dos óbitos (WILLIAMS *et al.*, 2014).

Desde que foi descrita pela primeira há 80 anos, a FC evoluiu de uma doença que causava a morte no primeiro ano de vida, para uma expectativa de vida acima 40 anos. Avanços no conhecimento da fisiopatologia da doença, diagnósticos mais precoces e a evolução no tratamento justificam o aumento da sobrevida (SPOONHOWER; DAVIS, 2016). Atualmente, a FC acomete aproximadamente 90.000 pessoas ao redor do mundo (LOPES-PACHECO, 2020). No Brasil, existem mais de 5.000 indivíduos vivendo com essa condição (REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA, 2017), o que o torna o sexto maior país em números de pacientes (LOPES-PACHECO, 2020).

A incidência da FC varia de acordo com o país de origem, sendo mais comuns nas populações caucasianas do norte da Europa com uma incidência de 1:3.000 nascidos vivos (SANDERS; FINK, 2016). Como o Brasil é um país com grande miscigenação, a distribuição da doença varia de Estado para Estado. RASKIN *et al.* calcularam a incidência da FC em 5 Estados diferentes: Rio Grande do Sul – 1:1.587; Santa Catarina – 1:12.195; Paraná – 1:6.803; São

Paulo – 1:32.258 e Minas Gerais – 1:21.277. Ao considerar esses Estados como um todo a incidência é de 1:7.576 nascidos vivos (RASKIN *et al.*, 2008).

### 1.1.2 Gene CFTR e a formação da proteína CFTR

O gene CFTR está localizado no braço longo do cromossomo 7 na posição 31.2 (7q31.2), possui 27 éxons de vários tamanhos e totaliza aproximadamente 250 quilobases (kb) de DNA genômico (FANEN; WOHLHUTER-HADDAD; HINZPETER, 2014). Para a expressão do gene CFTR ocorre inicialmente, a transcrição para o RNA mensageiro (mRNA). O mRNA de apenas 6.5kb atravessa os poros nucleares para interagir com os ribossomos no citoplasma, onde será traduzido na proteína CFTR imatura (DERICHS, 2013). O polipeptídeo de CFTR é, em seguida, transportado para o retículo endoplasmático (RE) onde é glicosilado e dobrado com auxílio de moléculas de chaperones, tornando-se resistente à ação das proteases. O processo de dobradura é extremamente ineficiente. Aproximadamente 75% das proteínas são reprovadas pelo sistema de qualidade de RE e são degradadas. Os 25% restantes são levados para o complexo de Golgi, onde acontece o processo de maturação antes de ser transportada para a membrana celular. Já na membrana celular, a proteína CFTR é submetida a ciclos de endocitose e exocitose para ser reciclada. A meia vida da proteína é de aproximadamente 16 horas sendo degradadas pelos lisossomos (VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002).

### 1.1.3 Proteína CFTR

A proteína CFTR contém 1.480 aminoácidos e é expressa principalmente na membrana apical das células epiteliais de vários órgãos como vias aéreas, pulmão, pâncreas, fígado, vasos deferentes e glândulas sudoríparas. Pertence a família das grandes proteínas transportadoras de membrana acopladas ao trifosfato de adenosina (ATP) e possui cinco domínios: dois domínios transmembrânicos hidrofóbicos (TMD1 e TMD2, do inglês *transmembrane domain*) que ancoram a proteína na membrana celular e formam o poro que controla a passagem de ânions específicos, dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBD1 e NBD2, do inglês *nucleotide binding domain*) localizados no citoplasma e um domínio regulador (R), que controla a atividade da proteína (FERNANDEZ FERNANDEZ *et al.*, 2018). Dentre as grandes proteínas transportadoras de membrana acopladas ao ATP, a CFTR é a única a funcionar como um canal iônico e possuir o domínio R (LIU *et al.*, 2017).

Todos os domínios estão ligados em uma cadeia polipeptídica única, formando duas unidades

simétricas de TMD-NBD separadas pelo domínio R na sequência TMD1-NBD1-R-TMD2-NBD2. Os TMD1 e TMD2 formam o canal para a translocação dos ânions através da membrana celular e para sua abertura e fechamento são necessários dois processos. O primeiro processo é fosforilação do domínio R através da ação da proteína cinase dependente do monofosfato cíclico de adenosina. A fosforilação desloca o domínio regulador, permitindo a interação dos NBDs e exposição dos sítios de ligação do ATP nas suas estruturas. Quando o ATP se liga nos NBDs (segundo processo), há alteração da conformação da proteína e abertura do canal. Já o fechamento está relacionado com a hidrólise do ATP e a liberação do difosfato de adenosina e do fosfato inorgânico (CSANÁDY; VERGANI; GADSBY, 2019; ESTABROOKS; BRODSKY, 2020; LIU *et al.*, 2017). Enquanto o domínio R estiver fosforilado, o processo de ligação e hidrólise do ATP nos NBDs permanece continuamente acontecendo. Esse ciclo é interrompido pela desfosforilação do domínio regulador pela ação das fosfatases e o canal permanece fechado até que ocorra uma nova fosforilação (VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002).

A principal função que a proteína CFTR desempenha na célula é regular o transporte de íons de cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) e bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) através da membrana apical (BERGERON; CANTIN, 2019). Além de funcionar como canal aniônico, a CFTR age na regulação do transporte de íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) inibindo os canais epiteliais de sódio (ENaC). A CFTR controla ainda outros canais iônicos como os canais de cloro ativados pelo cálcio (CaCC), os canais de potássio da membrana apical renal, os trocadores de sódio e hidrogênio e os canais de aquaporina. Ademais, parece exercer um papel no ajuste do pH intracelular e na regulação de citocinas pro-inflamatória (LUBAMBA *et al.*, 2012).

#### 1.1.3.1 Fisiologia da CFTR

As células epiteliais possuem uma parte da membrana plasmática que está em contato com o ambiente externo, chamada membrana apical e uma parte da membrana que fica em contato com o interstício, chamada de membrana basolateral. O transporte de íons e água entre o ambiente externo e o interstício ocorre tanto através da célula epitelial (transcelular) quanto através das junções entre as células (paracelular). A absorção do sódio ( $\text{Na}^+$ ) ocorre de maneira ativa através dos ENaC localizados na membrana apical. O  $\text{Na}^+$  é, em seguida, transportado para o interstício pelas bombas de sódio/potássio localizadas na membrana basolateral. O transporte do  $\text{Na}^+$  cria a força eletroquímica para a absorção passiva do cloro ( $\text{Cl}^-$ ) de maneira paracelular. Além disso, a água é absorvida por osmose tanto por via

paracelular quanto pelos canais de aquaporina. Já a secreção de sal de maneira transcelular depende do transporte ativo do  $\text{Cl}^-$  através da membrana apical realizado principalmente pela CFTR. A secreção do  $\text{Cl}^-$  cria o gradiente eletroquímico para o transporte passivo do  $\text{Na}^+$  de maneira paracelular. A água acompanha esses íons por osmose (SAINT-CRIQ; GRAY, 2017). Essa atividade é extremamente importante para a hidratação das secreções das glândulas exócrinas.

#### 1.1.4 Fisiopatologia da FC

Como o pulmão é o órgão mais acometido e principal causa de óbito, será descrita a fisiopatologia da FC com base no acometimento pulmonar. A via aérea de condução produz uma fina camada de líquido chamada de líquido da superfície da via aérea (LSVA), cuja função é proteger a região de trocas gasosas do pulmão contra agentes nocivos. O LSVA possui duas camadas. Uma mais inferior, de baixa viscosidade, chamada de camada periciliar, que lubrifica a via aérea e facilita o batimento ciliar e uma mais superior chamada de muco que aprisiona as partículas estranhas. A interação entre o LSVA e os batimentos ciliares resulta no *clearance* mucociliar (BUSTAMANTE-MARIN; OSTROWSKI, 2017).

A característica biofísica do LSVA é crucial para o funcionamento ciliar. O muco normal é constituído de aproximadamente 1% de mucina, 1% de sal, 1% de outras proteínas e de 97% de água. A hidratação do muco e da camada periciliar é garantida por meio de dois processos: a secreção de  $\text{Cl}^-$  pela CFTR e o influxo de  $\text{Na}^+$  através dos ENaC. Se a camada periciliar desidrata, os cílios ficam presos na camada de muco o que prejudica o *clearance* mucociliar (BUSTAMANTE-MARIN; OSTROWSKI, 2017).

A disfunção da CFTR diminui a secreção de  $\text{Cl}^-$  para a via aérea e aumenta a absorção do  $\text{Na}^+$  devido a hiperestimulação dos ENaC. Esses eventos causam incremento da absorção de água por osmose, depleção do LSVA e a produção de um muco espesso que impede o *clearance* mucociliar (BERGERON; CANTIN, 2019). Além disso, indivíduos com FC têm hiperplasia das células caliciforme e das glândulas da submucosa, responsáveis por aumentar a produção de mucinas para o muco, tornando-o mais viscoso (MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019). Essas alterações levam a destruição da via aérea e colapso alveolar, ocasionando aumento da ventilação do espaço morto, alterações da relação ventilação/perfusão e dessaturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial (SAYNOR *et al.*, 2020).

A disfunção da CFTR também reduz a secreção do bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e conseqüentemente diminui o pH do LAVA. A acidez causa diminuição da capacidade imunológica inata da via aérea, favorecendo o aparecimento de infecções (BERGERON; CANTIN, 2019; ELBORN, 2016). A tríade infecção, inflamação e progressão da doença pulmonar é a principal causa de morbimortalidade no indivíduo com FC (VAN DE WEERT-VAN LEEUWEN *et al.*, 2013).

### 1.1.5 Diagnóstico da FC

#### 1.1.5.1 Triagem neonatal

Há 41 anos um estudo mostrou a possibilidade da triagem neonatal para a FC pela dosagem sanguínea do tripsinogênio imunorreativo (IRT) que estava aumentado em todos os recém-nascidos com FC da amostra. A IRT é um biomarcador oriundo da porção exócrina do pâncreas e devido as obstruções dos ductos pancreáticos decorrentes da FC há refluxo dessa substância para o plasma, aumentando sua concentração sanguínea (CROSSLEY; ELLIOTT; SMITH, 1979). No Brasil, a dosagem do IRT na triagem neonatal foi implementada em 2001 com a aprovação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (SANTOS *et al.*, 2005) e em Minas Gerais passou a fazer parte do “teste do pezinho” em 2003.

A triagem neonatal possibilitou o diagnóstico mais precoce da FC. Segundo dados do Registro Brasileiro de FC aproximadamente 62% dos diagnósticos em 2017 vieram da triagem neonatal. Além disso, a média de idade do diagnóstico dos indivíduos que foram triados foi de  $0,44 \pm 1,29$  anos contra  $8,65 \pm 12,08$  anos daqueles que não foram (REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA 2017). Isso reduz o tempo de início do tratamento, fundamental para um melhor prognóstico (BREWINGTON; CLANCY, 2016).

Para a identificação dos recém-nascidos com risco de terem FC deve-se fazer duas dosagens do IRT: a primeira até o quinto dia de vida e a segunda, caso a primeira seja positiva, antes de completar um mês de vidas. Caso os dois resultados sejam positivos a criança deve ser avaliada em um centro de FC e exames confirmatórios, como o teste do suor, devem ser feitos. Vale ressaltar que a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC e a triagem positiva não dá o diagnóstico definitivo (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

#### 1.1.5.2 Teste do suor

O teste do suor é o padrão-ouro para a confirmação diagnóstico de FC. O teste baseia-se na demonstração do funcionamento anormal da CFTR nas glândulas sudoríparas pelo aumento

da concentração do cloreto no suor (FARRELL *et al.*, 2017). O suor é coletado geralmente da porção anterior do antebraço do indivíduo e é estimulado por meio da iontoforese pela pilocarpina (DOMINGOS *et al.*, 2015). É indicado para todos os indivíduos com triagem neonatal positiva, que apresentem características clínicas da FC ou história familiar positiva para a doença. Valores de cloreto  $\geq 60$  mmol/L confirma o diagnóstico de FC (FARRELL *et al.*, 2017). Os valores  $< 30$  mmol/L para recém-nascidos com triagem positiva e indivíduos com características clínicas da doença, a FC é considerada improvável. Já o intervalo entre 30 e 59 mmol/L é intermediário, onde o indivíduo sintomático e o recém-nascido triado podem ter FC e para confirmação é necessário o teste genético (ATHANAZIO *et al.*, 2017; FARRELL *et al.*, 2017).

#### 1.1.5.3 Teste genético

Hoje em dia é recomendado que todos os pacientes façam o exame genético, já que existem drogas que atuam em mutações específicas. O teste é positivo quando se encontra duas mutações da CFTR que causam a doença (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

#### 1.1.6 Classes de mutação da FC

Mais de 2.000 mutações do gene CFTR já foram descritas, das quais 360 causam a FC (CFTR2, 2018). O restante pode ter consequências clínicas variáveis, pode não causar a doenças ou pode possuir significado incerto (BERGERON; CANTIN, 2019). Geralmente a disfunção da CFTR leva a uma grande variedade de fenótipos. Além disso, fatores ambientais e genes modificadores podem definir a gravidade da doença (BELL *et al.*, 2020). A mutação mais comum é a  $\Delta F508$  que corresponde a deleção de três pares de base que codificariam o aminoácido fenilalanina na posição 508. Aproximadamente 70% dos indivíduos com FC no mundo têm pelo menos um alelo com essa mutação. No Brasil, essa mutação está presente em 51,4% dos alelos (REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA, 2017).

As mutações da FC, cuja consequência funcional é conhecida, são agrupadas em 6 classes de acordo com o defeito que ocorre na formação da proteína CFTR. Na classe I, ocorre um erro na transcrição do mRNA devido a um códon de terminação prematura (*nonsense*). As proteínas anômalas são rapidamente eliminadas pelo retículo endoplasmático. Essa classe resulta na ausência de CFTR na membrana apical. Na classe II há um defeito no dobramento da CFTR imatura no retículo endoplasmático. A proteína é então destruída. Porém, algumas vezes uma pequena quantidade de proteína defeituosa consegue se implantar na membrana

apical, mas seu funcionamento é anormal. Na Classe III, ocorre um defeito na abertura do canal devido a diminuição da resposta da proteína ao ATP. Na classe IV há diminuição da condutância do cloro através do canal. O fluxo de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$  fica reduzido. Já na classe V há redução da síntese da proteína. Esse problema geralmente ocorre durante a fase de retirada dos íntrons do RNA precursor (*splicing*) para a formação do mRNA maduro e funcional. Esse tipo de defeito produz mRNA anormal e aberrante. A quantidade de CFTR funcional pode variar entre os indivíduos com FC. A Classe VI caracteriza-se pela diminuição da estabilidade da proteína na membrana apical. É resultado do aumento da endocitose da CFTR ou de mecanismos de reciclagem anormal (BELL *et al.*, 2020). As três primeiras classes são associadas a menor quantidade de CFTR funcionante e, conseqüentemente, a um fenótipo mais grave.

#### 1.1.7 Impacto da FC na tolerância ao exercício

A intolerância ao exercício refere-se a incapacidade do indivíduo em completar uma tarefa física no mesmo nível ou duração que seria esperado de alguém com a mesma idade, sexo e que possua condição física estável (VOGIATZIS; ZAKYNTHINOS, 2012). É expressa na maioria das vezes como redução da capacidade aeróbica representado pelo pico de consumo de oxigênio ( $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ) atingido durante o teste de esforço máximo (TUCKER *et al.*, 2019). Na FC, pelo fato de ser uma doença progressiva, ocorre redução do  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  de forma mais acentuada do que o esperado para a população em geral (TORVANGER *et al.*, 2020). Isso faz com que a intolerância ao exercício seja uma característica marcante (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017) e um preditor prognóstico nessa população (NIXON *et al.*, 1992).

Em um trabalho clássico, Nixon *et al* acompanharam 109 pacientes com FC por um período de oito anos para determinar os fatores associados com a mortalidade. A idade dos participantes variou entre 7 a 35 anos. Segundo os autores, os indivíduos com menor tolerância ao exercício tinham risco de morte aproximadamente três vezes maior do que os indivíduos com maior capacidade de exercício (NIXON *et al.*, 1992). Um grande estudo multicêntrico mais recente corrobora com esses achados, ao mostrar que pacientes com  $\text{VO}_{2\text{pico}} \geq 82\%$  do previsto tem um risco 72% menor de morrer em 10 anos quando comparados com os pacientes com  $\text{VO}_{2\text{pico}} \leq 58\%$  do previsto (HEBESTREIT *et al.*, 2019). Além disso, a intolerância ao exercício está associada a pior qualidade de vida (HEBESTREIT *et al.*, 2014) e aumento das internações hospitalares devido a exacerbações

(PÉREZ *et al.*, 2014). Esses achados reforçam a importância do exercício físico no tratamento da FC.

Os mecanismos que levam a intolerância ao exercício na FC ainda não foram esclarecidos (RODRIGUES-MIGUELEZ *et al.*, 2017). Parece haver uma combinação de fatores que incluem, tais como, disfunção ventilatória, alterações nutricionais, anormalidades da musculatura periférica, alterações cardíacas e descondicionamento físico (SHEI *et al.*, 2019; URQUHART; SAYNOR, 2018). O impacto que cada um deles causa se distribui de maneira heterogênea nos vários fenótipos da doença e são dependentes da gravidade e da idade dos indivíduos (SAYNOR *et al.*, 2020).

#### 1.1.7.1 Disfunção ventilatória

A disfunção ventilatória é o principal determinante da capacidade de exercício nos indivíduos com FC a medida que a doença pulmonar avança. Geralmente ocorre quando o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) é menor do que 50% do previsto (SWISHER *et al.*, 2015). Diferentes mecanismos como limitação do fluxo expiratório, alteração da relação ventilação/perfusão, diminuição da complacência pulmonar, fraqueza da musculatura respiratória, hiperinsuflação dinâmica, aumento da ventilação do espaço morto e do trabalho respiratório corroboram para a intolerância ao exercício (ALMAJED; LANDS, 2012).

Uma resposta típica do padrão respiratório durante o exercício é o incremento do volume corrente (VC) inicialmente seguido de aumento da frequência respiratória (f) para atender as demandas metabólicas (URQUHART; SAYNOR, 2018). Indivíduos com FC têm resposta ventilatória exagerada durante o esforço quando comparados aos indivíduos saudáveis. No início da atividade há aumento simultâneos do VC e da f. Com a progressão da intensidade do exercício há limitação na elevação do VC e, conseqüentemente, a f aumenta ainda mais para compensar a demanda ventilatória. Esse aumento da f, juntamente com a limitação do fluxo expiratório resultam em tempo insuficiente para expirar, ocasionando a hiperinsuflação dinâmica (ALMAJED; LANDS, 2012; BRADLEY *et al.*, 2011).

O aumento do espaço morto, que ocorre com a progressão da doença pulmonar, faz com que um maior volume minuto (VM) seja necessário para um determinado consumo de oxigênio ( $VO_2$ ). Além disso, há aumento do esforço muscular para gerar esse VM por causa do aumento da resistência da via aérea, o que aumenta a demanda metabólica (URQUHART;

SAYNOR, 2018). Pode aparecer também, a hipoxemia induzida pelo exercício causada pela alteração ventilação/perfusão decorrente do aumento do espaço morto e do *shunt* intrapulmonar (SHEI *et al.*, 2019). Todas essas alterações impedem adequada ventilação e trocas gasosas o que limita o adequado fornecimento de oxigênio para os músculos em exercício (SAYNOR *et al.*, 2020)

#### 1.1.7.2 Alterações nutricionais

Alteração no estado nutricional na FC é resultante de três fatores: aumento do metabolismo energético, ingesta calórica inadequada e perda energética (má absorção intestinal) devido a insuficiência pancreática (TURCK *et al.*, 2016). A consequência dessa tríade é a desnutrição que acomete aproximadamente 25% dos pacientes adultos com FC e leva a depleção da massa magra, redução da força e resistência diafragmática e da musculatura periférica (SWISHER *et al.*, 2015). Devido a essas alterações, o estado nutricional é um fator independente de intolerância ao exercício na FC, sendo que os desnutridos têm pior capacidade de exercício quando comparados com os indivíduos eutróficos (MARCOTTE *et al.*, 1986).

Outro fator que pode influenciar na tolerância ao exercício é a alteração glicêmica. Pacientes com diabetes relacionada com a FC têm menor capacidade de exercício quando comparados aos que têm tolerância normal à glicose (FOSTER *et al.*, 2018). Recentemente, um estudo avaliou a capacidade aeróbica de 46 indivíduos adultos com FC divididos em três grupos: diabéticos, intolerantes a glicose e com tolerância à glicose (controle). Segundo os autores, os valores de  $VO_{2\text{pico}}$ , em percentual do previsto, foram significativamente menores nos grupos diabéticos e com intolerância a glicose em comparação ao controle (CAUSER *et al.*, 2020).

#### 1.1.7.3 Alterações da musculatura periférica

A capacidade de exercício depende da habilidade da musculatura periférica em utilizar o oxigênio e nutrientes para produzir o trabalho muscular (SWISHER *et al.*, 2015). Os indivíduos com FC apresentam disfunção na musculatura periférica decorrente de vários aspectos como: elevado estresse oxidativo, inflamação sistêmica, desnutrição, hipóxia, inatividade e uso de corticoides. Esses mecanismos levam a atrofia, a diminuição da força e da resistência muscular com piora da capacidade aeróbica e piora da qualidade de vida (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017). O estudo de Moorcroft *et al.* encontrou que a musculatura periférica é responsável pela limitação ao exercício de indivíduos com FC com

alterações pulmonares leve/moderada e que nos indivíduos mais graves a função pulmonar foi fator limitante (MOORCROFT *et al.*, 2005).

A FC causa problemas intrínsecos na musculatura periférica. A deficiência da CFTR expressa no retículo sarcoplasmático leva a desregulação da homeostasia iônica, alteração na atividade da ATPase na liberação e reabsorção do cálcio, perturbação na produção e utilização dos fosfatos de alta energia. (GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017). Há evidência que indivíduos com FC tem diminuição da quantidade de ATP muscular em repouso e maior tempo de recuperação do fosfato de creatinina após exercícios de alta intensidade, o que sugere anormalidades no metabolismo muscular (WELLS *et al.*, 2011).

Um estudo em atletas com FC com função pulmonar normal encontrou diminuição da capacidade anaeróbica e da força muscular em comparação com o grupo controle, mesmo com o grupo FC sendo mais ativo. Os autores relacionaram esses achados à problemas da própria musculatura esquelética (SELVADURAI *et al.*, 2003). Parece que a capacidade oxidativa muscular dos indivíduos com FC é 15% menor do que de seus pares saudáveis. Além disso, essa capacidade tem queda anual de 2,5%, o que não é observado na população em geral (ERICKSON *et al.*, 2015).

#### 1.1.7.4 Alterações Cardíacas

Indivíduos com FC parecem ter alterações cardíacas causadas pela inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, diabetes, hipoxemia crônica, hipertensão pulmonar e disfunção da CFTR na regulação da contração dos miócitos (LABOMBARDA *et al.*, 2016). A expressão da proteína CFTR, identificada nos miócitos atua na regulação do potencial de ação e na força de contração do miocárdio (NAGEL *et al.*, 1992). Um estudo experimental realizado em camundongos mutantes  $\Delta F508$  demonstrou remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo mesmo na ausência de doença pulmonar, que pode levar a disfunção diastólica devido ao relaxamento anormal e fibrose miocárdica (SELLERS *et al.*, 2013). Conseqüentemente a essas alterações, indivíduos com FC tem diminuição do débito cardíaco e do volume sistólico durante o exercício. Além disso, a frequência cardíaca na FC é mais alta no repouso quando comparado com seus pares saudáveis o que diminui a reserva cronotrópica para aumentar o débito cardíaco durante o esforço (SWISHER *et al.*, 2015).

Hoje em dia, existe a preocupação das doenças cardiovasculares (DCV) serem uma complicação emergente na FC (RONAN; ELBORN; PLANT, 2017). Além do avanço da idade, alterações sistêmicas clássicas da doença como as citadas no parágrafo anterior, sugerem predisposição para o desenvolvimento de DCV (REVERRI *et al.*, 2014). Apesar da maioria dos estudos focarem na disfunção do ventrículo direito (GIACCHI *et al.*, 2012), várias alterações do lado esquerdo do coração já foram descritas na FC (SAYYID; SELLERS, 2017).

Um parâmetro que vem sendo muito estudado atualmente como preditor de desfechos cardiovasculares em várias doenças é a rigidez arterial. A rigidez arterial é caracterizada por alterações nas propriedades físicas dos vasos e é considerada característica natural do envelhecimento, porém pode aparecer precocemente nas doenças (TOWNSEND *et al.*, 2015). Apesar de escassos, estudos prévios mostram aumento da rigidez arterial na FC tanto crianças quanto em adultos (EISING *et al.*, 2018; HULL *et al.*, 2009; KARTAL ÖZTÜRK *et al.*, 2020). Porém, não foram encontrados trabalhos que avaliaram de maneira simultânea os índices de rigidez com os parâmetros vasculares e hemodinâmicos.

#### 1.1.7.5 Descondicionamento

O descondicionamento físico causa redução dos capilares musculares, das mitocôndrias e da concentração das enzimas oxidativas (URQUHART; SAYNOR, 2018), sendo responsável pela intolerância ao exercício de 44% dos pacientes adultos com FC (TORVANGER *et al.*, 2020). Parece influenciar, principalmente, os indivíduos com melhores funções pulmonares (MOORCROFT; DODD; WEBB, 1997). Boutou *et al* avaliaram as alterações do  $VO_{2\text{pico}}$  e do limiar anaeróbico após um período de oito anos do teste de esforço inicial em adultos com FC com alterações pulmonares leves. Os autores encontraram que o  $VO_{2\text{pico}}$  se manteve preservado durante esse período de acompanhamento, porém houve redução do limiar anaeróbico, mesmo sem sinais de alterações cardíacas. Esses achados demonstram a influência do descondicionamento físico no decorrer do tempo nesses indivíduos (BOUTOU *et al.*, 2020).

#### 1.1.8 Impacto da FC nas atividades de vida diária (AVD)

A FC, por sua característica progressiva, pode limitar o desempenho dos indivíduos nas AVD (ARIKAN *et al.*, 2015; GRUET; TROOSTERS; VERGES, 2017). De fato, vários adultos com FC relatam limitação em suas AVD, principalmente devido ao cansaço e à falta de

energia (CORDEIRO *et al.*, 2018). Um estudo qualitativo demonstrou que apesar dos indivíduos com FC preferirem fazer as AVD à evita-las, eles necessitam de descanso ou pausas durante a realização das tarefas. Dentre as tarefas citadas pelos participantes que geram maiores dificuldades estão subir escadas, andar e a realização de atividades domésticas (MCCARRIER *et al.*, 2020). No passado, Grunow et al demonstraram que indivíduos com FC, mesmo com alteração pulmonar leve e eutróficos, têm gasto energético elevado em repouso representando 122% do predito contra 104% do controle. O gasto energético permanece maior durante algumas AVD com sentar e ficar de pé (GRUNOW *et al.*, 1993). A consequência disso pode ser a diminuição das AVD para compensar maior gasto energético em repouso. A limitação de AVD na FC está associada à gravidade da obstrução da via aérea, redução da força muscular respiratória, da força dos membros superiores (MMSS) e dos membros inferiores (MMII) (OZIPEK *et al.*, 2020).

#### 1.1.9 Testes para avaliar a capacidade funcional na FC

O impacto que FC causa na tolerância ao exercício deve ser avaliado anualmente por meio de testes de exercício padronizados (HEBESTREIT *et al.*, 2015). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado padrão-ouro para a avaliação da capacidade aeróbica, já que determina o  $VO_{2\text{pico}}$ . Além disso, identifica os fatores que limitam o exercício, avalia o impacto das intervenções terapêuticas, fornece informações sobre risco cirúrgico, sobrevida e ajuda no planejamento do treinamento físico (LAVENEZIANA; PAOLO; PALANGE, 2021). Entretanto, esse teste é de alto custo, necessita de laboratórios especializados, profissionais capacitados e poucos centros de FC possui (HEBESTREIT *et al.*, 2015; URQUHART; SAYNOR, 2018). Uma alternativa, caso o TECP não esteja disponível, são os chamados testes de campo que são de baixo custo, portáteis, fáceis de serem realizados e fornecem um ambiente menos estressante para os pacientes (SAGLAM *et al.*, 2016).

Vários testes de campo são usados em indivíduos com FC (HEBESTREIT *et al.*, 2015). O teste modificado de *Shuttle* (TMS) é simples, de baixo custo, portátil e um bom indicador da aptidão física para essa população (BRADLEY *et al.*, 1999; HEBESTREIT *et al.*, 2015; VALLIER *et al.*, 2016). O teste foi validado para medir capacidade de exercício em adultos com FC por Bradley et al. Os autores encontraram uma forte associação entre a distância percorrida no TMS e o  $VO_{2\text{pico}}$  medido no TECP ( $r=0,95$ ,  $p < 0,00$ ) com 90% da variação no  $VO_{2\text{pico}}$  sendo explicada pela variação na distância percorrida (BRADLEY *et al.*, 1999). Um outro estudo, que avaliou a reprodutibilidade do teste em relação a distância percorrida, pico

de FrC, saturação de oxigênio e dispneia, mostrou forte associação para todas variáveis ( $r = 0,99$ ,  $p < 0,01$ ). O TMS mostrou-se também responsivo ao tratamento (BRADLEY *et al.*, 2000). Além disso, já existem valores de referência da distância percorrida no TMS para adultos brasileiros (PROBST *et al.*, 2012). Uma limitação do TMS é avaliar somente os movimentos dos MMII (andar/correr) e deixar de fora a participação MMSS, muito utilizado nas AVD (SKUMLIEN *et al.*, 2006) e que parece estar acometido na FC.

Um estudo envolvendo 24 sujeitos com FC com idade variando entre 17 e 44 mostrou que indivíduos com acometimento pulmonar grave ( $\%VEF_1 < 40$  do previsto) têm menor capacidade de exercício de MMSS quando comparado ao controle (ALISON *et al.*, 1997). Além disso, indivíduos com alterações pulmonares de moderada a grave têm aumento do volume expiratório final durante exercício sustentados de MMSS o que indica hiperinsuflação dinâmica (ALISON *et al.*, 1998). Outros autores mostraram que o desempenho nas AVD de indivíduos com FC está associado com a força de alguns grupos musculares de MMSS com os abdutores dos ombros e flexores dos cotovelos (OZIPEK *et al.*, 2020). Esses achados mostram a importância da inclusão de testes que avaliem também os MMSS nos centros de referências de FC. Teste que avaliam as AVD podem ser complementares aos testes de exercício para os indivíduos com FC (ALMEIDA *et al.*, 2019). Um teste multitarefas, representativo de AVD, submáximo, que vem sendo utilizado na FC, é o *Glittre-ADL Test* (TGlittre) (ALMEIDA *et al.*, 2019; ARIKAN *et al.*, 2015; OZIPEK *et al.*, 2020).

O TGlittre mimetiza várias atividades básicas do cotidiano como caminhar, levantar objetos com os MMSS sem apoio, sentar/levantar de uma cadeira e subir/descer degraus (SKUMLIEN *et al.*, 2006). Foi utilizado pela primeira vez na FC no estudo de Arikan et al em 2015. Os autores pretendiam, entre outros objetivos, investigar a utilidade do TGlittre e demonstrar suas propriedades discriminativas em indivíduos com FC. Nesse estudo, foram avaliados 19 indivíduos com idades entre 7 e 25 anos e 20 controles. Foi encontrado que o tempo para a realização do TGlittre foi estatisticamente maior nos indivíduos com FC do que nos saudáveis. Os autores concluíram que o TGlittre pode ser usado na prática clínica para obter informações sobre capacidade dos MMII e MMSS sem suporte na realização de AVD e que é capaz de discriminar a influência da FC nas AVD (ARIKAN *et al.*, 2015).

Recentemente, mais dois estudos utilizaram o TGlittre na FC, desta vez adaptado para a população pediátrica. Os autores encontraram que crianças com FC têm tempos similares

durante a realização do TGlittre quando comparados aos pares saudáveis (OZIPEK *et al.*, 2020) e aos valores de referência proposto para as crianças saudáveis (ALMEIDA *et al.*, 2019). Em um dos estudos observou-se que a FrC no grupo FC foi maior do que no controle. Segundo os autores, esse achado pode ser devido ao maior gasto energético na FC durante a realização das AVD (OZIPEK *et al.*, 2020). Apesar da importância de se avaliar AVD nos indivíduos com FC devido as repercussões negativas da doença, não há estudos que avaliaram o TGlittre na população adulta com FC.

#### 1.1.10 Treinamento aeróbico na FC

Desde que foi demonstrado que a capacidade aeróbica era um fator de risco independente de mortalidade (NIXON *et al.*, 1992) e estava associada à pior qualidade de vida e aumento dos riscos de internações hospitalares na FC (SAYNOR *et al.*, 2020), o exercício físico tornou-se uma importante modalidade terapêutica na FC. Apesar de todas as alterações abordadas anteriormente, indivíduos com FC respondem ao treinamento físico de maneira similar aos indivíduos saudáveis, independentemente da gravidade da doença (ALMAJED; LANDS, 2012). Por esses motivos, o exercício físico deve ser visto como um componente essencial no manejo da FC.

O treinamento físico traz vários efeitos benéficos para os indivíduos com FC como: melhora da aptidão física, melhora da qualidade de vida, melhora nutricional, redução da taxa de declínio da função pulmonar, melhora do controle glicêmico e da densidade óssea (WARD; STILLER; HOLLAND, 2019). Ademais, melhora a higiene brônquica. Um estudo demonstrou que o exercício físico é tão eficaz quanto os exercícios de pressão positiva para mobilizar as secreções das regiões periféricas e intermediárias do pulmão (DWYER *et al.*, 2019) e parece que o aumento do volume minuto e do pico de fluxo expiratório impulsionam o muco em direção a orofaringe (DWYER *et al.*, 2011). Já no nível celular, há evidência de que o exercício físico pode atenuar a deficiência de CFTR ao amenizar a hiperatividade do ENaC, além de ativar outros canais de cloro como o CaCC (WHEATLEY; WILKINS; SNYDER, 2011). Porém, ainda não está estabelecido qual o melhor tipo, intensidade, duração e frequência do treinamento físico para conseguir os benefícios clínicos nos indivíduos com FC (COX; HOLLAND, 2019). Por isso, as recomendações de exercício físico para indivíduos com FC seguem as mesmas recomendações feitas para indivíduos saudáveis (BUTTON *et al.*, 2016).

A Organização Mundial de Saúde recomenda para a população em geral, que um indivíduo adulto deve praticar pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica de moderada intensidade ou 75 minutos de atividade intensa por semana para ter uma vida saudável (WHO, 2020). A forma mais utilizada para atingir essa meta é por meio do treinamento físico (COX; ALISON; HOLLAND, 2013). Contudo, como ainda não está claro se os indivíduos com FC praticam a quantidade adequada de atividade física para manter a aptidão cardiorrespiratória (BURNETT; BARRY; MERMIS, 2020), o exercício físico deve ser prescrito para todos.

Apesar das orientações dos profissionais de saúde, a taxa de adesão a essa terapia varia de 24,2% a 42,1% em indivíduos adultos com FC (MYERS, 2009; WHITE; STILLER; HAENSEL, 2007). Vários fatores justificam esses percentuais como a falta de energia, de boa saúde, de disciplina e de tempo (BURNETT; BARRY; MERMIS, 2020), além dos inerentes da própria vida adulta como família, trabalho, educação, vida social, entre outros (SAWICKI; SELLERS; ROBINSON, 2009). Isso mostra o grande desafio que é ajudar os adultos com FC a se tornarem mais ativos.

Os profissionais de saúde têm desenvolvido estratégias para superar essas barreiras e aumentar a adesão dos indivíduos com FC a essa terapia. Apesar dos programas supervisionados, realizados em centros de referências, permitirem uma monitorização mais próximas dos indivíduos, eles são inacessíveis para uma grande parcela da população (SCHNEIDERMAN-WALKER *et al.*, 2000). Diante disso, exercícios domiciliares têm sido vistos como uma alternativa para melhorar a adesão, já que são facilmente implantados, indivíduo escolhe a atividade baseado na sua preferência, há maior conveniência de acesso ao local e na disponibilidade de tempo, além da atividade poder ser planejada com o envolvimento da família e amigos (HEBESTREIT *et al.*, 2010). Atualmente, com a pandemia causada pelo novo coronavírus, orientações de isolamento social e decretação de *lockdowns*, os exercícios domiciliares se tornaram uma ótima alternativa para a manutenção do tratamento dos indivíduos com FC (FERNANDEZ-DEL-VALLE; DONADIO; PÉREZ-RUIZ, 2020).

Apesar de escassos, alguns estudos têm mostrado efeitos benéficos dessa forma de exercício físico, dentre elas destacam-se o aumento da força muscular, da atividade física e da capacidade aeróbica (HEBESTREIT *et al.*, 2010; HOMMERDING *et al.*, 2015; ROVEDDER *et al.*, 2014). Devido a grande importância do exercício físico no manejo da FC é necessário

estudar intervenções para o aumento dessa prática. Parece que o exercício domiciliar pode ser uma boa opção, porém o conhecimento sobre modalidade exercício físico é pequeno, principalmente na população adulta com FC. O aumento do conhecimento nessa temática pode auxiliar na busca de respostas sobre as melhores formas de promover o aumento da atividade física nessa população. O aumento da atividade física nessa população pode maximizar a funcionalidade e a qualidade de vida desses indivíduos, desfechos essenciais em doenças progressivas e incuráveis.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo principal

- Avaliar o efeito de um programa domiciliar de exercício aeróbico baseado em orientações verbais e escritas na função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de indivíduos adultos com FC.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a adesão dos indivíduos a um programa domiciliar não supervisionado de exercício físico.
- Determinar os fatores que se associam com a capacidade funcional de indivíduos com FC.
- Avaliar o desempenho, respostas fisiológicas do TGlitre em adultos com FC e comparar com o TMS
- Avaliar os parâmetros vasculares, hemodinâmicos e os índices de rigidez arterial em indivíduos adultos com FC e compará-los com indivíduos saudáveis.

## **2. ARTIGO 1**

**Título:** “Capacidade funcional e respostas fisiológicas avaliada pelo *Glittre-ADL Test* em adultos com fibrose cística”

**Autores:** Bruno Porto Pessoa, Marcelo Bicallho de Fuccio, Érica Pereira Inácio, Marcelo Velloso

**Periódico:** este artigo será submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia

**Capacidade funcional e respostas fisiológicas avaliada pelo *Glittre-ADL Test* e pelo Teste de Shuttle Modificado em adultos com fibrose cística**

Bruno Porto Pessoa<sup>1,2</sup>, Marcelo Bicallho de Fuccio<sup>2</sup>, Érica Pereira Inácio<sup>2</sup>, Marcelo Velloso<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

<sup>2</sup> Centro de Fibrose Cística Adulto, Júlia Kubitschek Hospital – FHEMIG, Belo Horizonte (MG) Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Autor correspondente: Marcelo Velloso, Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Fisioterapia, Av. Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: marcello.vel@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o desempenho do *Glittre-ADL Test* (TGlittre) em adultos com fibrose cística (FC), comparar com as respostas do Teste Modificado de *Shuttle* (TMS) e verificar as variáveis que se associam com os desfechos desses testes. **Métodos:** Estudo observacional transversal. Foram recrutados adultos com diagnóstico confirmado FC. As avaliações incluíram espirometria, TGlittre e TMS. **Resultados:** 36 indivíduos adultos com FC foram avaliados. O tempo do TGlittre foi de  $2,38 \pm 0,33$  min correspondente a 102% do previsto. Já a distância percorrida no TMS foi de  $801,38 \pm 266,36$  correspondentes a 68,10% do previsto. O percentual médio da frequência cardíaca máxima atingida no TGlittre foi de 75,49% e de 89,37% no TMS. O desfecho do TGlittre não se associou de maneira estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis estudadas (idade, IMC, função pulmonar). Houve uma associação moderada entre distância percorrida no TMS e a CVF ( $r = 0,73$  e  $p < 0,0001$ ), CVF% ( $r = 0,69$  e  $p < 0,0001$ ), VEF<sub>1</sub> ( $r = 0,69$  e  $p < 0,0001$ ) e VEF<sub>1</sub>% ( $r = 0,58$  e  $p < 0,0001$ ). Dos 36 indivíduos, 20 (55%) apresentaram dessaturação após o TGlittre e 26 (72,22%) no TMS. **Conclusão:** Indivíduos adultos com FC têm boa capacidade funcional para atividades de vida diária avaliada pelo TGlittre apesar de apresentarem redução da capacidade de exercício avaliado pelo TMS. O desempenho no TGlittre não sofre influências da idade, IMC e função pulmonar. Já o TMS sofre influencia da função pulmonar. A dessaturação induzida pelo exercício tem alta prevalência entre os indivíduos adultos com FC.

**Descritores:** Fibrose cística; Atividades cotidianas, Teste de exercício.

## INTRODUÇÃO

A FC é uma doença genética, progressiva, causada por deficiência na codificação da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* que funciona como canal iônico na membrana apical das células epiteliais exócrinas. A consequência dessa alteração é a produção de um muco espesso que obstrui, inflama e afeta o funcionamento de múltiplos órgãos (1). A doença pulmonar progressiva é a principal causa de morbidade e é responsável por 95% dos óbitos. Apesar do avanço do tratamento e do aumento da expectativa de vida, a doença é ainda incurável. Diante disso, garantir a qualidade de vida e a longevidade são os principais objetivos do tratamento (2).

Uma característica clínica marcante da doença é a intolerância ao exercício, considerado um preditor independente de mortalidade (3). A capacidade de exercício pode ser avaliada por testes de laboratórios ou de campo (4). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado padrão-ouro para a avaliação da capacidade aeróbia, porém é de alto custo, necessita de laboratórios especializados e poucos centros de FC possui (5,6). O Teste Modificado de Shuttle (TMS) pode ser uma alternativa ao TECP (7) por ser simples de baixo custo, portátil e considerado válido, confiável e um bom indicador da aptidão física para essa população (6,8,9). Uma limitação do TMS é avaliar somente os movimentos dos membros inferiores (MMII) (andar/correr) e deixar de fora a participação dos membros superiores (MMSS), muito utilizado nas atividades de vida diária (AVD) (10).

Testes de campo que avaliam multitarefas realizadas habitualmente podem ser complementares aos testes de exercício para os indivíduos com FC (11). O Glittre-ADL Test (TGlittre) é um teste de campo submáximo que reproduz as atividades cotidianas como sentar e levantar de uma cadeira, caminhar, subir e descer escada e carregar objetos com o MMSS sem apoio. Foi inicialmente desenvolvido para avaliação funcional de pacientes com DPOC (10) e já foi validado para diferentes populações (12,13). Recentemente passou a ser utilizado em crianças/adolescentes com FC (11,14,15). Como o desempenho nas AVD pode estar afetado na FC, o TGlittre surge como uma opção na prática clínica para avaliação desses indivíduos (15). Contudo, ainda não há estudos que avaliaram a capacidade funcional utilizando o TGlittre na população adulta com FC.

Diante do exposto, os objetivos desse estudo foram: avaliar o desempenho, respostas fisiológicas do TGlittre em adultos com FC, comparar com as respostas do TMS e verificar as variáveis que se associam com os desfechos desses testes.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional transversal realizado no ambulatório de um centro de referência em FC localizado em um hospital público de Belo Horizonte (MG) – Brasil, entre julho de 2018 a junho de 2019. Foram recrutados participantes com diagnóstico confirmado de FC por teste genético com duas mutações para FC, com idade  $\geq 18$  anos, ausência de história de doença que impossibilitasse a realização dos testes, clinicamente estáveis (ausência de novos sintomas ou queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) maior que 10% em comparação com a espirometria prévia). Foram excluídos: gestantes, usuários de corticoides sistêmicos, de oxigênio suplementar e tabagistas. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer número 3.282.533) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **Desenho do estudo**

A avaliação dos participantes foi realizada em uma única etapa. Após a assinatura do TCLE, foram coletados os dados demográficos que incluíam sexo, idade, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC). Em seguida, foi realizada espirometria e coletados dados do prontuário, tais como, medicações habituais, colonização de via aérea. Após 10 minutos de descanso foram realizados os dois testes para avaliação da capacidade funcional: TMS e o TGlittre. Cada um dos testes foi realizado 2 vezes com intervalo mínimo de 30 minutos entre eles ou o tempo necessário para o retorno das variáveis para o valor basal. O teste com o melhor desfecho foi escolhido para análise. A ordem dos testes foi sorteada pelo próprio participante em um envelope escuro. As variáveis frequência cardíaca (FrC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ), sensação de dispneia e de fadiga dos membros inferiores (MMII) (ambas utilizando a escala modificada de Borg (16)) foram coletados imediatamente antes e após a realização de ambos os testes funcionais. A FrC aferida após os testes foi utilizada para cálculo do percentual da FrC máxima atingida (17). A partir da diferença da  $SpO_2$  inicial e final observada no TMS e no TGlittre, os indivíduos foram divididos em dois grupos: dessatura (diferença  $\geq 4\%$ ) e não

dessatura (diferença < 4%) (18). Para aferição da SpO<sub>2</sub> foi utilizado o oxímetro de pulso (Nonin, modelo AVANT 4000, EUA)

## **Medidas**

### **Índice de Massa Corporal (IMC)**

O IMC foi calculado pela fórmula, peso do indivíduo em quilos dividido pela altura em metros elevada ao quadrado. O peso foi aferido utilizando uma balança antropométrica digital (Filizola ind. LTDA, São Paulo, Brasil). Para a medida da estatura foi utilizado o estadiômetro da própria balança. Para isso, os indivíduos foram posicionados com os braços estendidos ao longo do corpo, descalços, com os pés em paralelo, e os tornozelos unidos. A cabeça foi posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano que o orifício externo do ouvido (19).

### **Função pulmonar**

A espirometria foi realizada utilizando-se um espirômetro Koko (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA) previamente calibrado. Todos os exames foram realizados por um único técnico qualificado, de acordo com a padronização pela *ATS/ERS* (20). Para o cálculo dos valores preditos foram utilizados os valores de referência para a população brasileira (21). As variáveis avaliadas foram capacidade vital forçada (CVF), o VEF<sub>1</sub>, a relação VEF<sub>1</sub>/CFV.

### **Glittre-ADL Test (TGlittre)**

Esse teste seguiu o protocolo proposto por Skumlien et al (10). O teste envolve o ato de levantar-se de uma cadeira, caminhar por uma pista de 10 metros carregando uma mochila nas costas com peso de 2,5 Kg para mulheres e 5 Kg para homens, subir e descer uma escada com dois degraus (com altura de 17cm e largura de 27cm cada degrau) interposta na metade da pista e transferir objetos, um a um (com 1 Kg cada) de uma prateleira alta (na altura da cintura escapular) para prateleira baixa (na altura da cintura pélvica), depois até o chão, novamente retornar com os objetos (um a um) para a prateleira baixa e finalmente para a prateleira alta de uma estante localizada no final da pista. Em seguida o indivíduo retorna fazendo o mesmo percurso até novamente sentar-se na cadeira; imediatamente reinicia outra volta percorrendo o mesmo circuito. O teste consiste de cinco voltas. O indivíduo é instruído a realizar a tarefa o mais rápido possível podendo parar para descansar, porém com o cronometro acionado. A variável principal é o tempo gasto para completar as cinco voltas. O tempo de referência foi baseado na equação de Reis et al (22).

### **Teste Modificado de Shuttle (TMS)**

O TMS foi realizado de acordo com o descrito na literatura (8), utilizando o teste com 15 níveis onde os indivíduos deveriam andar/correr indo e voltando em um corredor de 10 metros delimitados por dois cones situados a nove metros de distância um do outro que precisavam ser contornados. A velocidade inicial do teste era de 0,5 m/s e aumentava 0,17 m/s a cada minuto que correspondia a mudança de nível. O ritmo do teste e as mudanças eram ditadas por uma série de sinais sonoros pré-gravados. No primeiro minuto, o avaliador acompanhava o participante para familiarizá-lo com o sinal sonoro. Frases padronizadas de encorajamento foram utilizadas, além de lembrar ao participante que ele precisava ir um pouco mais rápido cada vez que o nível do teste mudava e que era permitido correr a qualquer momento. O teste terminava quando o indivíduo não conseguia acompanhar o ritmo do teste ou falhava em completar a volta no tempo permitido por duas vezes seguidas. Além disso, o teste poderia ser interrompido devido a dor torácica, dispneia intolerável, câimbras nos MMII, sudorese excessiva, palidez cutânea. O desfecho principal desse teste é a distância percorrida em metros. O teste é válido e confiável para ser usado em adultos com FC (8,23). Os valores de referência utilizado foi calculado utilizando a equação de Probst et al (24).

### **Análise estatística**

Os dados foram apresentados por meio de medidas de tendência central, dispersão e frequência. A distribuição normal foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações das respostas fisiológicas antes e após os testes foram avaliadas via teste de Wilcoxon ou seu correspondente paramétrico teste t-Student pareado. Para as comparações entre os testes TSM e TGlittre foi realizado o cálculo da variação da resposta (delta) e os testes t-Student independente ou Mann Whitney. Os testes de correlação de Spearman e a correlação Bisserial por pontos foram utilizados para avaliar as associações bivariadas, conforme as características das variáveis. As correlações foram classificadas com forte ( $r > 0,75$ ), moderada ( $r = 0,50 - 0,74$ ), fraca ( $r = 0,25 - 0,49$ ) e muito fraca ou ausente ( $r < 0,25$ ) (25).

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com nível de dessaturação da hemoglobina em oxigênio após o TMS. Para as comparações entre os grupos foi realizado o cálculo da variação da resposta (delta) e os testes t-Student independente ou Mann Whitney. Para verificar se os testes campo e a função pulmonar eram capazes de discriminar e classificar

corretamente os indivíduos que dessaturam (queda na  $SpO_2 \geq 4\%$ ) daqueles que não dessaturam (queda na  $SpO_2 < 4\%$ ) (18) foi realizada a análise discriminante. Foi considerado  $p < 0,05$  para significância estatística para todas as análises. O programa estatístico utilizado foi o *software Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 36 participantes, sendo 23 do sexo masculino. Em relação a função pulmonar os participantes apresentavam distúrbio ventilatório obstrutivo moderado na espirometria com  $VEF_1\%$  do predito de  $50,19 \pm 22,29$  e  $VEF_1/CVF$  de  $0,64 \pm 0,11$ . Cinco pacientes (13,89%) tinham função pulmonar normal ( $VEF_1 \geq 80\%$  do previsto), cinco (13,89%) tinham doença pulmonar leve ( $VEF_1$  entre 80 e 60% do previsto), 12 (33,33%) tinham doença pulmonar moderada entre ( $VEF_1$  entre 60 e 40% do previsto) e 14 (38,89%) tinham doença pulmonar grave ( $VEF_1 \leq 40\%$  do previsto). Os achados clínicos mostram a grande maioria dos indivíduos têm bronquiectasias e insuficiência pancreática. Apenas 2 (5,5%) participantes não tinham colonização crônica de via aérea (tabela 1).

**Tabela 1.** Característica dos participantes

Características	Indivíduos n = 36
Sexo (H/M)	23/13
Idade (anos)	$26,63 \pm 8,68$
Estatura (m)	$1,64 \pm 0,07$
Peso (Kg)	$54,88 \pm 10,66$
IMC	$20,21 \pm 3,28$
Espirometria	
CVF (L)	$2,74 \pm 1,03$
CVF % do predito	$65,75 \pm 22,40$
$VEF_1$ (L)	$1,81 \pm 0,89$
$VEF_1\%$ do predito	$50,19 \pm 22,29$
$VEF_1/CVF$	$0,64 \pm 0,11$
<b>Achados Clínicos - n (%)</b>	
Bronquiectasia	34 (94,4)
Diabetes mellitus	6 (16,7)
Insuficiência pancreática	28 (77,8)
Colonização de via aérea	
SA	9 (25)
PA	14 (38,9)
SA+PA	11 (30,6)
Não colonizado	2 (5,5)

CVF: capacidade vital forçada;  $VEF_1$ : volume expiratório forçado no primeiro segundo; SA: Staphylococcus aureus; PA: Pseudomonas aeruginosa. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão ou em valores absolutos (%).

O tempo do TGlitre foi de  $2,38 \pm 0,33$  minutos correspondente a 102% do previsto. Já a distância percorrida no TMS foi de  $801,38 \pm 266,36$  que corresponde a 68,10% do previsto. O

TGlittre aumentou de maneira estatisticamente significativa a PAS, PAD, FrC, Borg dispneia, Borg dos MMII e reduziu a SpO<sub>2</sub> de maneira estatisticamente significativa imediatamente após a realização do teste. O mesmo aconteceu após o TMS. A variação de resposta ( $\Delta$ ) foi estatisticamente significativa e maior no TMS em comparação ao TGlittre em todas as variáveis (tabela 2). O percentual médio da FrC máxima atingida no TMS foi de 89,37% e no TGlittre 75,49%. Todos os indivíduos chegaram a correr durante o TMS e completaram entre o 7º e 15º nível. O motivo da finalização do TMS foi dispneia em 18 (50%) indivíduos e nos outros 18 (50%) indivíduos por não conseguirem manter a velocidade requerida.

**Tabela 2.** Comparação das variáveis antes e após cada teste e variação de resposta entre os testes.

Variável	TGlittre		TMS	
	Repouso	Final do teste	Repouso	Final do teste
PAS (mmHg)	104,47 ± 11,20	124,41 ± 18,30*	102,77 ± 9,81	143,05 ± 18,75*
$\Delta$		19,94 ± 11,26		40,27 ± 13,36 <sup>†</sup>
PAD (mmHg)	71,19 ± 6,75	75,38 ± 7,65*	72,63 ± 7,41	80,00 ± 9,02*
$\Delta$		4,19 ± 5,99		7,36 ± 8,82 <sup>†</sup>
FrC (bpm)	90,25 ± 13,91	142,83 ± 16,85*	94,66 ± 11,58	169,05 ± 11,45*
$\Delta$		52,58 ± 14,70		74,38 ± 13,27 <sup>†</sup>
SpO <sub>2</sub> (%)	94,00 ± 3,07	84,83 ± 12,84*	93,91 ± 2,48	82,80 ± 11,95*
$\Delta$		-9,16 ± 10,73		-11,11 ± 10,49 <sup>†</sup>
Borg dispneia	0,02 ± 0,16	3,27 ± 1,90*	0,04 ± 0,18	6,33 ± 2,07*
$\Delta$		3,25 ± 1,85		6,29 ± 2,12 <sup>†</sup>
Borg MMII	0,13 ± 0,54	1,81 ± 1,89*	0,02 ± 0,11	3,91 ± 2,39*
$\Delta$		1,68 ± 1,66		3,88 ± 2,39 <sup>†</sup>
Desfecho				
Tempo (min)		2,38 ± 0,33		NA
T. previsto		2,35 ± 0,17		NA
% do previsto		102,00		NA
Distância (m)		NA		801,38 ± 266,36
Dist. prevista		NA		1176,72 ± 150,79
% do previsto		NA		68,10

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FrC: frequência cardíaca; MMII: membros inferiores; T. previsto: tempo previsto; Dist. prevista: distância prevista; NA: não se aplica; \*p < 0,05 entre o repouso e o final de cada teste; <sup>†</sup>p < 0,05 da variação da resposta ( $\Delta$ ) entre os testes.

O desfecho do TGlittre (tempo) não se associou de maneira estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis estudadas (idade, IMC, função pulmonar). Houve uma associação moderada entre distância percorrida no TMS e a CVF (r = 0,73 e p < 0,0001), CVF% (r = 0,69 e p < 0,0001), VEF<sub>1</sub> (r = 0,69 e p < 0,0001) e VEF<sub>1</sub>% (r = 0,58 e p < 0,0001). Não houve associação estatisticamente significativa entre o tempo do TGlittre (r = -0,19 e p = 0,25) e a distância percorrida no TMS.

Dos 36 indivíduos, 20 (55%) apresentaram dessaturação após o TGlittre e 26 (72,22%) no TMS. Todos os indivíduos que dessaturaram no TGlittre também dessaturaram no TMS.

Como houve maior número de dessaturação durante o TMS, os indivíduos foram divididos em dois grupos: dessatura (queda na  $SpO_2 \geq 4\%$ ) e não dessatura (queda na  $SpO_2 < 4\%$ ) de acordo com o resultado nesse teste. A divisão dos grupos demonstra que as variáveis espirométricas foram estatisticamente significantes e menores no grupo dessatura em comparação com o não dessatura. As demais características foram semelhantes entre os grupos (tabela 3).

**Tabela 3.** Característica dos participantes dos grupos não dessatura e dessatura

Características	Não-Dessatura n=10	Dessatura n=26	p-valor
Sexo (H/M)	6/4	17/9	0,76
Idade (anos)	26,30 ± 10,77	26,76 ± 7,98	0,89
Estatura (m)	1,64 ± 0,07	1,64 ± 0,07	0,95
Peso (Kg)	59,01±12,70	53,29 ± 19,63	0,15
IMC	21,70 ± 3,56	19,63 ± 3,05	0,09
Espirometria			
CVF	3,35 ± 0,97	2,50 ± 0,97	<b>0,03</b>
CVF % do predito	79,30 ± 18,82	60,53 ± 21,75	<b>0,02</b>
VEF <sub>1</sub>	2,50 ± 0,88	1,55 ± 0,75	<b>&lt;0,01</b>
VEF <sub>1</sub> % do predito	67,30 ± 17,34	43,61 ± 20,63	<b>&lt;0,01</b>
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,73 ± 0,05	0,61 ± 0,12	<b>&lt;0,01</b>
<b>Achados Clínicos - n (%)</b>			
Bronquiectasia	10 (100)	24 (92,3)	0,37
Diabetes mellitus	1(10)	5 (19,2)	0,50
Insuficiência pancreática	9 (90)	19 (73,1)	0,27
Colonização de via aérea			
SA	2 (20)	7 (26,9)	0,67
PA	6 (60)	8 (30,7)	0,11
SA+PA	1 (10)	10 (38,4)	0,14
Não colonizado	1 (10)	1 (3,8)	0,47

CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; SA: Staphylococcus aureus; PA: Pseudomonas aeruginosa. Valores expressos em média ± desvio padrão ou em valores absolutos (%).

A Tabela 4 traz a comparação da variação de resposta das variáveis hemodinâmicas,  $SpO_2$ , sensação de dispneia, de fadiga de MMII e distância percorrida entre os grupos após a realização do TMS. A variação da  $SpO_2$  foi estatisticamente significante e maior no grupo dessatura em comparação com o grupo não-dessatura. A distância percorrida no grupo não dessatura foi 191,9 metros maior em comparação ao grupo dessatura apesar de não ter dado diferença estatisticamente significante. As respostas das demais variáveis foram similares nos dois grupos. Em ambos os grupos foi atingido 89% da FrC máxima prevista.

**Tabela 4.** Comparação da variação de respostas hemodinâmicas, SpO<sub>2</sub>, sensação de dispneia, de fadiga de MMII e distância percorrida no TMS entre os grupos

Variável	Não dessatura (n=10)		Dessatura (n=26)		P-valor
PAS (mmHg)	102,5 ± 11,61	141,50 ± 13,13	102,90 ± 9,29	143,70 ± 20,72	
Δ PAS		39,00 ± 9,36		40,77 ± 14,74	0,67
PAD (mmHg)	72,50 ± 8,58	81,50 ± 11,56	72,69 ± 7,10	79,42 ± 8,04	
Δ PAD		9,00 ± 8,07		6,73 ± 9,15	0,86
FrC (bpm)	91,20 ± 6,71	169,4 ± 12,89	96,00 ± 12,84	168,90 ± 11,13	
Δ FC		78,20 ± 11,55		72,92 ± 13,81	0,46
SpO <sub>2</sub> (%)	95,10 ± 1,37	93,60 ± 2,27	93,46 ± 2,68	78,65 ± 11,57	
Δ SpO <sub>2</sub>		-1,50 ± 1,17		-14,81 ± 10,13	<b>0,001</b>
Borg dispneia	0,10 ± 0,31	6,20 ± 2,30	0,01 ± 0,09	6,38 ± 2,02	
Δ Borg dispneia		6,10 ± 2,42		6,36 ± 2,04	0,57
Borg MMII	0,05 ± 0,15	3,40 ± 2,14	0,01 ± 0,09	4,11 ± 2,40	
Δ Borg MMII		3,35 ± 2,40		4,09 ± 2,40	0,89
Distância (m)		940,00 ± 258,50		748,10 ± 254,20	0,06
Dist. prevista		1162,78 ± 141,47		1182,09 ± 156,59	
% do previsto		80,84		63,28	

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FrC: frequência cardíaca; MMII: membros inferiores.

O VEF<sub>1</sub>% foi a única variável capaz de discriminar o grupo que dessatura daquele que não-dessatura ( $p < 0,01$ ). Segundo a análise, o valor  $VEF_1 \leq 54\%$  do previsto indica aqueles indivíduos que dessaturam. Esse ponto de corte acerta 69,2% dos que dessaturam e 70% dos indivíduos que não dessaturam. Nem o tempo atingido durante o TGlittre, nem a distância percorrida no TMS foram capazes de discriminar os indivíduos que dessaturam daqueles que não-dessaturam ( $p = 0,069$  e  $p = 0,051$  respectivamente).

## DISCUSSÃO

De acordo com o nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo que avaliou a capacidade funcional em uma amostra constituída somente por adultos com FC utilizando o TGlittre. O principal achado desse estudo foi que uma amostra de adultos com FC com acometimento pulmonar moderado têm boa funcionalidade para AVD, apesar de apresentarem intolerância ao exercício.

O TGlittre é um teste de campo submáximo que mimetiza algumas atividades do cotidiano (10). Recentemente foi sugerido o seu uso para avaliar a capacidade funcional de indivíduos com FC (15). Arikan et al avaliaram o tempo de realização do TGlittre em 19 sujeitos com FC e compararam com 20 controles saudáveis. A idade dos participantes variou entre 7 e 25 anos com mediana de idade de 15 anos no grupo FC e 12 anos no controle. Os autores encontraram maior tempo para realização do teste no grupo FC (2,06 min) em comparação com o controle

(1,48 min) o que indica limitação funcional nas AVD (15). Entretanto, outros estudos, também realizados em crianças/adolescentes com FC, encontraram tempos similares quando comparados aos pares saudáveis (14) e aos valores de referência proposto para as crianças saudáveis (11). Os resultados do presente estudo corroboram com esses últimos achados ao encontrar que indivíduos adultos com FC completaram o teste com tempos semelhantes ao previsto para indivíduos saudáveis (22), o que reflete bom desempenho nas AVD.

Os indivíduos completaram o teste com tempo de apenas 2,00% (equivalente a 1,2 segundos) mais longo do que o esperado para os indivíduos saudáveis. Tempos relativos semelhante (0,68%) e maiores (6,85% e 39,18%) foram encontrados em outras coortes de indivíduos com FC com alterações pulmonares mais leves (11,14,15). O desempenho no teste do presente estudo também foi melhor do que os observados em outras doenças pulmonares como bronquiectasias (26) e doença pulmonar obstrutiva crônica (22). Parece que os indivíduos com FC são mais adaptados ou resilientes aos sintomas físicos em comparação com outras doenças respiratórias crônicas devido ao longo período vivido com a disfunção (27).

Interessantemente nenhum dos fatores avaliados (idade, IMC e função pulmonar) influenciaram a capacidade funcional avaliada pelo TGlittre. Dos Reis et al encontraram que a idade e o IMC são responsáveis por 32,3% da variância do teste na equação de referência proposta (22). Os autores estudaram 190 indivíduos com idades entre 20 e 80 anos e IMC entre 18,5 e 40 Kg/m<sup>2</sup>. Os mecanismos para essa falta de associação podem ser devido a nossa amostra ser mais homogeneia, constituída apenas de indivíduos jovens (média de 26,30 ± 10,77 anos) e eutróficos (20,21 ± 3,28 Kg/m<sup>2</sup>). Outra variável que não teve relação com o TGlittre foi a função pulmonar. Almeida et al sugeriram que o TGlittre poderia ser útil para detectar a limitação funcional de indivíduos com FC com doença pulmonar mais grave, ao encontrar boa capacidade funcional durante a realização do teste em indivíduos com FC com alteração pulmonar leve (11). Diferentemente do sugerido, o presente estudo não encontrou influência da função pulmonar no resultado do teste, mesmo com a maioria da amostra (72,22%) apresentando distúrbios pulmonares moderados ou graves. Provavelmente a curta duração do teste (2,38 min, equivalente a 2 min e 22 seg) não sejam estressantes o suficiente (Borg pós teste de 3,27) para discriminar indivíduos com FC com diferentes acometimentos pulmonares.

Esse foi o primeiro estudo que comparou o TGlittre e o TMS na FC. Não foi encontrado uma correlação entre o desfecho dos testes. Esse resultado difere dos encontrados em outras

populações que mostrou uma correlação moderada tanto em indivíduos saudáveis (28) quanto em indivíduos com doenças respiratórias (29). Porém, esses estudos seguiram o protocolo original do TMS onde não era permitido correr, o que torna a comparação com nossos achados difícil. Apesar do tempo do TGlittre estar dentro da normalidade, a amostra do presente estudo apresentou redução da capacidade de exercício avaliada pela distância percorrida no TMS, alcançando apenas 68,10% do previsto. Isso demonstra que a intolerância ao exercício precede a limitação funcional para AVD. Esses achados reforçam a importância desses testes serem complementares na rotina de avaliação dos pacientes já que avaliam constructos diferentes (30).

Apesar de não ter tido associação entre o TGlittre e as variáveis estudadas, houve uma associação positiva e moderada do TMS com a função pulmonar. Esse resultado é semelhante aos encontrados na literatura (4,31). Parece que em indivíduos com FC e  $VEF_1 < 67\%$  do previsto há diminuição de 15 metros para cada 1% de diminuição da função pulmonar (31). A limitação do fluxo de ar expiratório pode levar a hiperinsuflação dinâmica durante a realização do TMS o que pode justificar nossos achados (32,33).

Ambos os testes funcionais utilizados foram capazes de alterar de maneira significativa os parâmetros fisiológicos (FrC, PAS, PAD e  $SpO_2$ ), dispneia e fadiga de MMII. Porém, a variação da resposta dessas variáveis foi menor no TGlittre em comparação com o TMS. O TMS tem característica incremental e permite correr durante o teste o que pode justificar esses achados. Tanto que foi alcançado 89% da FrC máxima no TMS contra 75% no TGlittre. Porém, chama a atenção os valores baixos de  $SpO_2$  atingidos após a realização dos testes, 84% e 82% para o TGlittre e TMS respectivamente. A queda de  $SpO_2 < 89\%$  é considerado hipoxemia grave induzida pelo exercício (34). Essa hipoxemia grave não ocorreu nos demais estudos que avaliaram o TGlittre na FC (11,14,15), porém ocorreu durante o TMS (9). Uma possível explicação para esses achados é a gravidade da função pulmonar da nossa amostra, já que a maioria tinha doença pulmonar classificada como moderada ou grave.

A prevalência de dessaturação induzida pelo exercício no TMS e TGlittre foi 72% e 55% respectivamente. Dados da literatura mostram que quando utilizado outros testes de avaliação funcional na FC como o teste de caminhada de 6 minutos, teste de degrau de 3 minutos e até mesmo o TECP a prevalência de dessaturação fica bem abaixo da encontrada no presente estudo variando entre 14,7 a 40% (9,35–37). Essa grande variação de prevalência entre os

estudos pode ser devido a características dos indivíduos estudados (36). Prevalência semelhante só foi encontrado em outro estudo que utilizou o TMS (9), porém, 6 (17%) indivíduos tiveram dessaturação no TMS e não foram detectados pelo TGlittre. Esse achado ratifica que o TMS é o teste mais sensível para avaliar dessaturação induzida pelo exercício na FC (9).

Ao dividir a amostra de acordo com a dessaturação induzida pelo TMS verificou-se que a função pulmonar é pior no grupo dessatura em comparação com o não dessatura. No presente estudo o valor de  $VEF_1 \leq 54\%$  do previsto foi a única variável que discriminou os indivíduos com maior risco de dessaturação durante o TSM. A hipoxemia arterial é um fator limitante da capacidade de exercício em adultos com FC (38). O presente estudo confirma essa premissa onde o grupo não dessatura atingiu 80,84% da distância prevista e o grupo que dessatura atingiu 63,28% caracterizando intolerância ao exercício. Apesar de não ter dado diferença estatisticamente significativa entre a distância percorrida, houve uma diferença de 191,9 metros entre eles que pode ser considerado clinicamente importante (23). Esses achados são importante para a prática clínica porque a dessaturação induzida pelo exercício traz informações sobre o risco de piora clínica do indivíduo com FC já que é um preditor independente do declínio da função pulmonar e de dias de internação hospitalar (37)

Uma limitação do estudo foi o tamanho da amostra que impossibilitou análise de subgrupo de indivíduos com diferentes gravidades e funções pulmonares. Além disso, não foi incluído um grupo controle e por isso foram utilizadas fórmulas para estimar o valor previsto para os testes de campo utilizados. Ademais, a medida da saturação de oxigênio foi feita utilizando o oxímetro de pulso que perde acurácia com valores abaixo de 90%.

## **CONCLUSÃO**

Indivíduos adultos com FC têm boa capacidade funcional para AVD avaliada pelo TGlittre apesar de apresentarem redução da capacidade de exercício. Esse teste foi capaz de aumentar de maneira significativa as variáveis hemodinâmicas e de produzir dessaturação induzida pelo exercício, porém com intensidade menor do que a observada no TMS. O desempenho no TGlittre não sofre influências da idade, IMC e função pulmonar. Já o TMS é influenciado pela função pulmonar. A dessaturação induzida pelo exercício tem alta prevalência entre os indivíduos adultos com FC e pode ser determinada por  $VEF_1 \leq 54\%$  do previsto. Esses

achados podem ser úteis na prática clínica por assegurar uma prescrição de exercício físico mais segura para essa população já que identifica os possíveis candidatos para suplementação de oxigênio durante o exercício.

## REFERÊNCIAS

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–31.
2. Gruet M, Peyre-Tartaruga LA, Mely L, Vallier J-M. The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength. *Respir Care*. 2016;61(12):1620–8.
3. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1785–8.
4. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Aribas Z, Bosnak-Guclu M, et al. Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatr Int*. 2016;58(9):887–93.
5. Urquhart DS, Saynor ZL. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2018;27:28–32.
6. Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EHJ, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332–51.
7. Bell SC, Morris NR. Exercise testing in patients with cystic fibrosis: Why and which? *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):299–301.
8. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54(5):437–9.
9. Vallier JM, Rouissi M, Mely L, Gruet M. Physiological responses of the modified shuttle test in adults with cystic fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(4):288–92.
10. Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft Ø, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med*. 2006;100(2):316–23.
11. Almeida AC, Wamosy RMG, Ludwig Neto N, Mucha FC, Schivinski CIS. Pediatric Glittre ADL-test in cystic fibrosis: Physiological parameters and respiratory mechanics. *Physiother Theory Pract*. 2019;37(1):81-88.
12. Figueiredo PHS, da Silva ACR, Costa HS, Nominato GA, Lopes PH, Campos P, et al. The Glittre activities of daily living as a potential test for functional evaluation of patients on hemodialysis: a validation study. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2020;1:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1812121>
13. Fernandes-Andrade AA, Britto RR, Soares DCM, Velloso M, Pereira DAG. Evaluation

- of the Glittre-ADL test as an instrument for classifying functional capacity of individuals with cardiovascular diseases. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2017;21(5):321–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.06.001>
14. Ozipek M, Arikan H, Calik-Kutukcu E, Kerem-Gunel M, Saglam M, Inal-Ince D, et al. Deviations of body functions and structure, activity limitations, and participation restrictions of the International Classification of Functioning, Disability, and Health model in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1207–16.
  15. Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil*. 2015;45–46:147–56.
  16. Borg GA V. Psychophysical bases of perceived exertion. Vol. 14, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982. p. 377–81.
  17. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001;37(1):153–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8)
  18. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1138–43.
  19. Pereira CA. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):S 1-S 82.
  20. 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.
  21. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.
  22. dos Reis CM, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: Reference equations for the Glittre activities of daily living test. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):370–7.
  23. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, Repeatability, and Sensitivity of the Modified Shuttle Test in Adult Cystic Fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1666–71.
  24. Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Goncalves CG, et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 2012;106(2):243–8.
  25. Portney L, Watkins M. *Foundations of Clinical Research - Applications to Practice*. 2009. 3 ed.
  26. Hena R, Alaparathi GK, Shyam Krishnan K, Anand R, Acharya V, Acharya P. Cardiorespiratory Responses to Glittre ADL Test in Bronchiectasis: A Cross-Sectional Study. *Can Respir J*. 2018;2018:1–7.

27. Burker EJ, Carels RA, Thompson LF, Rodgers L, Egan T. Quality of life in patients awaiting lung transplant: Cystic fibrosis versus other end-stage lung diseases. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(6):453–60.
28. Montemezzo D, Pereira DAG, Ribeiro-Samora GA, Lima SC, Rocha BLC, Velloso M, et al. Comparação das respostas fisiológicas do incremental shuttle walk test e do Glittre-ADL test: instrumentos complementares para avaliação da capacidade funcional. *Fisioter e Pesqui.* 2020;27(1):57–63.
29. Tekerlek H, Cakmak A, Calik-Kutukcu E, Arikan H, Inal-Ince D, Saglam M, et al. Exercise Capacity and Activities of Daily Living are Related in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(4):208–13.
30. Bui KL, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, Part 1: Clinical relevance and links to the international classification of functioning, disability, and health. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(5):778–84.
31. Doeleman WR, Takken T, Bronsveld I, Hulzebos EHJ. Relationship between lung function and Modified Shuttle Test performance in adult patients with cystic fibrosis: A cross-sectional, retrospective study. *Physiotherapy.* 2016;102(2):184–8.
32. Karapanagiotis S, Gambazza S, Brivio A, D'Abrosca F, Colombo C. Ventilatory limitation and dynamic hyperinflation during exercise testing in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(1):29–33.
33. Stevens D, Stephenson A, Faughnan ME, Leek E, Tullis E. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):655–61.
34. Garvey C, Tiep B, Carter R, Barnett M, Hart M, Casaburi R. Severe exercise-induced hypoxemia. *Respir Care.* 2012;57(7):1154–60.
35. Punter RMG, Moreno RMG, Espinosa EV, Soriano JB, Pastor MT, Zamora E, et al. Desaturations during 6-minute walk test and predicting nocturnal desaturations in adult subjects with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2019;64(1):48–54.
36. Ruf K, Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):83–90.
37. Holland AE, Rasekaba T, Wilson JW, Button BM. Desaturation during the 3-minute step test predicts impaired 12-month outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2011;56(8):1137–42.
38. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. *J Appl Physiol.* 2005;99(3):1012–8.

### **3. ARTIGO 2**

**Título: “Programa de atividade física domiciliar orientada e acompanhada a distância para adultos com fibrose cística: um estudo quase-experimental”**

**Autores:** Bruno Porto Pessoa, Marcelo Bicallho de Fuccio, Érica Pereira Inácio, Marcelo Velloso

**Periódico:** este artigo será submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia

**Programa de atividade física domiciliar orientada e acompanhada a distância para adultos com fibrose cística: um estudo quase-experimental**

Bruno Porto Pessoa <sup>1,2</sup>, Marcelo Bicallho de Fuccio <sup>2</sup>, Érica Pereira Inácio <sup>2</sup>, Marcelo Velloso<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

<sup>2</sup> Centro de Fibrose Cística Adulto, Júlia Kubitschek Hospital – FHEMIG, Belo Horizonte (MG) Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Autor correspondente: Marcelo Velloso, Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Fisioterapia, Av. Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: marcello.vel@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos de um programa domiciliar de exercício físico na função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de adultos com fibrose cística (FC).  
**Métodos:** Estudo quase-experimental que incluiu adultos com FC que foram instruídos a seguir um protocolo de exercício aeróbico domiciliar e supervisionado por telefone. As avaliações incluíram espirometria, questionário de qualidade de vida e Teste Modificado de Shuttle (TMS) e foram feitas no basal, três meses (T3) e seis meses (T6). A partir da taxa de adesão os indivíduos foram divididos em três grupos: treino (T), treino parcial (TP) e não treino (NT).  
**Resultados:** Foram estudados 36 indivíduos divididos em três grupos, sendo 11(30,55%) no grupo T, 12 (33,33%) no grupo TP e 13 (36,11%) no grupo NT. Com relação as variáveis espirométricas houve aumento de 8% do basal até o sexto mês no valor da CVF% e de 7,2% no VEF<sub>1</sub>% no decorrer do estudo no grupo T o que não foi observado nos demais grupos. Houve melhora da qualidade de vida no grupo T em vários domínios em comparação ao grupo TP e NT no decorrer do programa. Em relação TMS houve diferença estatisticamente significativa e maior na distância percorrida no grupo T em relação ao NT em na reavaliação de três e seis meses.  
**Conclusão:** O programa de exercício domiciliar de seis meses tem efeitos positivos sobre a função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de adultos com FC.

**Descritores:** Fibrose cística; Adulto; Exercício físico; Adesão ao tratamento.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, crônica e progressiva, causada pela ausência ou mal funcionamento de uma proteína que regula o transporte iônico na porção apical das células epiteliais exócrinas. A consequência dessa alteração é a produção de muco viscoso e espesso que altera o funcionamento adequado de múltiplos órgãos, incluindo o trato respiratório (1). Nos pulmões ocorre inicialmente obstrução das vias aéreas, inflamação e infecção. Com a progressão da doença, ocorre destruição estrutural com formação de bronquiectasias e consequente falência respiratória ocasionando morte prematura (2). Apesar da gravidade da doença, a expectativa de vida aumentou consideravelmente nas últimas décadas, o que fez com que o número de adultos com FC superasse o de crianças em vários países (1). Entretanto, para garantir a maximização da sobrevivência, qualidade de vida e bem-estar, os indivíduos são aconselhados a realizar uma alta carga de tratamento diariamente que inclui reposição de enzimas pancreáticas, suplementação nutricional, técnicas de higiene brônquica, medicações inalatórias e a prática exercício físico (3).

O exercício físico corresponde à atividade física (AF) estruturada para um propósito específico, como por exemplo, melhorar o condicionamento cardiovascular. Já a atividade física (AF) é definida como qualquer movimento corporal produzido por contração muscular que aumente o gasto energético e engloba além do exercício físico, vários aspectos da vida do indivíduo como ocupação, tarefas domésticas, lazer e esportes (4). Recomenda-se que a população adulta com FC deva praticar pelo menos 150 minutos de atividades de moderada intensidade semanalmente, o que equivale a 30 minutos por pelo menos 5 dias na semana, para alcançar os benefícios para a saúde (5). A literatura mostra que adultos com FC que alcançam essa recomendação têm menor necessidade de hospitalização e menor tempo de internação hospitalar (6). Além disso, a prática de AF pode melhorar a aptidão física, qualidade de vida (7) e é um preditor independente de menor declínio da função pulmonar em um período de três anos (8). Apesar dos benefícios da AF a maioria dos adultos com FC a praticam de forma insuficiente, não alcançando os níveis recomendados (9). Entre as barreiras relatadas estão a falta de energia, falta de boa saúde, falta de disciplina e de tempo (10). Além disso, novos obstáculos surgiram com a pandemia do novo coronavírus como fechamento das academias e dos treinos supervisionados (11).

Uma das formas de superar essas dificuldades e aumentar a participação de indivíduos com FC nas atividades físicas é por meio do aconselhamento para a prática de exercício domiciliar (12). Os programas domiciliares têm a vantagem de serem facilmente implantados, a atividade pode ser escolhida baseada na preferência do indivíduo, há maior conveniência de acesso ao local e na disponibilidade de tempo, além da atividade poder ser planejada com o envolvimento da família e amigos (13). Apesar de escassos, alguns estudos têm mostrado efeitos benéficos dessa forma de exercício físico, como o aumento da força muscular, do nível de atividade física e da capacidade aeróbica (13–15).

O exercício domiciliar pode ser uma boa opção para aumentar a prática de AF em indivíduos com FC, porém o conhecimento sobre qual modalidade de exercício físico deva ser utilizado ainda é pequeno, principalmente na população adulta com FC. O aumento da AF nessa população pode melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida desses indivíduos, desfechos essenciais em doenças progressivas e incuráveis. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos de um programa domiciliar de exercício aeróbico na função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de adultos com FC.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo longitudinal quase-experimental, realizado de junho de 2018 a dezembro de 2019 no centro de referência em FC adulto de um hospital público, em Belo Horizonte, que envolveu indivíduos idade  $\geq 18$  anos com diagnóstico confirmado de FC por teste genético com duas mutações patogênicas para a doença, clinicamente estáveis (ausência de novos sintomas ou queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) maior que 10% em comparação com a espirometria prévia), ausência de história de doença que impossibilitasse exercitar e atestado médico liberando a prática de exercício físico. Foram excluídos do estudo gestantes, tabagistas, usuários de corticoides sistêmicos, de oxigênio suplementar. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer número 3.282.533) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **Desenho do estudo**

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo de acordo com os critérios de elegibilidade de maneira consecutiva durante consulta habitual ao ambulatório de FC. Os

indivíduos foram avaliados no basal, após três meses (T3) e 6 meses (T6). Após a assinatura do TCLE foram coletados os dados demográficos que incluíam sexo, idade, peso, estatura e índice de massa corpórea. Em seguida os participantes realizaram uma espirometria. Depois de 10 minutos de descanso, foi realizado o Teste Modificado de Shuttle (TMS) para avaliação da capacidade funcional. O teste foi realizado duas vezes com intervalo mínimo de 30 minutos entre eles ou o tempo necessário para que a frequência cardíaca (FrC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) retornassem aos valores basais. Durante o intervalo dos testes funcionais, os indivíduos responderam ao questionário de qualidade de vida desenvolvido para indivíduos com fibrose cística chamado Questionário de Qualidade de Vida em FC Revisado (CFQ-R) (16).

Em seguida, todos os indivíduos foram aconselhados a aumentar a quantidade de atividade física aeróbica semanal por um período de 6 meses. Sugestões de AF como corrida, bicicleta, natação, step, dança foram apresentadas pelos pesquisadores. Os participantes eram livres para escolherem a atividade física baseada em sua preferência. As orientações eram que os participantes deveriam realizar a AF escolhida cinco vezes por semana, com duração de 30 minutos cada sessão. Os indivíduos foram instruídos previamente a monitorar a FrC, pela palpação do pulso radial e foram orientados a treinar numa intensidade entre 65 a 75% da FrC máxima, determinada pela fórmula 220-idade. Além disso, uma escala de Borg modificada foi entregue para os participantes para auxiliar na percepção da intensidade do exercício (17). Os indivíduos receberam um diário no qual era anotado a FrC alvo e onde os participantes deveriam anotar o tipo de AF, a duração e a intensidade de todos os treinos realizados. Essas informações foram utilizadas para avaliar a adesão ao programa proposto. Contatos telefônicos foram feitos a cada 15 dias para encorajar a realização dos exercícios propostos e para esclarecer eventuais dúvidas. Todos os participantes foram orientados a continuar com tratamento habitual para a FC.

## **Medidas**

### **Índice de Massa Corporal (IMC)**

O IMC foi calculado pela fórmula, peso do indivíduo em quilos dividido pela altura em metros elevada ao quadrado. O peso foi aferido utilizando uma balança antropométrica digital (Filizola ind. LTDA, São Paulo, Brasil). Para a medida da estatura foi utilizado o estadiômetro da própria balança. Para isso, os indivíduos foram posicionados com os braços

estendidos ao longo do corpo, descalços, com os pés em paralelo, e os tornozelos unidos. A cabeça foi posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano que o orifício externo do ouvido (18).

Todas as medidas enumeradas a seguir foram realizadas no basal, ou seja, no primeiro dia de avaliação, seguidas das medidas de T3 e T6 de seguimento.

### **Função pulmonar**

A espirometria foi realizada utilizando um espirômetro Koko (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA) previamente calibrado. Todos os exames foram realizados por um único técnico qualificado, de acordo com a padronização pela *ATS/ERS* (19). Para o cálculo dos valores preditos foram utilizados os valores de referência para a população brasileira (20). As variáveis avaliadas foram capacidade vital forçada (CVF), VEF<sub>1</sub> e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF<sub>25-75%</sub>) (variáveis apresentadas em percentual do previsto) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF.

### **Teste Modificado de Shuttle (TMS)**

O TMS foi realizado de acordo com o descrito na literatura (21), utilizando o teste com 15 níveis onde os indivíduos deveriam andar/correr indo e voltando em um corredor de 10 metros delimitados por dois cones situados a nove metros de distância um do outro que precisavam ser contornados. A velocidade inicial do teste era de 0,5 m/s e aumentava 0,17 m/s a cada minuto correspondendo a mudança de nível. O ritmo do teste e as mudanças eram dadas por uma série de sinais sonoros pré-gravados. No primeiro minuto, o avaliador acompanhava o participante para familiarizá-lo com o sinal sonoro. Frases padronizadas de encorajamento foram utilizadas, além de lembrar ao participante que ele precisava ir um pouco mais rápido cada vez que o nível do teste mudava e que era permitido correr a qualquer momento. O teste terminava quando o indivíduo não conseguia acompanhar o ritmo do teste (ditado pelo sinal sonoro) ou falhava em completar a volta no tempo permitido por duas vezes seguidas. Além disso, o teste poderia ser interrompido devido a dor torácica, dispnéia intolerável, câimbras nos membros inferiores (MMII), sudorese excessiva, palidez cutânea. O desfecho principal desse teste é a distância percorrida em metros. O teste é válido e confiável para ser usado em adultos com FC (21,22). As variáveis FrC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), SpO<sub>2</sub>, sensação de dispnéia e de fadiga dos MMII (ambas utilizando a escala modificada de Borg (17)) foram coletados imediatamente antes e após a

realização de dos testes funcionais. Foi utilizado para a comparação dos grupos a variação da resposta dessas variáveis (final menos inicial).

### **Qualidade de vida**

A qualidade de vida foi avaliada utilizando um questionário específico para FC, já validado para o Brasil (16), denominado Questionário de Qualidade de Vida em FC Revisado (CFQ-R) na versão para indivíduos com 14 anos ou mais. Esse questionário abrange 12 domínios: físico, imagem corporal, emocional, social, papel social, vitalidade, alimentação, tratamentos, digestivo, respiratório, peso e saúde; totalizando 50 questões com quatro alternativas em cada. O escore do questionário varia entre 0 e 100 pontos e valores acima de 50 refletem boa qualidade de vida (23). O questionário foi preenchido pelo próprio participante.

### **Análise estatística**

Os dados de caracterização da amostra foram apresentados por meio de medidas de tendência central, dispersão e frequência. A distribuição normal foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos foram realizadas via análise de variância de um fator (Anova one-way) ou Kruskal-Wallis quando não normal e pelo teste V de Cramer para a variável sexo.

No final dos seis meses os pacientes foram divididos em três grupos treinou (T), não treinou (NT) e treinou parcial (TP) de acordo com a adesão à prescrição de exercício e com a razão entre a adesão auto relatada e a quantidade de exercício prescrito. Foi considerado para o grupo T uma taxa de adesão  $\geq 71,5\%$ , grupo TP adesão entre 71,5 e 43% e grupo NT adesão  $< 43\%$  (24). Para avaliar as diferenças entre os grupos (treinou x não treinou x treinou parcial), situação (pré x 3 meses x 6 meses) e o efeito de interação entre grupos e situação, foi utilizado o *Linear Mixed Model*. As variáveis dependentes “grupos” e “situação” entraram no modelo como efeito fixo e os “sujeitos” como efeito aleatório. Para a escolha do melhor modelo foram utilizados os valores de máxima verossimilhança restrita (*-2 restricted log likelihood*), adotada a estrutura de covariância diagonal para as medidas repetidas e de componentes da variância para efeitos aleatorizados. Foi utilizado o teste de Bonferroni para as análises *post hoc*. Para os dados perdidos pós-intervenção e/ou aos 6 meses foi assumida a condição de *missing-at-random*. O nível de significância estabelecido foi  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Esse estudo incluiu 36 indivíduos com FC que completaram o período de 6 meses de acompanhamento. De acordo com a taxa de adesão ao programa proposto eles foram divididos em três grupos. 11 (30,55%) indivíduos no grupo T classificados como alta adesão, 13 (36,11%) e 12 (33,33%) forma alocados no grupo NT e TP respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativas entre os grupos em relação as características antropométricas (tabela 1).

**Tabela 1.** Características antropométricas dos participantes do estudo

Variável	Grupos			P - Valor
	Treinou (T) N = 11	Treinou parcial (TP) N = 12	Não treinou (NT) N = 13	
Sexo (H:M)	8:3	8:4	7:6	0,68
Idade (anos) <sup>a</sup>	27,27 (20,00 – 37,00)	25,41 (20,25-29,75)	27,23 (21,00-30,50)	0,99
Estatura (m) <sup>b</sup>	1,66 (1,55-1,77)	1,63 (1,55-1,75)	1,63 (1,51-1,74)	0,62
Peso (Kg) <sup>b</sup>	58,80 (42,60-76,00)	50,56 (39,80-65,00)	55,53 (35,50-85,50)	0,17
IMC <sup>b</sup>	21,16 (17,28-25,99)	18,86 (14,80-26,37)	20,64 (14,97-28,24)	0,20

IMC: índice de massa corpórea; <sup>a</sup>Valores expressos em mediana (intervalo interquartil); <sup>b</sup>valores expressos em média (mínimo e máximo).

A tabela 2 mostra a comparação das variáveis espirométricas entre os grupos e intragrupos no tempo. No basal não houve diferença entre os grupos em nenhuma das variáveis espirométricas. Já na reavaliação em T3 os valores de CVF%, VEF<sub>1</sub>%, VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75</sub>% foram estatisticamente significativos e maiores no grupo T em comparação com o grupo NT. Não houve diferença das variáveis intragrupo no tempo. Porém, houve aumento de 8% do basal até T6 no valor da CVF% no decorrer do estudo no grupo T e de apenas 2,5% nos grupos NT e TP. O mesmo ocorreu com o VEF<sub>1</sub>% com aumento de 7,2% no grupo T em um período de seis meses e de apenas 2,9% e 0,6% nos grupos NT e TP respectivamente. Já com relação ao FEF<sub>25-75</sub>% houve aumento de 16,24% no grupo T e de apenas 0,8 do grupo NT e houve queda de 13,64% no grupo TP.

**Tabela 2.** Comparação dos valores espirométricos entre os grupos e intergrupos durante o período de acompanhamento do estudo

Variável	Situação	Grupos		
		Treinou (T) Média ± DP	Treinou parcial (TP) Média ± DP	Não treinou (NT) Média ± DP
Espirometria				
CVF%	Basal	73,36 ± 21,68	70,08 ± 27,30	55,31 ± 14,10
	3 meses	77,00 ± 16,42*	72,46 ± 25,25	54,96 ± 15,02*
	6 meses	79,36 ± 18,00	71,88 ± 13,77	56,72 ± 13,87
VEF <sub>1</sub> %	Basal	59,00 ± 23,54	54,83 ± 25,73	38,46 ± 11,83
	3 meses	63,00 ± 21,34*	54,90 ± 26,06	36,33 ± 10,05*
	6 meses	63,27 ± 22,97	55,20 ± 16,30	39,60 ± 10,74
VEF <sub>1</sub> /CVF	Basal	0,68 ± 0,13	0,67 ± 0,13	0,59 ± 0,08
	3 meses	0,72 ± 0,13*	0,66 ± 0,13	0,55 ± 0,07*
	6 meses	0,68 ± 0,13	0,65 ± 0,14	0,56 ± 0,08
FEF <sub>25-75</sub> %	Basal	37,30 ± 26,85	36,36 ± 32,09	18,25 ± 13,12
	3 meses	41,50 ± 30,98*	33,36 ± 28,08	13,11 ± 5,28*
	6 meses	43,36 ± 31,73	31,40 ± 13,65	18,40 ± 7,92

CVF%: capacidade vital forçada em percentual do previsto; VEF<sub>1</sub>%: volume expiratório forçado no primeiro segundo em percentual do previsto; FEF<sub>25-75</sub>%: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada em percentual do previsto; DP: desvio padrão; \*p < 0,05 entre os grupos.

Em relação a qualidade de vida não houve diferença no basal em nenhuma dos domínios do questionário entre os grupos, exceto pelo domínio papel social que foi estatisticamente significativo e maior no grupo NT em comparação ao grupo TP. Em relação ao grupo T e NT houve diferença significativa nos domínios físico em T3 e T6, papel social em T3 e T6, vitalidade em T3, emocional em T3, respiratório em T3, sendo todas essas variáveis maiores no grupo T. Ao comparar o grupo T e TP houve diferença no domínio papel social em T6 e peso em T3, sendo os valores maiores no grupo T. Houve diferença estatisticamente significativa e maiores no grupo TP em comparação com o NT nos domínios papel social em T3, emocional em T3 e respiratório em T3. Já o domínio papel social em T6 foi maior no grupo NT em comparação com o TP. Não houve diferença intragrupo no tempo em nenhum domínio do questionário de qualidade de vida no tempo, exceto para o domínio papel social. Houve piora no domínio papel social no grupo NT em comparação ao basal e T3 e o basal e T6. Também houve piora desse domínio no grupo TP em comparação T3 e T6 (Tabela 3).

**Tabela 3.** Comparação dos domínios de qualidade de vida entre os grupos e intergrupos durante o período de acompanhamento do estudo

Variável	Situação	Grupos		
		Treinou (T) Média ± DP	Treinou parcial (TP) Média ± DP	Não treinou (NT) Média ± DP
Domínios qualidade de vida				
Físico	Basal	75,00 ± 15,14	68,40 ± 20,29	57,05 ± 22,29
	3 meses	81,44 ± 13,61*	72,91 ± 26,64	53,99 ± 26,61*
	6 meses	81,06 ± 10,44 <sup>†</sup>	66,62 ± 18,77	58,67 ± 26,84 <sup>†</sup>
Papel social	Basal	91,66 ± 6,45	75,69 ± 17,93 <sup>  </sup>	84,61 ± 24,02 <sup>  </sup> #
	3 meses	95,45 ± 6,83*	79,16 ± 24,74 <sup>†</sup> #	51,92 ± 17,68* <sup>†</sup>
	6 meses	96,97 ± 4,20 <sup>††</sup> ¶	31,94 ± 24,74 <sup>  </sup> #	38,19 ± 10,21 <sup>††</sup> #
Vitalidade	Basal	71,21 ± 12,00	67,36 ± 16,84	63,46 ± 24,66
	3 meses	76,51 ± 15,73*	68,75 ± 16,78	58,39 ± 16,55*
	6 meses	71,97 ± 14,56	66,76 ± 12,36	73,07 ± 16,24
Emocional	Basal	78,18 ± 14,93	71,66 ± 14,25	68,20 ± 26,55
	3 meses	85,45 ± 14,24*	80,55 ± 13,53 <sup>†</sup>	61,90 ± 25,17* <sup>†</sup>
	6 meses	86,61 ± 10,52	80,31 ± 8,94	74,15 ± 15,35
Social	Basal	78,28 ± 9,11	66,20 ± 20,98	71,79 ± 17,34
	3 meses	74,74 ± 17,98	62,03 ± 17,59	64,81 ± 12,73
	6 meses	77,77 ± 9,30	66,66 ± 13,03	77,78 ± 6,80
Imagem corporal	Basal	77,77 ± 22,22	61,11 ± 27,42	63,24 ± 31,22
	3 meses	78,78 ± 26,04	65,74 ± 23,79	54,31 ± 27,47
	6 meses	77,77 ± 30,23	68,88 ± 21,37	66,66 ± 41,57
Nutrição	Basal	92,92 ± 13,40	87,03 ± 18,25	88,03 ± 18,95
	3 meses	95,96 ± 10,27	81,48 ± 25,43	87,65 ± 20,37
	6 meses	95,96 ± 13,27	88,88 ± 15,71	97,77 ± 4,97
Tratamento	Basal	65,65 ± 17,54	57,40 ± 27,15	65,81 ± 22,43
	3 meses	69,69 ± 19,93	50,92 ± 25,85	60,49 ± 14,81
	6 meses	70,70 ± 13,40	51,11 ± 30,02	57,77 ± 24,09
Saúde	Basal	63,63 ± 20,54	60,18 ± 26,99	62,39 ± 23,80
	3 meses	70,70 ± 20,04	53,70 ± 27,98	49,38 ± 22,30
	6 meses	67,67 ± 20,16	66,66 ± 22,22	55,55 ± 30,43
Peso	Basal	51,51 ± 43,11	25,00 ± 28,87	43,59 ± 45,92
	3 meses	69,69 ± 34,82*	30,55 ± 47,67*	48,14 ± 41,20
	6 meses	60,60 ± 32,72	33,33 ± 40,82	60,00 ± 43,46
Respiratório	Basal	69,19 ± 12,01	66,20 ± 9,90	60,25 ± 14,14
	3 meses	74,24 ± 7,15*	69,44 ± 16,82 <sup>†</sup>	54,93 ± 14,55* <sup>†</sup>
	6 meses	71,21 ± 9,88	71,11 ± 6,09	62,22 ± 18,59
Digestivo	Basal	84,84 ± 18,77	76,85 ± 21,43	92,30 ± 10,53
	3 meses	81,81 ± 14,29	84,25 ± 20,16	83,95 ± 17,67
	6 meses	75,75 ± 16,34	93,33 ± 14,91	82,22 ± 16,85

DP: desvio padrão; \*, <sup>†</sup>, <sup>††</sup>, <sup>¶</sup> p < 0,05 entre os grupos; <sup>||</sup>, <sup>#</sup> p < 0,05 intragrupos (situação).

A tabela 4 mostra a que não houve diferença entre os grupos em relação a variação das respostas hemodinâmicas, da SpO<sub>2</sub>, do Borg e da distância percorrida após a realização do

TMS no basal. Houve maior variação da pressão sistólica em T3 no grupo T em relação ao NT. Em relação a diferença intragrupo, houve maior pressão sistólica no tempo T6 em relação ao T3. Já no grupo TP houve diferença entre o Borg dispneia em T3 em comparação com T6. Em relação ao desfecho do TMS houve diferença estatisticamente significativa e maior na distância percorrida no grupo T em relação ao NT em T3 e T6.

**Tabela 4.** Comparação dos valores atingidos pelo TMS entre os grupos e intergrupos durante o período de acompanhamento do estudo

Variável	Situação	Grupos		
		Treinou (T) Média ± DP	Treinou parcial (TP) Média ± DP	Não treinou (NT) Média ± DP
TMS				
ΔPS	Basal	45,90 ± 9,25	36,66 ± 11,02	38,84 ± 4,91
	3 meses	45,90 ± 9,97*	41,66 ± 8,20	32,69 ± 15,37* <sup>  </sup>
	6 meses	40,00 ± 5,01	39,45 ± 8,37	45,76 ± 10,95 <sup>  </sup>
ΔPD	Basal	3,63 ± 1,57	9,16 ± 2,41	8,84 ± 1,02
	3 meses	7,72 ± 2,05	14,16 ± 4,34	5,34 ± 2,32
	6 meses	7,27 ± 2,35	10,81 ± 2,31	8,23 ± 1,01
ΔFrC	Basal	78,63 ± 13,31	72,41 ± 11,34	73,53 ± 10,41
	3 meses	87,72 ± 15,59	76,91 ± 14,68	75,09 ± 11,74
	6 meses	85,54 ± 9,31	74,36 ± 11,64	75,62 ± 16,89
ΔSpO <sub>2</sub>	Basal	-6,18 ± 4,39	-10,75 ± 10,85	-15,61 ± 9,79
	3 meses	-7,54 ± 6,80	-13,25 ± 13,52	-16,44 ± 14,11
	6 meses	-7,81 ± 6,28	-11,32 ± 9,25	-12,02 ± 5,86
ΔBORG	Basal	5,77 ± 1,98	6,33 ± 2,23	6,69 ± 1,80
	3 meses	4,90 ± 1,64	6,75 ± 1,74 <sup>  </sup>	6,21 ± 2,47
	6 meses	5,36 ± 2,42	4,58 ± 1,87 <sup>  </sup>	6,56 ± 2,77
ΔBORG MMII	Basal	4,81 ± 2,06	4,08 ± 1,98	2,92 ± 2,63
	3 meses	3,54 ± 2,88	4,83 ± 2,37	3,21 ± 3,18
	6 meses	4,54 ± 2,66	3,62 ± 3,78	4,72 ± 4,62
Distância (m)	Basal	929,09 ± 238,51	819,16 ± 268,00	676,92 ± 248,27
	3 meses	967,27 ± 266,84*	862,50 ± 336,67	627,83 ± 262,54*
	6 meses	959,09 ± 288,01 <sup>†</sup>	819,15 ± 255,58	620,72 ± 244,70 <sup>†</sup>

PS: pressão sistólica; PD: pressão diastólica; FrC: frequência cardíaca; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; DP: desvio padrão; Δ: variação da resposta (final menos inicial); \*<sup>†</sup>p < 0,05 entre os grupos; <sup>||</sup>p < 0,05 intragrupos (situação).

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que um programa domiciliar aeróbico de 6 meses de duração tem impacto positivo no grupo que adere ao treinamento proposto. Os principais resultados mostram que os indivíduos que fizeram o treinamento domiciliar apresentaram melhores resultado em relação a função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional em

comparação aos que não fizeram. Apesar desses benefícios a taxa de adesão ao programa proposto foi de apenas 30,55%.

A progressão da doença pulmonar é a principal causa de morbimortalidade em indivíduos com FC (25). Adultos com FC mesmo em estágio inicial de doença pulmonar podem ter quedas da função pulmonar superiores a 5% ano (26). O presente estudo mostrou o efeito protetor da adesão a prática regular de exercício físico sobre esse desfecho. Os resultados mostram que dentro dos grupos, houve aumento de 8% no valor da CVF% no decorrer do estudo no grupo T e de apenas 2,5% nos grupos NT e TP. Verificou-se também aumento de 7,2% no VEF<sub>1</sub>% no grupo T e de apenas 2,9% e 0,6% nos grupos NT e TP respectivamente. Além disso, houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis espirométricas após três meses de protocolo, sendo todas elas maiores no grupo T em comparação ao grupo NT. Esses achados corroboram com outros estudos que também encontram resultados positivos na CVF após um programa domiciliar de treinamento de 6 meses e 1 ano de duração (13,27). Os autores sugerem que essa melhora pode ter sido devido a melhora da musculatura respiratória induzida pelo treinamento físico (13). Apesar de não termos avaliados a musculatura respiratória, a melhora da CVF pode ser devido ao aumento do condicionamento físico global no grupo T

O aumento do VEF<sub>1</sub> encontrado no grupo T no presente estudo não foi visto em outros estudos (13,27). Sabe-se que taxa de declínio do VEF<sub>1</sub> é um preditor de mortalidade (25), o que ratifica a importância da prática de exercício físico nessa população. O aumento do VEF<sub>1</sub>% encontrado pode ser devido ao efeito provocado pelo exercício físico como adjunto as técnicas de higiene brônquica. O exercício físico aumenta a mobilização de secreção de todo o pulmão (regiões periféricas, intermediária e centrais) (28) e devido ao maior volume minuto e fluxo respiratório (29) facilita a higiene brônquica, a expectoração e mantém os pulmões mais limpos. Esse melhor fluxo nas regiões intermediária do pulmonar pode ser demonstrado nos achados do presente estudo pelo aumento importante que houve no FEF<sub>25-75</sub>% no grupo T

Neste estudo, se pode observar que o treinamento físico teve impacto positivo na qualidade de vida do grupo T. Esses achados estão de acordo com uma revisão sistemática que mostrou que o treinamento físico tem efeito benéfico na qualidade de vida de indivíduo com FC (30). Vale salientar que todos os grupos, no basal, os indivíduos tinham boa qualidade de vida, representado por um escore maior que 50, exceto no domínio peso. Mesmo assim, diferenças

apareceram a favor do grupo T no decorrer do estudo em vários domínios, tais como, físico, papel social, vitalidade, emocional e respiratório.

Ansiedade e depressão estão associados a piora da qualidade de vida, da função pulmonar e na redução da função físico (31), baseado nessa premissa a alta adesão ao programa de exercício domiciliar do grupo T, pode ser responsável pelo maior escore no domínio físico e pode reduzir os sintomas de ansiedade e depressão o que pode justificar o maior escore no domínio emocional e papel social. Além disso conforme demonstrado nos parágrafos anteriores houve melhora da função pulmonar nesse grupo, justificando o melhor escore no domínio respiratório em relação aos demais grupos. Vale salientar que questionários de qualidade de vida avaliam, a partir da perspectiva do paciente, a funcionalidade nas atividades cotidianas (32) e isso mostra os efeitos benéficos do exercício na vida dos adultos com FC.

A intolerância ao exercício é uma característica marcante na FC. A distância percorrida no TSM tem forte associação com o consumo máximo de oxigênio (21), que é um fator prognóstico independente (33). Além disso, o TMS, como exige um esforço maior, é mais sensível para detectar mudanças na capacidade funcional do que outros testes de campo (14). Em relação a capacidade funcional os resultados mostram que apesar de não ter tido diferença no basal, houve diferença estatisticamente significativa a favor do grupo T no T3 e T6 em comparação com o NT. No T observa-se uma tendência de aumento da distância percorrida, já no grupo TP de estabilidade e no grupo NT de diminuição. Outros estudos também acharam melhora em variáveis de tolerância ao exercício após um programa domiciliar (13,27). A análise das variáveis hemodinâmicas, SpO<sub>2</sub> e Borg foram semelhantes entre grupo, exceto pela PS, o que mostra que os indivíduos fizeram esforços parecidos durante o teste demonstrando que as mudanças na distância caminhada podem ter sido associada a adesão ao programa proposto. Chama a atenção que todos os grupos apresentaram dessaturação durante o esforço, sendo mais acentuada no grupo NT. Esse achado pode ser justificado pela pior função pulmonar encontrada nesse grupo.

Um ponto preocupante quando se estuda atividade física é justamente a adesão dos participantes ao que foi proposto (13). A monitorização da adesão ao tratamento permite inferir se a piora clínica do paciente foi devido a progressão da doença, pobre aderência as medidas terapêuticas ou a combinação de ambos (3). No presente estudo, dos 36 indivíduos, apenas 11 (30,55%) tiveram alta adesão ao programa, mesmo com o acompanhamento

telefônico para todos os indivíduos. Esse valor foi considerado mais baixo do que os encontrados em outros estudos (34,35). Parece que os indivíduos com FC evitam praticar exercícios mais extenuantes devido ao desconforto provocado pelo o aumento do trabalho respiratório. Além disso, os adultos mais jovens têm a crença que eles são incapazes de realizar atividades mais vigorosas, conforme eles aprenderam na infância (10). Os indivíduos mais assintomáticos têm a falsa impressão de que a doença não esta ativa, o que diminui a motivação para o tratamento. Diferentemente dos tratamentos sintomáticos, os tratamentos preventivos não têm aquela percepção imediata que esta funcionando (36). Os efeitos da pratica de exercício físico são a longo prazo o que pode justificar nossa baixa adesão. Porém, experimentar os benefícios da atividade física pode ser importante para o autocuidado e para a adoção de um estilo de vida mais saudável (5)

### **Limitações**

O presente estudo apresenta algumas limitações. A adesão aos exercícios eram auto relatados o que pode levar a uma superestimação ou subestimação. Porém, a avaliação da AF auto relatada pode ter um papel na pratica clínica, permitindo aos profissionais de saúde monitorarem e aconselharem uma vida mais ativa (37). Além disso, não foram feitas medidas diretas do consumo máximo de oxigênio. Por fim, não foram avaliadas as barreiras para a não adesão ao programa domiciliar proposto, porem essas limitações nos apontam alguns caminhos para trilhar dentro da pesquisa em FC.

### **CONCLUSÃO**

O presente estudo mostrou que um programa de exercício domiciliar de exercício aeróbico acompanhado a distância tem efeitos positivos sobre a função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de adultos com FC. Apesar desses benefícios, a taxa de adesão foi baixa, mesmo os indivíduos tendo a liberdade de escolher atividades que gostavam de realizar. Mais estudos são necessários para definir estratégia para o aumento da pratica de atividade física e mudança de estilo de vida nessa população.

### **REFERÊNCIAS**

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):3519–2531.
2. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020;65(2):233–51.

3. Calthorpe RJ, Smith S, Gathercole K, Smyth AR. Using digital technology for home monitoring, adherence and self-management in cystic fibrosis: A state-of-the-art review. *Thorax*. 2020;75(1):72–7.
4. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep [Internet]*. 1985;100(2):126–31.
5. Swisher AK, Hebestreit H, Mejia-Downs A, Lowman JD, Gruber W, Nippins M, et al. Exercise and Habitual Physical Activity for People With Cystic Fibrosis. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2015;26(4):85–98.
6. Cox NaS, Alison JeA, Button BrM, Wilson JHNW, Morton JuM, Holland ANNEE. Physical activity participation by adults with cystic fibrosis : An observational study. *Respirology*. 2016;21(3):511–8.
7. Ward N, Stiller K, Holland AE. Exercise as a therapeutic intervention for people with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(5):449–58.
8. Cox NS, Alison JA, Button BM, Wilson JW, Morton JM, Holland AE. Accumulating physical activity in at least 10-minute bouts predicts better lung function after 3-years in adults with cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018;4(2):00095–2017.
9. Shelley J, Boddy LM, Knowles ZR, Stewart CE, Dawson EA. Physical activity and associations with clinical outcome measures in adults with cystic fibrosis; a systematic review. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):590–601.
10. Burnett DM, Barry AN, Mermis JD. Physical activity level and perception of exercise in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2020;65(4):500–6.
11. Radtke T, Haile SR, Dressel H, Benden C. Recommended shielding against COVID-19 impacts physical activity levels in adults with cystic fibrosi. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):875–9.
12. Cox N, Alison J, Holland A. Interventions for promoting physical activity in people with cystic fibrosis ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12).
13. Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(3):578–83.
14. 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.
15. Hommerding PX, Baptista RR, Makarewicz GT, Schindel CS, Donadio MVF, Pinto LA, et al. Effects of an educational intervention of physical activity for children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respir Care [Internet]*. 2015;60(1):81–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140032>

16. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(2):151–6.
17. Borg GA V. Psychophysical bases of perceived exertion. Vol. 14, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982. p. 377–81.
18. Pereira CA. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):S 1-S 82.
19. 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.
20. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.
21. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54(5):437–9.
22. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, Repeatability, and Sensitivity of the Modified Shuttle Test in Adult Cystic Fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1666–71.
23. Cohen MA, de Oliveira Ribeiro MÂG, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Morcillo AM. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):184–92.
24. Dalcin P de TR, Rampon G, Pasin LR, Mesquita RG, Abrahão CL, Oliveira VZ. Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):663–70.
25. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(11):905–17.
26. Dasenbrook EC, Fink AK, Schechter MS, Sanders DB, Millar SJ, Pasta DJ, et al. Rapid lung function decline in adults with early-stage cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020;19(4):527–33.
27. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK. Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. *Thorax* [Internet]. 2004;59(12):1074–80.
28. Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuldin R, Verschuer J, Eberl S, Bye PTP, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *Eur Respir J*. 2019;53(4).
29. Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Daviskas E, Bye PTP. Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2011;139(4):870–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1158>
30. Radtke T, Sj N, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11).

31. Yohannes AM, Willgoss TG, Fatoye FA, Dodd M, Webb K. Relationship between anxiety, depression, and quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2012;57(4):550–6.
32. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2014;14(26):1–9.
33. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1785–8.
34. Santuzzi CH, Liberato FMG, Morau SAC, de Oliveira NFF, Nascimento LR. Adherence and barriers to general and respiratory exercises in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2646–52.
35. O’Donohoe R, Fullen BM. Adherence of subjects with cystic fibrosis to their home program: a systematic review. *Respir Care* [Internet]. 2014;59(11):1731–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233386>
36. Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: Strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1463–71.
37. Feiten T dos S, Flores J da S, Rovedder PME, Dalcin P de TR, Ziegler B. Physical activity and quality of life of children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Fisioter em Mov*. 2020;33:1–8.

#### 4. ARTIGO 3

**Título:** “SUBCLINICAL VASCULAR, HEMODYNAMIC AND ARTERIAL STIFFNESS CHANGES IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS”

**Autores:** Bruno Porto Pessoa, Marcelo Velloso, Érica Pereira Inácio, Claudineia Otoni, Marcelo Bicalho de Fuccio, Maria Glória Rodrigues-Machado

**Periódico:** este artigo foi submetido ao *Journal of Cystic Fibrosis*

## SUBCLINICAL VASCULAR, HEMODYNAMIC AND ARTERIAL STIFFNESS CHANGES IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Running title: **ARTERIAL STIFFNESS IN CYSTIC FIBROSIS**

Bruno Porto Pessoa <sup>a</sup>, Marcelo Velloso <sup>b</sup>, Érica Pereira Inácio <sup>c</sup>, Claudineia Otoni <sup>d</sup>, Marcelo Bicalho de Fuccio <sup>c</sup>, Maria Glória Rodrigues-Machado <sup>d,\*</sup>

Affiliations:

<sup>a</sup> Rehabilitation Sciences Program, Federal University of Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos 6627. Pampulha. CEP: 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil. E-mail address: [peessoabh2@yahoo.com.br](mailto:peessoabh2@yahoo.com.br)

<sup>b</sup> Department of Physicaltherapy, Federal University of Minas Gerais. Avenida Antônio Carlos 6627. Pampulha. CEP: 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil. E-mail address: [marcello.vel@gmail.com](mailto:marcello.vel@gmail.com)

<sup>c</sup> Adult Cystic Fibrosis Center, Júlia Kubitschek Hospital – FHEMIG. R. Dr. Cristiano Rezende, 2745 – Milionários. CEP: 30610-720, Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>d</sup> Faculty of Medical Sciences of Minas Gerais. Alameda Ezequiel Dias, 275- Centro. CEP: 30130-110. Belo Horizonte, MG, Brazil

\* Corresponding author: Faculdade de Ciências Médicas - Minas Gerais, Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Alameda Ezequiel Dias, 275- Centro. CEP: 30130-110. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail address: [maria.machado@cienciasmedicasmg.edu.br](mailto:maria.machado@cienciasmedicasmg.edu.br)

All authors have read and approved the article

Declarations of interest: none.

**Funding:** This work was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) Finance Code 001. This funding source had no involvement in the study.

## Abstract

**Background:** Cardiovascular diseases can be an emerging complication in cystic fibrosis (CF), as the median life expectancy has improved considerably. The objective of this study was to compare vascular, hemodynamic parameters and arterial stiffness in adult CF patients with healthy participants paired by sex and age.

**Methods:** Cross-sectional observational study. The evaluation of cardiovascular parameters was performed non-invasively using Mobil-O-Graph®.

**Results:** 36 individuals with CF and 35 controls were evaluated. The mean arterial pressure ( $96.71 \pm 10.98$  versus  $88.61 \pm 7.40$  mmHg,  $p = 0.0005$ ), cardiac output ( $4.86 \pm 0.57$  versus  $4.48 \pm 0.44$  L/min,  $p = 0.002$ ) and systolic volume ( $64.30 \pm 11.91$  versus  $49.02 \pm 9.31$  ml,  $p < 0.0001$ ) were significantly lower in the CF group. The heart rate was higher in the CF when compared to the control ( $77.18 \pm 10.47$  versus  $93.56 \pm 14.57$  bpm,  $p < 0.0001$ ). The augmentation index (AIx@75) was higher in the CF ( $29.94 \pm 9.37$  versus  $16.52 \pm 7.179$  %,  $p < 0.0001$ ). AIx@75 was useful in discriminating CF (Area under curve was 88.85% for men and 82.29% for women), with the cut-off value of 20.165% for men and 24.665% for women.

**Conclusion:** Individuals with CF presented lower blood pressures and changes in cardiac function with lower stroke volume and cardiac output. The AIx@75, an indirect index of arterial stiffness and direct index of left ventricular overload, is increased in this population. The subclinical findings suggest the need for earlier cardiovascular assessment in this population due to increased risks of cardiovascular disease

**Keywords:** Cystic fibrosis, Adult, Vascular stiffness, Cardiovascular diseases

## 1. INTRODUCTION

In the last decades, with the advent of new therapeutic modalities, life expectancy has improved considerably for the population with cystic fibrosis (CF). The number of adults with this disease has grown worldwide [1]. This demographic change from a classically child disease to a predominantly adult one brought new challenges to specialized CF centers, considering that new comorbidities with a possible negative impact on survival will become prevalent and need to be monitored [2,3].

Cardiovascular diseases (CVD) can be an emerging complication in CF [3]. In addition to older age, classic systemic changes caused by the disease, such as: inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, diabetes, and chronic hypoxemia, suggest a predisposition for the development of CVD [4]. Although most studies focus on right ventricular dysfunction [5], several changes in the left side of the heart have already been described in CF [6].

Arterial stiffness is a parameter that has been widely studied as a predictor of cardiovascular outcomes in several diseases. It is characterized by changes in the physical properties of the vessels, being considered a natural characteristic of aging, but which can have an earlier onset in cases of diseases [7]. Central pulse wave velocity (PWV) is the most used parameter in clinical practice to assess arterial stiffness. It represents the time taken by the pressure wave to travel through a given segment of the arterial tree [8]. In addition, several important information about the magnitude of the reflected wave and central blood pressure values can be obtained through the analysis of the aortic pressure wave [9]. The Augmentation Index (AIx) is an indirect marker of arterial stiffness and represents the percentage of central pulse pressure (cPP) increase due to the intensity of the reflected wave [10]. Both PWV and AIx are considered independent predictors for CVD [11]. Despite being scarce, previous studies have revealed these CF changes in both children and adults [12–14]. However, no studies simultaneously evaluating stiffness indexes with vascular and hemodynamic parameters were found.

Thus, it is plausible to affirm that the number of CF patients with CVD will increase in the coming years. The identification and early modification of risk factors is the best way to ensure quality of life and survival. Therefore, the objective of this study was to evaluate

vascular, hemodynamic parameters and arterial stiffness rates in adult CF patients using the oscillometric method to compare them with healthy participants. In addition, we evaluated if  $AIx@75$  would be useful in discriminating CF using a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

This was a cross-sectional observational study involving patients aged 18 years or older with a CF; diagnosis confirmed by genetic testing with two pathogenic mutations for the disease, no known history of heart disease, clinically stable (absence of new symptoms or decreased forced expiratory volume (FEV1) greater than 10% compared with previous spirometry), and in outpatient monitoring at the CF reference center of a public hospital in Belo Horizonte, Brazil. Excluded from the study were: diabetic patients, patients using systemic corticosteroids, and smokers. The CF group participants were compared with healthy participants, without known risk factors for CVD, and no history of lung disease, paired by age and sex. The study was approved by the ethics committee of the Federal University of Minas Gerais and written, informed consent was obtained from each participant.

### *2.1. Study design*

The participants were evaluated in a single step. Initially, demographic data including: sex, age, weight, height and body mass index (BMI), were collected. The CF group underwent spirometry and the following data were collected from the medical record: genetic mutations, usual medications, airway colonization, and sweat test value. After ten minutes of rest, vascular and hemodynamic parameters were measured and arterial stiffness indices were calculated in both groups.

#### *2.1.1. Evaluation of the pulmonary function*

CF participants underwent lung function assessment using a previously calibrated Koko spirometer (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, USA). All tests were performed according to the ATS/ERS standard [15]. Reference values for the Brazilian population were used to calculate the predicted values [16]. The variables evaluated were: forced vital capacity (FVC), FEV1, FEV1/FVC ratio and peak expiratory flow (PEF).

### 2.1.2. Evaluation of vascular and hemodynamic parameters and arterial stiffness

The non-invasive evaluation was performed using the Mobil-O-Graph® (Mobil-O-Graph, IEM, Stolberg, Germany) incorporated with the ARCSolver method (Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria), which can reconstruct the central or aortic pulse wave from brachial oscillometric pressure using a transfer function [17,18].

The arterial stiffness indexes evaluated were PWV and  $AIx@75$ , standardized to a heart rate of 75 bpm. PWV was determined using a mathematical model, considering several parameters in the wave of pulse and wave separation analysis. The  $AIx@75$  was evaluated from the wave of aortic pressure through augmentation pressure (pressure difference between the peak of the reflection wave (P2) and the peak of the incident wave (P1)), expressed as the percentage of cPP [ $AIx@75 = (P2-P1)/cPP \times 100$ ]. The peripheral systolic and diastolic blood pressure (pSBP and pDBP), pulse pressure (pPP) and mean (MAP) and central (cSBP, cDBP, cPP) blood pressures were also evaluated. The hemodynamic parameters assessed were: systolic volume (SV), cardiac output (CO), total vascular resistance (TVR), cardiac index (CI), and HR. All measurements were conducted in triplicate and the mean of the three acceptable measurements was considered for the final analysis [19].

### 2.2. Statistical analysis

Qualitative variables were presented as absolute and relative frequencies, and quantitative variables as mean  $\pm$  standard deviation. The quantitative variables were subjected to the Shapiro-Wilk normality test. The groups were compared using the Student's t or the Wilcoxon tests for independent samples. The Pearson or Spearman correlation tests were used to evaluate bivariate associations. The level of significance was  $p < 0.05$ .

ROC curves were built for men and women to evaluate the  $AIx@75$  capacity to discriminate CF patients, and the areas under the curve (AUC) were calculated with respective 95% confidence intervals (CI95%) and the Delong test to compare the curves. The analysis was developed in the free R software version 3.5.2 at a significance level of 5%.

The two-way ANOVA was used to obtain the power of convenience sample, which was calculated with the pwr2 package of the free R software version 3.5.2. The parameters used were sample size reported, significance of 5%, the standard deviations obtained in this study, and a minimum difference of ten between the  $AIx@75$  values of CF patients and controls (in

each of man and woman groups). The power of the sample calculated for these comparisons was 98%.

### 3. RESULTS

This study included 36 CF patients (24 men) and 35 healthy controls (23 men). The groups were similar regarding age and sex. However, the CF group showed weight, height, and BMI significantly lower than the control group (Table 1).

**Table 1:** Anthropometric data of the participants included in the sample

Characteristics	Control (n = 35)	CF (n = 36)	P-value
Sex (M:F)	23:12	24:12	
Age (years)	31.09 ± 11.69	31.31 ± 11.05	0.83
Height (m)	1.70 ± 0.08	1.65 ± 0.08	0.02
Weight (kg)	65.45 ± 10.11	57.58 ± 13.67	0.0003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.57 ± 2.53	20.93 ± 3.63	0.0039

Data presented as mean ± SD. M: Male. F: Female. BMI: Body mass index.

Patients in the CF group presented moderate obstructive ventilatory disorder. Three patients (8.33%) had FEV1 > 80% of the predicted level, eight (22.22%) between 80 and 60%, 13 (36.11%) between 60 and 40%, and 12 (33.33%) had FEV1 ≤ 40%. Genetic analysis showed that 19 (52.77%) participants had at least one allele for the F508del mutation and 35 (97.22%) had chronic airway colonization. All patients regularly used dornase alpha, 22 (61%) used inhaled antibiotic therapy, and 25 (69.44%) had pancreatic insufficiency and used enzymes. Of the 36 charts analyzed, 31 (86%) had information on the chloride sweat test, with a mean of 100.53 ± 18.82 mmol/L (Table 2).

**Table 2:** Characterization of the CF group

<b>Characteristic</b>	<b>CF (n = 36)</b>
<b>Spirometry</b>	
FVC (L)	2.76 ± 0.97
FVC% of predicted	66.33 ± 21.15
FEV1 (L)	1.77 ± 0.80
FEV1% of predicted	49.36 ± 20.85
FEV1/FVC	0.63 ± 0.11
PEF (L/min)	346.17 ± 110.94
<b>Mutation</b>	
Homozygous F508del	3 (8.34%)
Heterozygous F508del	16 (44.44%)
Others	17 (47.22%)
<b>Usual medications</b>	
Dornase alfa	36 (100%)
Inhaled antibiotic	22 (61.11%)
Pancreatic enzyme	25 (69.44%)
<b>Airway Colonization</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (41.66%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (27.78%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Staphylococcus aureus</i>	10 (27.78%)
Non-colonized	1 (2.78%)
<b>Sweat test (mEq/L)</b>	100.53 ± 18.82

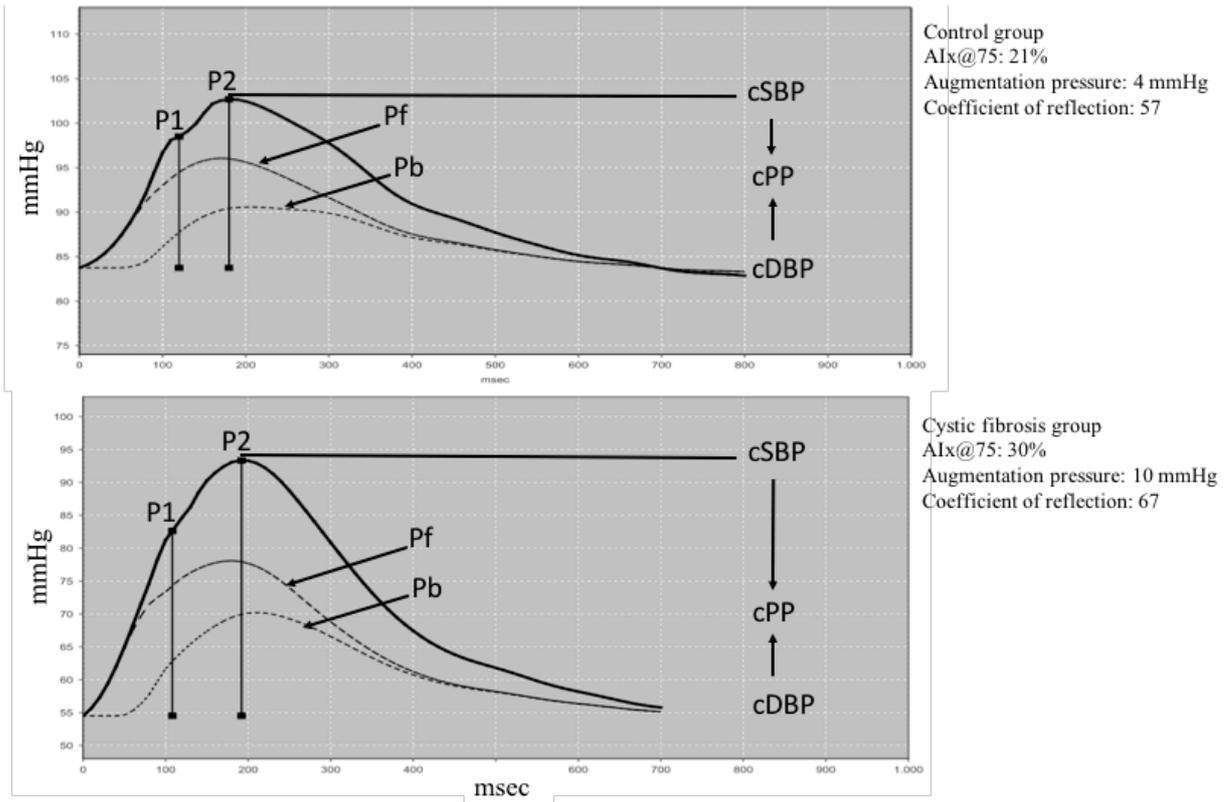
The data is presented in mean ± SD for the spirometry variables and in absolute and relative frequency for the sweat test and other parameters. FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in the first second; PEF: peak expiratory flow.

Table 3 shows the comparison between vascular and hemodynamic parameters and arterial stiffness indexes between groups. SBP and DBP values, both central and peripheral, MAP, CO and SV were significantly lower in the CF group compared to the control group. On the other hand, HR, AIx@75, the coefficient of reflection, and the augmentation pressure were significantly higher in the CF group. The other parameters were similar between the groups. Figure 1 shows the aortic pressure wave of a control group participant (top) and a CF group participant (bottom), measured using the Mobil-O-Graph®.

**Table 3:** Comparison of peripheral and central blood pressure values, hemodynamic variables, and arterial stiffness in CF and control group participants

<b>Variables</b>	<b>Control (n = 35)</b>	<b>CF (n = 36)</b>	<b>P-value</b>
<b>Peripheral blood pressure (mmHg)</b>			
Systolic blood pressure	119.10 ± 13.14	110.10 ± 7.58	0.0008
Diastolic blood pressure	77.58 ± 11.25	70.54 ± 9.09	0.0048
Mean blood pressure	96.71 ± 10.98	88.61 ± 7.40	0.0005
Pulse pressure	41.87 ± 10.86	39.60 ± 7.80	0.55
<b>Central blood pressure (mmHg)</b>			
Systolic blood pressure	108.9 ± 13.64	100.10 ± 8.51	0.0018
Diastolic blood pressure	79.39 ± 11.99	71.93 ± 8.78	0.0038
Pulse pressure	29.51 ± 7.91	28.19 ± 5.46	0.41
Pulse pressure amplification	1.41 ± 0.14	1.41 ± 0.13	0.86
<b>Hemodynamics Parameters</b>			
Systolic volume (ml)	64.30 ± 11.91	49.02 ± 9.31	< 0.0001
Cardiac output (L/min)	4.86 ± 0.57	4.48 ± 0.44	0.0025
Total vascular resistance (s*mmHg/ml)	1.19 ± 0.13	1.19 ± 0.10	0.95
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.77 ± 0.29	2.77 ± 0.28	0.89
Heart rate (bpm)	77.18 ± 10.47	93.56 ± 14.57	< 0.0001
<b>Arterial stiffness</b>			
Augmentation pressure (mmHg)	4.88 ± 2.38	5.90 ± 2.18	0.037
Coefficient of reflection	59.08 ± 6.81	62.89 ± 6.03	0.014
AIx@75 (%)	16.52 ± 7.19	29.94 ± 9.37	< 0.0001
PWV (m/s)	5.65 ± 1.60	5.21 ± 0.94	0.24

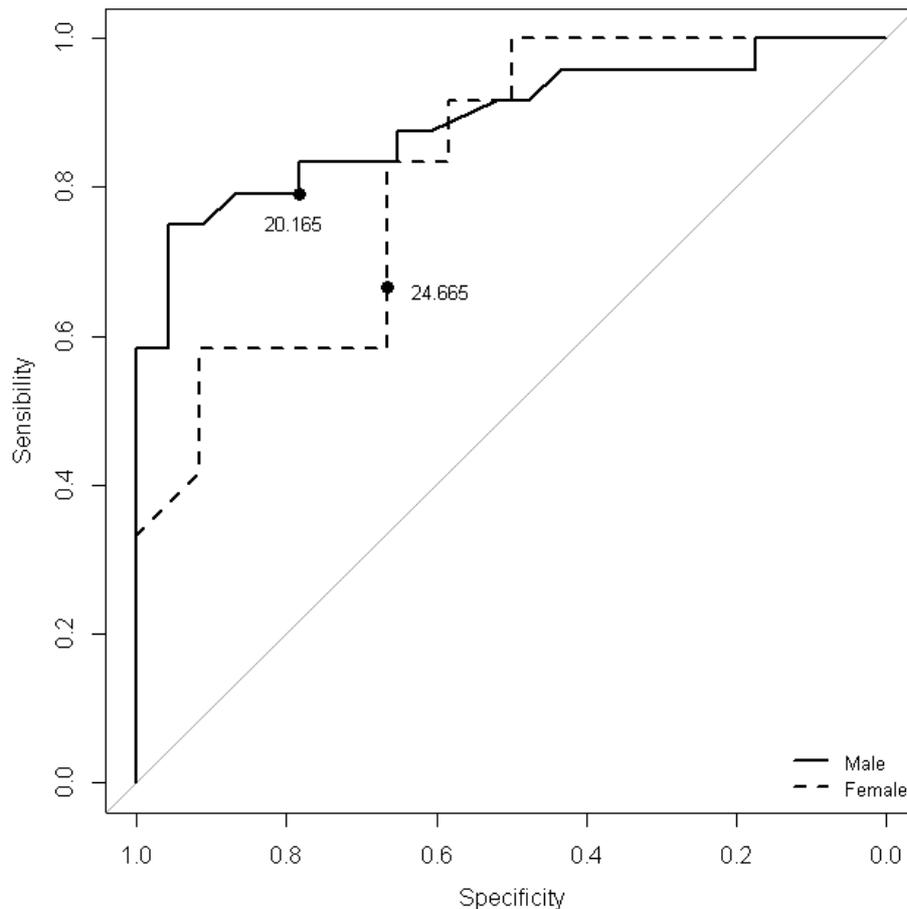
Data presented as mean and standard deviation. AIx@75: Corrected augmentation rate for a heart rate of 75 bpm; PWV: pulse wave velocity.



**Figure 1:** Aortic pulse wave of a control group participant (top) and a cystic fibrosis group participant (bottom). P1= First systolic peak. P2= Second systolic peak. Pf = Forward or ejection wave. Pb= Backward or reflexion wave. cSBP and cDBP=central systolic and diastolic blood pressure. cPP= central pulse pressure. The AIX@75, the augmentation pressure (P2-P1), and the coefficient of reflection (Pb/Pf) are higher in the patient with cystic fibrosis.  $AIX@75 = (P2 - P1) / cPP * 100$  correct for a heart rate of 75 bpm.

The bivariate associations showed that the AIX@75 was negatively associated with weight ( $r = -0.33$  and  $p = 0.045$ ), BMI ( $r = -0.38$  and  $p = 0.022$ ), FEV1% ( $r = -0.35$  and  $p = 0.037$ ), and PEF ( $r = -0.41$  and  $p = 0.012$ ).

This study assessed the AIX@75 to discriminate the presence of CF using the ROC curve analysis. The AIX@75 of 20.165% for men had a mean sensitivity and specificity of 78.26% and of 24.665% for women had a mean sensitivity and specificity of 66.67%. The AUC was 88.85% for men and 82.29% for women, showing good capacity to discriminate the presence of CF (Figure 2).



**Figure 2:** ROC curve for AIx@75 values for cystic fibrosis detection in men and women. AUC for men was 88.95% (CI95%: 79.37% - 98.53%) and for women 82.29% (CI95%: 65.52% - 99.06%). P-value 0.503 (Delong's test). The highlighted points represent the AIx@75 cutoff points to determine CF patients (obtained as the points that maximized sensitivity (S) and specificity (Sp) at the same time). At point 20.165, the mean between S and Sp was 78.26% for men and 66.67% for women at the point of 24.665

#### 4. DISCUSSION

To our knowledge, this was the first study that simultaneously evaluated vascular and hemodynamic parameters and arterial stiffness indexes in adult CF patients. The main results of this study show that stable CF adults present higher arterial stiffness evaluated by AIx@75 when compared with controls paired by sex and age, with a calculated power of 98%. Weight, BMI, FEV1% and PEF were negatively associated with AIx@75. In addition, AIx@75 discriminated CF patients with high sensitivity and specificity. These results suggest that CF patients have subclinical changes that can lead to the development of CVD. There were also lower rates of central and peripheral pressures, CO, and SV, and higher HR rate in the CF group compared to the control group.

AIx@75 is an indirect marker of arterial stiffness and represents the magnitude of the reflected wave [10]. Changes in the physical properties of the arteries (vascular aging) may be accelerated in chronic inflammatory diseases such as CF. In the present study, AIx@75 was higher in the CF group compared to controls. Similar results were previously published. Hull et al. (2009) reported higher AIx@75 levels in 50 adult CF patients compared to the control. The increased AIx@75 was independent of confounding factors such as: age, sex, height, and pMAP [14]. The arterial stiffness process seems to start in childhood. A recent study showed that arterial stiffness is also present in children even in the absence of risk factors such as hypercholesterolemia, hypertension, and obesity [13]. Although the cause of increased arterial stiffness is not well established in CF, increased AIx@75 is an important characteristic of the disease, since the ROC curve analysis demonstrated a good capacity to discriminate CF in both men and women.

The systemic inflammatory process of the disease can play an important role in increasing AIx@75 in CF [14,20]. A study with 27 CF children in infectious exacerbation showed a significantly decreased AIx@75 ( $44.25 \pm 13.02\%$  versus  $33.48 \pm 12.65\%$ ) after approximately 14 days of antibiotic therapy. In addition, this decreased AIx@75 remained for one month after treatment. According to the authors, the decreased AIx@75 was due to a decreased inflammatory process, which was assessed by C-reactive protein levels [21]. The present study did not directly measure inflammatory markers, but some clinical characteristics of the sample that are also markers of disease severity and related to the degree of systemic inflammation such as weight, BMI, FEV1 and PEF were negatively associated with AIx@75. These results suggest that preventing the recurrence of exacerbations may reduce the risk of cardiovascular complications in this population.

CFTR protein deficiency, which is expressed in endothelial cells and vascular smooth muscle, seems to play a direct role in arterial stiffness, increasing vascular tone [4] and, consequently, AIx. Adam et al. (2016) evaluated the effect of CFTR protein restoration on vascular smooth muscle function in CF adults, reporting a significantly decreased AIx@75 and PWV after 48 hours of using ivacaftor, a drug that acts enhancing CFTR protein functioning [22]. These authors also observed improved lung function, lower airway distensibility, and decreased hyperinflation. These direct effects on the airways, together with the systemic effects on the vasculature, suggest vasodilator effect mediated by CFTR protein restoration [22]. The patients in the present study have little CFTR activity, demonstrated by the high sweat test

value ( $100.53 \pm 18.82$  mmol/L) and the large number of patients with pancreatic insufficiency (69.44%), which may have increased AIX@75 in this population.

AIX@75 is a complex variable and its increase may be due to several mechanisms. It is known that this index is indirectly related to HR, and indirectly to PWV and magnitude of the reflected wave [10]. As recommended, in the present study the AIX values were adjusted to a HR of 75 bpm to prevent this variable from interfering with the results. PWV was similar in both groups, but the magnitude of the reflected wave was significantly greater in the CF group. The magnitude of the reflected wave is calculated by the ratio between the amplitude of the reflection wave and the ejection wave, known as the coefficient of reflection. Such findings suggest that the reflected wave was influenced more by the properties of the small arteries than by the elasticity of the aorta, since the coefficient of reflection represents the sum of the waves reflected in the bifurcations and in the resistance arteries [23].

AIX@75 is the most sensitive marker of arterial aging in younger populations, as is the case of the sample in this study. A study with 4,001 healthy people in different age groups showed that increases of 9% and 10% in AIX for young men and women, respectively, represent vascular aging equivalent to a decade [11]. In addition, a systematic review that gathered data from 5,648 people showed that a 10% increase in AIX increases the risk of cardiovascular events by 31.8% and mortality by 38.4% [24]. The results of the present study showed that the mean AIX@75 in the control group was 13.42% (in percentage terms; 81.23% higher) than the control group. These results suggest that the vascular age of our CF patients is well beyond the chronological age, and that they have an increased risk of cardiovascular events compared to healthy people in the same age group.

The results of the present study show that hypertension does not precede arterial stiffness, since central and peripheral blood pressure levels were significantly lower in the CF group compared to the control group. These findings corroborate the literature [25,26]. Blood pressure is determined by CO and peripheral vascular resistance. As the TVR was similar in both groups, the lower CO in the CF group can explain this finding. The mutation found in CF patients plays a protective role in the cardiovascular system regarding arterial hypertension, which can be explained by the high sodium excretion that occurs through sweat [25,26]. There may also be an attenuation of arterial tone in these patients in the face of sympathetic stimulation. A recent study on animals showed that the F508del expression

interferes with the mobilization of calcium in smooth muscle cells, decreasing blood pressure and aortic contractility without decreasing the volume of circulating blood. The authors demonstrated a significant decrease in the responsiveness of isolated aorta in mice stimulated with high doses of norepinephrine, explaining the decreased blood pressure in rats with delta F508del mutation compared to control [27]. A cohort of CF women presented lower SBP and DBP levels and a lower tendency for increased blood pressure with age in relation to the control group. In addition, an inverse relationship was observed between blood pressure and the CFTR functioning [26], which may justify the findings of the present study, given the low functioning CRTR in the assessed population, as mentioned earlier.

In the present study, HR was higher and SV and CO were lower in the CF group. Although the CO is lower in the CF group, it is plausible that there is no impairment in peripheral perfusion, since the CI was similar in both groups. There seems to be an increased HR to compensate for the decreased SV. According to the literature, when compared to the control, CF patients have extra 15 beats per minute [28]. A very similar result was observed in the present study. The CF group showed a mean of 17 bpm more than the control group. The cause of lower SV in CF patients is not yet well established. There seems to be a subclinical cardiac dysfunction in patients with CF considered more genetically severe [29]. In addition, the lower SV may be due to changes in contractile characteristics of the heart. A recent study showed that a reduced function of the right and left ventricles may be present in the childhood of clinically stable patients with CF, suggesting that these subclinical cardiovascular changes can generate cardiovascular disease in adulthood [12].

#### *4.1. Study strengths and limitations*

A strong point of this study is the sample. Although it is a sample by convenience in a single center, the hospital is a reference in CF and receives patients from all over the state. This study has several limitations. One of them was the impossibility to verify the association of AIX@75 with inflammatory markers, known as predictors of increased arterial stiffness in several health conditions. Some studies showed that treatment with anti-inflammatory stabilizes lung inflammation, prevents extrapulmonary complications, and reduces accelerated vascular aging [14]. In addition, the patients were not categorized into genetic classes due to the great mutation variability, making it impossible to check whether the CFTR protein is involved in hemodynamic and arterial stiffness changes in that population.

## 5. CONCLUSION

CF patients showed lower levels of central and peripheral vascular pressures, as well as SV and CO. The  $AIx@75$ , which is an indirect index of arterial stiffness and direct index of left ventricular overload, is increased in this population even in the presence of lower cSBP. The subclinical findings of this study suggest the need for earlier cardiovascular assessment in this population due to increased risks of cardiovascular disease.

## REFERENCES

- [1] Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
- [2] Elborn JS. Adult Care in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:857–68. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400289>.
- [3] Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Press Med* 2017;46:e125–38. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.011>.
- [4] Reverri EJ, Morrissey BM, Cross CE, Steinberg FM. Inflammation, oxidative stress, and cardiovascular disease risk factors in adults with cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* 2014;76:261–77. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.005>.
- [5] Giacchi V, Rotolo N, Amato B, Di Dio G, Betta P, La Rosa M, et al. Heart Involvement in Children and Adults with Cystic Fibrosis: Correlation with Pulmonary Indexes and Inflammation Markers. *Hear Lung Circ* 2012;24:1002–10. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.03.006>.
- [6] Sayyid ZN, Sellers ZM. Technological advances shed light on left ventricular cardiac disturbances in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:454–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.013>.
- [7] Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. vol. 66. 2015. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000033.Recommendations>.
- [8] Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1237–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>.
- [9] Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens* 2011;24:5–17. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.192>.
- [10] Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: A brief review. *Acta Pharmacol Sin*

- 2010;31:1267–76. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.123>.
- [11] McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity - The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1753–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037>.
- [12] Eising JB, van der Ent CK, Teske AJ, Vanderschuren MM, Uiterwaal CSPM, Meijboom FJ. Young patients with cystic fibrosis demonstrate subtle alterations of the cardiovascular system. *J Cyst Fibros* 2018;17:643–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.12.009>.
- [13] Kartal Öztürk G, Conkar S, Eşki A, Gülen F, Keskinoglu A, Demir E. Evaluation of increased arterial stiffness in pediatric patients with cystic fibrosis by augmentation index and pulse wave velocity analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020:1–7. <https://doi.org/10.1002/ppul.24688>.
- [14] Hull JH, Garrod R, Ho TB, Knight RK, Cockcroft JR, Shale DJ, et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;34:1322–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00044009>.
- [15] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- [16] Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33:397–406.
- [17] Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, Van Der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010;24:498–504.
- [18] Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011;58:825–32.
- [19] Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, Da Rosa A, Thijs L, Noboa O, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: A feasibility study. *Hypertens Res* 2012;35:980–7. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.78>.
- [20] Buehler T, Steinmann M, Singer F, Regamey N, Casaulta C, Schoeni MH, et al. Increased arterial stiffness in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39:1536–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00212511>.
- [21] Öztürk GK, Eşki A, ÇelİK FÇ. Prospective evaluation of vascular changes in acute respiratory infections in children with cystic fibrosis. *Turkish J Med Sci* 2020;50:1007–14. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-61>.
- [22] Adam RJ, Hisert KB, Dodd JD, Grogan B, Launspach JL, Barnes JK, et al. Acute administration of ivacaftor to people with cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation reveals smooth muscle abnormalities. *JCI Insight* 2016;1:1–12.

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.86183>.

- [23] London GM, Pannier B, Safar ME. Arterial stiffness gradient, systemic reflection coefficient, and pulsatile pressure wave transmission in essential hypertension. *Hypertension* 2019;74:1366–72.
- [24] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq024>.
- [25] Campuzano Martín SH, Díaz Martín JJ, Perillán Méndez C, Argüelles Luis J, Vijande Vázquez M, Málaga Guerrero S. Perfil ingestivo salino y presión arterial en la fibrosis quística. *An Pediatr* 2009;70:418–23. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.01.005>.
- [26] Super M, Irtiza-Ali A, Roberts SA, Schwarz M, Young M, Smith A, et al. Blood pressure and the cystic fibrosis gene: Evidence for lower pressure rises with age in female carriers. *Hypertension* 2004;44:878–83. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145901.81989.46>.
- [27] Peotta VA, Bhandary P, Ogu U, Volk KA, Roghair RD. Reduced blood pressure of CFTR-F508del carriers correlates with diminished arterial reactivity rather than circulating blood volume in mice. *PLoS One* 2014;9:1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096756>.
- [28] Szollosi I, King SJ, Wilson JW, Naughton MT. Tachycardia in adults with cystic fibrosis is associated with normal autonomic function. *Intern Med J* 2011;41:455–61. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02039.x>.
- [29] Pallin M, Keating D, Kaye DM, Kotsimbos T, Wilson JW. Subclinical Left Ventricular Dysfunction is Influenced by Genotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2018;12:1–5.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos que compõem essa tese, foram desenvolvidos de acordo com a proposta do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, que em sua fundamentação teórica, incorpora a estrutura conceitual do modelo biopsicossocial da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), tendo como foco o desempenho funcional humano, abordando os três níveis de comprometimento (estrutura e função do corpo, atividade e participação) propostos pelo referido modelo.

Doenças progressivas incuráveis como a FC, que acometem várias estruturas e funções do corpo e que provocam a morte prematuramente constituem um desafio tanto para os centros de referências quanto para os pesquisadores. É indiscutível que nas últimas décadas a FC se transformou de uma doença que acometia somente criança para uma doença predominantemente adulta graças aos avanços no tratamento. Porém, a maioria dos trabalhos científicos ainda são realizados em crianças e adolescentes. Vale ressaltar que o aumento da sobrevida deve ser acompanhado de boa funcionalidade para a realização das atividades cotidianas e participações sociais fatores essenciais para uma boa qualidade de vida. Os artigos escritos nessa tese trouxeram informações importantes sobre essas questões em adultos com FC.

O primeiro estudo, transversal, contribuiu ao avaliar a capacidade funcional pela primeira vez utilizando o TGLitre em adultos com FC. Os nossos resultados mostraram que o impacto da doença tem pouca influência na capacidade funcional para realização de multitarefas do cotidiano mesmo com os indivíduos tendo alterações significativas da função pulmonar. Porém, tem impacto na capacidade funcional de exercício que é considerado fator prognóstico. Indiscutivelmente, abordagens de tratamento especificamente para esse desfecho clínico precisam ser constantemente orientadas no atendimento dessa população.

O segundo estudo, buscou investigar o efeito de um programa domiciliar de exercício aeróbico de seis meses de duração em desfechos importantes da doença como função pulmonar, qualidade de vida e capacidade funcional de exercício. Poucas áreas do tratamento não medicamentoso têm tido tanta atenção nos últimos anos como o treinamento físico. A análise longitudinal, mostrou efeito positivo em todas as variáveis estudadas, em especial ao aumento dos parâmetros de função pulmonar durante o período de acompanhamento no

grupo que aderiu ao tratamento proposto. Esses resultados são importantes, já que mostram que mesmo em períodos de pandemia, com isolamento social e a FC sendo considerado fator de risco para a COVID -19 é possível realizar o tratamento a distância. Outro desfecho visto nesse trabalho e que precisa ser melhorado é a baixa adesão ao treinamento físico. Esse resultado chama a atenção para a necessidade do desenvolvimento de melhores estratégias para o empoderamento desses indivíduos no cuidado de sua saúde e na mudança do estilo de vida.

O terceiro estudo mostrou alterações precoces que ocorrem com os indivíduos com FC como a presença de rigidez arterial que é um preditor de doenças cardiovasculares. Esse resultado fornece elementos que permitem propor ações preventivas, terapêuticas na rotina de atendimento desses indivíduos para a evitar eventos futuros adversos à medida que a sobrevida aumenta.

Por fim, a presente tese trouxe várias informações úteis para o acompanhamento de indivíduos adultos com FC na prática clínica. Além disso, as experiências vivenciadas durante o período do doutorado tiveram grande importância na minha carreira acadêmica e profissional como fisioterapeuta do centro de referência em FC.

## REFERÊNCIAS

- ADAM, R. J. *et al.* Acute administration of ivacaftor to people with cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation reveals smooth muscle abnormalities. **JCI Insight**, v. 1, n. 4, p. 1–12, 2016.
- ADJI, A.; O’ROURKE, M. F.; NAMASIVAYAM, M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. **American Journal of Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 5–17, 2011.
- ALISON, J. A. *et al.* Evaluation of supported upper limb exercise capacity in patients with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 156, n. 5, p. 1541–1548, 1997.
- ALISON, J. A. *et al.* End-expiratory lung volume during arm and leg exercise in normal subjects and patients with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 158, p. 1450–1458, 1998.
- ALMAJED, A.; LANDS, L. C. **The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis** *Paediatric Respiratory Reviews* Elsevier Ltd, , 2012.
- ALMEIDA, A. C. *et al.* Pediatric Glittre ADL-test in cystic fibrosis: Physiological parameters and respiratory mechanics. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 3985, n. May, 2019.
- ANDERSEN, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. **American journal of diseases of children**, v. 56, n. 2, p. 344–399, 1938.
- ARIKAN, H. *et al.* A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. **Research in developmental disabilities**, v. 45–46, p. 147–156, 2015.
- ATHANAZIO, R. A. *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.
- BELL, S. C. *et al.* The future of cystic fibrosis care: a global perspective. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 65–124, 2020.
- BELL, S. C.; MORRIS, N. R. Exercise testing in patients with cystic fibrosis: Why and which? **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 9, n. 5, p. 299–301, 2010.
- BERGERON, C.; CANTIN, A. M. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 6, p. 715–726, 2019.
- BORG, G. A. V. **Psychophysical bases of perceived exertion**. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1982.
- BOUTOU, A. K. *et al.* Longitudinal changes in exercise capacity among adult cystic fibrosis patients. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 88, n. 5, p. 420–423, 2020.
- BRADLEY, J. *et al.* Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. **Thorax**, v. 54, n. 5, p. 437–439, 1999.

- BRADLEY, J. *et al.* Reliability, Repeatability, and Sensitivity of the Modified Shuttle Test in Adult Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 117, n. 6, p. 1666–1671, 2000.
- BRADLEY, J. M. *et al.* Cardiorespiratory measurements during field tests in CF: Use of an ambulatory monitoring system. **Pediatric Pulmonology**, v. 46, n. 3, p. 253–260, 2011.
- BREUER, O. *et al.* Predicting disease progression in cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 12, n. 11, p. 905–917, 2018.
- BREWINGTON, J.; CLANCY, J. P. **Diagnostic Testing in Cystic Fibrosis. Clinics in Chest Medicine**, 2016.
- BUEHLER, T. *et al.* Increased arterial stiffness in children with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 39, n. 6, p. 1536–1537, 2012.
- BUI, K. L. *et al.* Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, Part 1: Clinical relevance and links to the international classification of functioning, disability, and health. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 5, p. 778–784, 2017.
- BURKER, E. J. *et al.* Quality of life in patients awaiting lung transplant: Cystic fibrosis versus other end-stage lung diseases. **Pediatric Pulmonology**, v. 30, n. 6, p. 453–460, 2000.
- BURNETT, D. M.; BARRY, A. N.; MERMIS, J. D. Physical activity level and perception of exercise in cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 65, n. 4, p. 500–506, 2020.
- BUSTAMANTE-MARIN, X. M.; OSTROWSKI, L. E. Cilia and Mucociliary Clearance. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 9, n. 4, p. 1–17, 2017.
- 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.
- CALTHORPE, R. J. *et al.* Using digital technology for home monitoring, adherence and self-management in cystic fibrosis: A state-of-the-art review. **Thorax**, v. 75, n. 1, p. 72–77, 2020.
- CAMPUZANO MARTÍN, S. H. *et al.* Perfil ingestivo salino y presión arterial en la fibrosis quística. **Anales de Pediatría**, v. 70, n. 5, p. 418–423, 2009.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports (Washington, D.C. : 1974)**, v. 100, n. 2, p. 126–31, 1985.
- CAUSER, A. J. *et al.* The implications of dysglycaemia on aerobic exercise and ventilatory function in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 3, p. 427–433, 2020.  
CFTR2. **CFTR2 variant list history**.
- CHIRINOS, J. A. *et al.* Large-Artery Stiffness in Health and Disease JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 9, p. 1237–1263, 2019.
- COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis:

Strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 11, p. 1463–1471, 2011.

COHEN, M. A. *et al.* Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 2, p. 184–192, 2011.

CORDEIRO, S. M. *et al.* Experiência de adultos com fibrose cística: um olhar da fenomenologia social. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 6, p. 3064–3072, 2018.

COX, N.; ALISON, J.; HOLLAND, A. Interventions for promoting physical activity in people with cystic fibrosis ( Review ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2013a.

COX, N. S. *et al.* Accumulating physical activity in at least 10-minute bouts predicts better lung function after 3-years in adults with cystic fibrosis. **ERJ Open Research**, v. 4, n. 2, p. 00095–02017, 2018.

COX, N. S.; ALISON, J. A.; HOLLAND, A. E. Interventions for promoting physical activity in people with cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2013b.

COX, N. S.; HOLLAND, A. E. Current perspectives of physical activity in cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 13, n. 1, p. 13–22, 2019.

COX, NA. S. *et al.* Physical activity participation by adults with cystic fibrosis: An observational study. **Respirology**, v. 21, n. 3, p. 511–518, 2016.

CROSSLEY, J. R.; ELLIOTT, R. B.; SMITH, P. A. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. **The Lancet**, v. 1, n. 8114, p. 472–474, 1979.

CSANÁDY, L.; VERGANI, P.; GADSBY, D. C. Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 1, p. 707–738, 2019.

DALCIN, P. DE T. R. *et al.* Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 6, p. 663–670, 2007.

DASENBROOK, E. C. *et al.* Rapid lung function decline in adults with early-stage cystic fibrosis lung disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 4, p. 527–533, 2020.

DERICHS, N. Targeting a genetic defect: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. **European Respiratory Review**, v. 22, n. 127, p. 58–65, 2013.

DOELEMAN, W. R. *et al.* Relationship between lung function and Modified Shuttle Test performance in adult patients with cystic fibrosis: A cross-sectional, retrospective study. **Physiotherapy**, v. 102, n. 2, p. 184–188, 2016.

DOMINGOS, M. T. *et al.* Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. 590–595, 2015.

DOS REIS, C. M. *et al.* Functional capacity measurement: Reference equations for the Glittre activities of daily living test. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 370–377, 2018.

DWYER, T. J. *et al.* Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 139, n. 4, p. 870–877, 2011.

DWYER, T. J. *et al.* Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. **The European respiratory journal**, v. 53, n. 4, 2019.

EISING, J. B. *et al.* Young patients with cystic fibrosis demonstrate subtle alterations of the cardiovascular system. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 17, n. 5, p. 643–649, 2018.

ELBORN, J. S. Cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2519–2531, 2016.

ELBORN, J. S. Adult Care in Cystic Fibrosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 6, p. 857–868, 2019.

ERICKSON, M. L. *et al.* Skeletal muscle oxidative capacity in patients with cystic fibrosis. **Exp Physiol**, v. 100, n. 5, p. 545–552, 2015.

ESTABROOKS, S.; BRODSKY, J. L. Regulation of CFTR biogenesis by the proteostatic network and pharmacological modulators. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 452, p. 1–25, 2020.

FANEN, P.; WOHLHUTER-HADDAD, A.; HINZPETER, A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 52, p. 94–102, 2014.

FARRELL, P. M. *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. **Journal of Pediatrics**, v. 181, p. S4–S15, 2017.

FEITEN, T. DOS S. *et al.* Physical activity and quality of life of children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional study. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, p. 1–8, 2020.

FERNANDES-ANDRADE, A. A. *et al.* Evaluation of the Glittre-ADL test as an instrument for classifying functional capacity of individuals with cardiovascular diseases. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 5, p. 321–328, 2017.

FERNANDEZ-DEL-VALLE, M.; DONADIO, M. V. F.; PÉREZ-RUIZ, M. Physical exercise as a tool to minimize the consequences of the Covid-19 quarantine: An overview for cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 11, p. 2877–2882, 2020.

FERNANDEZ FERNANDEZ, E. *et al.* CFTR dysfunction in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 12, n. 6, p. 483–492, 2018.

FIGUEIREDO, P. H. S. *et al.* The Glittre activities of daily living as a potential test for functional evaluation of patients on hemodialysis: a validation study. **Disability and**

**Rehabilitation**, v. 1, p. 1–8, 2020.

FOSTER, K. *et al.* Relationship between exercise capacity and glucose tolerance in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 53, n. 2, p. 154–161, 2018.

GARVEY, C. *et al.* Severe exercise-induced hypoxemia. **Respiratory Care**, v. 57, n. 7, p. 1154–1160, 2012.

GIACCHI, V. *et al.* Heart Involvement in Children and Adults with Cystic Fibrosis: Correlation with Pulmonary Indexes and Inflammation Markers. **Heart Lung and Circulation**, v. 24, n. 10, p. 1002–1010, 2012.

GRUET, M. *et al.* The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength. **Respiratory Care**, v. 61, n. 12, p. 1620–1628, 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**, v. 16, n. 5, p. 538–552, 2017.

GRUNOW, J. E. *et al.* Energy expenditure in cystic fibrosis during activities of daily living. **Journal of Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 243–246, 1993.

HEBESTREIT, H. *et al.* Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 3, p. 578–583, 2010.

HEBESTREIT, H. *et al.* Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 26, p. 1–9, 2014.

HEBESTREIT, H. *et al.* Statement on exercise testing in cystic fibrosis. **Respiration**, v. 90, n. 4, p. 332–351, 2015.

HEBESTREIT, H. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, n. 8, p. 987–995, 2019.

HENA, R. *et al.* Cardiorespiratory Responses to Glittre ADL Test in Bronchiectasis: A Cross-Sectional Study. **Canadian Respiratory Journal**, v. 2018, p. 0–7, 2018.

HOLLAND, A. E. *et al.* Desaturation during the 3-minute step test predicts impaired 12-month outcomes in adult patients with cystic fibrosis. **Respiratory care**, v. 56, n. 8, p. 1137–1142, 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. 81–7, 2015.

HULL, J. H. *et al.* Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 6, p. 1322–1328, 2009.

KARAPANAGIOTIS, S. *et al.* Ventilatory limitation and dynamic hyperinflation during exercise testing in Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 52, n. 1, p. 29–33, 2017.

KARTAL ÖZTÜRK, G. *et al.* Evaluation of increased arterial stiffness in pediatric patients with cystic fibrosis by augmentation index and pulse wave velocity analysis. **Pediatric Pulmonology**, n. October 2019, p. 1–7, 2020.

LABOMBARDA, F. *et al.* Heart involvement in cystic fibrosis : A specific cystic fibrosis-related myocardial changes ? **Respiratory Medicine**, v. 118, p. 31–38, 2016.

LAVENEZIANA, P.; PAOLO, M. DI; PALANGE, P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. **Eur Respir Rev**, v. 30, p. 1–9, 2021.

LIU, F. *et al.* Molecular Structure of the Human CFTR Ion Channel. **Cell**, v. 169, n. 1, p. 85–95.e8, 2017.

LONDON, G. M.; PANNIER, B.; SAFAR, M. E. Arterial stiffness gradient, systemic reflection coefficient, and pulsatile pressure wave transmission in essential hypertension. **Hypertension**, v. 74, n. 6, p. 1366–1372, 2019.

LOPES-PACHECO, M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1–29, 2020.

LUBAMBA, B. *et al.* Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 15, p. 1132–1144, 2012.

LUZARDO, L. *et al.* 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: A feasibility study. **Hypertension Research**, v. 35, n. 10, p. 980–987, 2012.

MARCOTTE, J. E. *et al.* Effects of nutritional status on exercise performance in advanced cystic fibrosis. **Chest**, v. 90, n. 3, p. 375–379, 1986.

MCCARRIER, K. P. *et al.* The Cystic Fibrosis Impact Questionnaire: qualitative development and cognitive evaluation of a new patient-reported outcome instrument to assess the life impacts of cystic fibrosis. **Journal of Patient-Reported Outcomes**, v. 4, n. 1, 2020.

MCENIERY, C. M. *et al.* Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity - The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 9, p. 1753–1760, 2005.

MCKONE, E. F. *et al.* Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 3, p. 1012–1018, 2005.

MILLER, M. R. *et al.* Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319–338, 2005.

MONTEMEZZO, D. *et al.* Comparação das respostas fisiológicas do incremental shuttle walk test e do Glittre-ADL test: instrumentos complementares para avaliação da capacidade

funcional. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 27, n. 1, p. 57–63, 2020.

MOORCROFT, A. J. *et al.* Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. **Thorax**, v. 59, n. 12, p. 1074–80, 2004.

MOORCROFT, A. J. *et al.* Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 25, n. 6, p. 1050–1056, 2005.

MOORCROFT, A. J.; DODD, M. E.; WEBB, A. K. Long-term change in exercise capacity, body mass, and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. **Chest**, v. 111, n. 2, p. 338–343, 1997.

MORRISON, C. B.; MARKOVETZ, M. R.; EHRE, C. Mucus, mucins, and cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 54, n. S3, p. S84–S96, 2019.

MYERS, L. B. An exploratory study investigating factors associated with adherence to chest physiotherapy and exercise in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, n. 6, p. 425–427, 2009.

NAGEL, G. *et al.* The protein kinase A-regulated cardiac Cl<sup>-</sup> channel resembles the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Nature**, v. 360, p. 81–84, 1992.

NAVARRO, S. Historical compilation of cystic fibrosis. **Gastroenterol Hepatol**, v. 39, n. 1, p. 36–42, 2016.

NIXON, P. A. *et al.* The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. **The New England journal of medicine**, v. 327, n. 25, p. 1785–1788, 1992.

O'DONOHUE, R.; FULLEN, B. M. Adherence of subjects with cystic fibrosis to their home program: a systematic review. **Respiratory care**, v. 59, n. 11, p. 1731–46, 2014.

OZIPEK, M. *et al.* Deviations of body functions and structure, activity limitations, and participation restrictions of the International Classification of Functioning, Disability, and Health model in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 5, p. 1207–1216, 2020.

ÖZTÜRK, G. K.; EŞKİ, A.; ÇELİK, F. Ç. Prospective evaluation of vascular changes in acute respiratory infections in children with cystic fibrosis. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, p. 1007–1014, 2020.

PALLIN, M. *et al.* Subclinical Left Ventricular Dysfunction is Influenced by Genotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis. **Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine**, v. 12, p. 1–5, 2018.

PEOTTA, V. A. *et al.* Reduced blood pressure of CFTR-F508del carriers correlates with diminished arterial reactivity rather than circulating blood volume in mice. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–7, 2014.

PEREIRA, C. A. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. supl 3, p. S 1-S 82, 2002.

- PEREIRA, C. A. DE C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397–406, 2007.
- PÉREZ, M. *et al.* Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 49, n. 7, p. 641–649, 2014.
- PORTNEY, L.; WATKINS, M. **Foundations of Clinical Research - Applications to Practice**. [s.l: s.n.].
- PROBST, V. S. *et al.* Reference values for the incremental shuttle walking test. **Respiratory Medicine**, v. 106, n. 2, p. 243–248, 2012.
- PUNTER, R. M. G. *et al.* Desaturations during 6-minute walk test and predicting nocturnal desaturations in adult subjects with cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 64, n. 1, p. 48–54, 2019.
- RADTKE, T. *et al.* Physical exercise training for cystic fibrosis ( Review ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2017.
- RADTKE, T. *et al.* Recommended shielding against COVID-19 impacts physical activity levels in adults with cystic fibrosi. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 6, p. 875–879, 2020.
- RASKIN, S. *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 1, p. 15–22, 2008.
- REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA. Relatório Anual. 2017.
- REVERRI, E. J. *et al.* Inflammation, Oxidative Stress, and Cardio-vascular Disease Risk Factors in Adults with Cystic. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 76, p. 261–277, 2014.
- RODRIGUES-MIGUELEZ, P. *et al.* CrossTalk opposing view: Skeletal muscle oxidative capacity is not altered in cystic fibrosis patients. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 5, p. 1427–1428, 2017.
- RONAN, N. J.; ELBORN, J. S.; PLANT, B. J. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. **Presse Medicale**, v. 46, p. e125–e138, 2017.
- 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.
- ROZOV, T. *et al.* Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 2, p. 151–156, 2006.
- RUF, K.; HEBESTREIT, H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, n. 2, p. 83–90, 2009.
- SAGLAM, M. *et al.* Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic

fibrosis. **Pediatrics International**, v. 58, n. 9, p. 887–893, 2016.

SAINT-CRIQ, V.; GRAY, M. A. Role of CFTR in epithelial physiology. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 1, p. 93–115, 2017.

SANDERS, D. B.; FINK, A. K. Background and Epidemiology. **Pediatric Clinics of North America**, v. 63, n. 4, p. 567–584, 2016.

SANTOS, G. P. C. *et al.* Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 3, p. 240–244, 2005.

SANTUZZI, C. H. *et al.* Adherence and barriers to general and respiratory exercises in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, p. 2646–2652, 2020.

SAWICKI, G. S.; SELLERS, D. E.; ROBINSON, W. M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, n. 2, p. 91–96, 2009.

SAYNOR, Z. L. *et al.* Oxygen transport and utilisation during exercise in cystic fibrosis: Contributors to exercise intolerance. **Experimental Physiology**, v. 105, n. 12, p. 1979–1983, 2020.

SAYYID, Z. N.; SELLERS, Z. M. Technological advances shed light on left ventricular cardiac disturbances in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 4, p. 454–464, 2017.

SCHNEIDERMAN-WALKER, J. *et al.* A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 136, n. 3, p. 304–310, 2000.

SELLERS, Z. M. *et al.* Left ventricular and aortic dysfunction in cystic fibrosis mice. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 5, p. 517–524, 2013.

SELVADURAI, H. C. *et al.* Muscle Function and Resting Energy Expenditure in Female Athletes with Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, n. 12, p. 1476–1480, 2003.

SHEI, R.-J. *et al.* Exercise Physiology Across the Lifespan in Cystic Fibrosis. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. November, p. 1–11, 2019.

SHELLEY, J. *et al.* Physical activity and associations with clinical outcome measures in adults with cystic fibrosis; a systematic review. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 5, p. 590–601, 2019.

SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. H. Arterial stiffness: A brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 31, n. 10, p. 1267–1276, 2010.

SKUMLIEN, S. *et al.* A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 2, p. 316–323, 2006.

SPOONHOWER, K. A.; DAVIS, P. B. Epidemiology of Cystic Fibrosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 37, n. 1, p. 1–8, 2016.

STEVENS, D. *et al.* Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 6, p. 655–661, 2013.

SUPER, M. *et al.* Blood pressure and the cystic fibrosis gene: Evidence for lower pressure rises with age in female carriers. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 878–883, 2004.

SWISHER, A. K. *et al.* Exercise and Habitual Physical Activity for People With Cystic Fibrosis. **Cardiopulmonary Physical Therapy Journal**, v. 26, n. 4, p. 85–98, 2015.

SZOLLOSI, I. *et al.* Tachycardia in adults with cystic fibrosis is associated with normal autonomic function. **Internal Medicine Journal**, v. 41, n. 6, p. 455–461, 2011.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–156, 2001.

TEKERLEK, H. *et al.* Exercise Capacity and Activities of Daily Living are Related in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Archivos de Bronconeumología**, v. 56, n. 4, p. 208–213, 2020.

TORVANGER, O. *et al.* Cardiorespiratory fitness on a treadmill in an adult cystic fibrosis population. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 6, n. 1, 2020.

TOWNSEND, R. R. *et al.* Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Hypertension**, v. 66, n. 3, p. 698–722, 2015.

TUCKER, M. A. *et al.* Exercise testing in patients with cystic fibrosis—importance of ventilatory parameters. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 1, p. 227–234, 2019.

TURCIOS, N. L. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. **Respiratory care**, v. 65, n. 2, p. 233–251, 2020.

TURCK, D. *et al.* ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 557–577, 2016.

URQUHART, D. S.; MONTGOMERY, H.; JAFFÉ, A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 11, p. 1138–1143, 2005.

URQUHART, D. S.; SAYNOR, Z. L. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 27, p. 28–32, 2018.

VALLIER, J. M. *et al.* Physiological responses of the modified shuttle test in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 36, n. 4, p. 288–292, 2016.

VAN DE WEERT-VAN LEEUWEN, P. B. et al. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. **Respiratory research**, v. 14, n. 32, p. 1–10, 2013.

VANKEERBERGHEN, A.; CUPPENS, H.; CASSIMAN, J. J. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: An intriguing protein with pleiotropic functions. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 1, n. 1, p. 13–29, 2002.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318–1327, 2010.

VOGIATZIS, I.; ZAKYNTHINOS, S. Factors limiting exercise tolerance in chronic lung diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 3, p. 1779–1817, 2012.

WARD, N.; STILLER, K.; HOLLAND, A. E. Exercise as a therapeutic intervention for people with cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 13, n. 5, p. 449–458, 2019.

WASSTHEURER, S. *et al.* A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with a common tonometric method. **Journal of Human Hypertension**, v. 24, n. 8, p. 498–504, 2010.

WEBER, T. *et al.* Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. **Hypertension**, v. 58, n. 5, p. 825–832, 2011.

WELLS, G. D. *et al.* Skeletal muscle metabolism in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. **Pediatr Res**, v. 69, n. 1, p. 40–45, 2011.

WHEATLEY, C. M.; WILKINS, B. W.; SNYDER, E. M. Exercise is medicine in cystic fibrosis. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 39, n. 3, p. 155–160, 2011.

WHITE, D.; STILLER, K.; HAENSEL, N. Adherence of adult cystic fibrosis patients with airway clearance and exercise regimens. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 6, n. 3, p. 163–170, 2007.

WHO. **WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour**. Geneva: World Health Organization, 2020.

WILLIAMS, C. A. *et al.* Cystic fibrosis and physiological responses to exercise. **Expert review of respiratory medicine**, v. 8, n. 6, p. 751–62, 2014.

YOHANNES, A. M. *et al.* Relationship between anxiety, depression, and quality of life in adult patients with cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 57, n. 4, p. 550–556, 2012.

## ANEXOS

## ANEXO 1 - Artigo publicado no período do doutorado

J Bras Pneumol. 2020;46(1):e20180267  
<http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180267>

ARTIGO ORIGINAL



## Valores normativos para o teste *Unsupported Upper Limb Exercise* para adultos saudáveis no Brasil

Vanessa Pereira Lima<sup>1,2</sup>, Marcelo Velloso<sup>3,4</sup>, Bruno Porto Pessoa<sup>3,4</sup>,  
 Fabiana Damasceno Almeida<sup>3,4</sup>, Giane Amorim Ribeiro-Samora<sup>3,4</sup>,  
 Tania Janaudis-Ferreira<sup>5,6</sup>

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM – Diamantina (MG) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM – Diamantina (MG) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, QC, Canada.
6. Respiratory Epidemiology and Clinical Research Unit, Research Institute of McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada.

## RESUMO

**Objetivo:** Estabelecer valores normativos para o teste *Unsupported Upper Limb Exercise* (UULEX), que mede o pico de exercício de membros superiores, em adultos saudáveis no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo indivíduos com idade  $\geq 30$  anos considerados saudáveis após serem submetidos a questionários e espirometria. Os indivíduos realizaram dois testes UULEX com intervalo de 30 min entre eles. A variável de desfecho foi o tempo máximo de realização do teste em min. **Resultados:** Foram incluídos 100 indivíduos com idade entre 30 e 80 anos. As médias de tempo de realização do teste foram de  $11,99 \pm 1,90$  min e  $12,89 \pm 2,15$  min em homens e mulheres, respectivamente ( $p = 0,03$ ). Houve uma correlação estatisticamente significante entre o tempo de execução do UULEX e idade ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ), sexo ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,004$ ), índice de massa corpórea (IMC;  $r = -0,20$ ;  $p = 0,05$ ) e altura ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,005$ ). A análise de regressão linear mostrou que as variáveis idade ( $p < 0,001$ ), IMC ( $p = 0,003$ ) e sexo ( $p = 0,019$ ) são preditoras do UULEX, explicando 30% da variabilidade total no tempo de realização do teste. A média do tempo de realização do UULEX foi 6% menor nas mulheres que nos homens. **Conclusões:** O presente estudo foi capaz de fornecer valores normativos para o teste UULEX em adultos saudáveis no Brasil. Esses valores foram influenciados pela idade, sexo e IMC.

**Descritores:** Valores de referência; Teste de exercício; Extremidade superior.

**Recebido:** 29 agosto 2018.

**Aprovado:** 1 abril 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Avaliação e Pesquisa do Desempenho Cardiorrespiratório – LabCARE – Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A disfunção muscular periférica é uma das manifestações extratorácicas mais comuns na DPOC e tem sido associada a um pior prognóstico.<sup>(1)</sup> Estudos mostram que a redução da massa e da força muscular é um preditor de mortalidade<sup>(2,3)</sup> e um marcador para o risco de exacerbação nesses pacientes.<sup>(4)</sup> A causa da disfunção é multifatorial, sendo a inatividade física, desnutrição, exacerbações e uso de corticoides os principais fatores.<sup>(5)</sup> Apesar de os músculos dos membros inferiores serem mais acometidos do que os dos membros superiores (MMSS),<sup>(5,6)</sup> pacientes com DPOC têm grande dificuldade na execução das atividades de vida diária que envolvem os braços, principalmente aquelas realizadas sem sustentação. Durante essas atividades há um aumento do consumo de oxigênio e da utilização de grande parte da reserva ventilatória.<sup>(7)</sup> Ocorre, ainda, assincronia toracoabdominal, diminuição da capacidade inspiratória<sup>(6,8)</sup> e aumento dos níveis de

ácido láctico, piorando a sensação de dispneia.<sup>(9)</sup> Com isso, esses indivíduos realizam as atividades que envolvem os MMSS em intensidade menor que seus pares saudáveis.<sup>(10)</sup>

O treinamento da musculatura dos MMSS deve integrar os programas de reabilitação pulmonar.<sup>(11)</sup> Estudos mostram melhora da capacidade de exercício,<sup>(12,13)</sup> da sensação de dispneia<sup>(14)</sup> e da função dos MMSS<sup>(13)</sup> após um programa de treinamento físico específico. Um teste simples e barato que tem sido utilizado em ensaios clínicos e programas de reabilitação para avaliar a capacidade de exercício dos MMSS é o *Unsupported Upper Limb Exercise* (UULEX).<sup>(15)</sup> O UULEX caracteriza-se por ser um teste incremental, padronizado, limitado por sintoma, que avalia o pico de capacidade de exercício dos MMSS sem apoio.<sup>(15)</sup> Os movimentos efetuados durante o teste refletem as atividades realizadas pelos MMSS nas tarefas do dia a dia, o que o torna de grande aplicação clínica. Esse teste é válido e confiável para pacientes com DPOC.<sup>(15,16)</sup>

## Endereço para correspondência:

Vanessa Pereira Lima. Campus JK, Rodovia MGT 367, km 583, 5000, Alto da Jacuba, CEP 39100-000, Diamantina, MG, Brasil.

Tel.: 55 38 3532-8994. E-mail: [vanessa.lima@ufvjm.edu.br](mailto:vanessa.lima@ufvjm.edu.br)

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).



© 2020 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ISSN 1806-3713 1/6



foi incentivado a continuar o exercício pelo tempo máximo possível até a exaustão. Não era permitido parar durante o teste; caso isso acontecesse, o teste era finalizado. Os critérios para a interrupção do teste foram os seguintes: solicitar a interrupção, não realizar o arco de movimento completo ou não conseguir acompanhar o ritmo do metrônomo. A duração máxima do teste foi de 15 min; caso o voluntário atingisse 15 min de teste, esse era finalizado. Esse tempo foi escolhido porque a média de duração do teste foi de 14,21 min em um estudo anterior com indivíduos saudáveis.<sup>(22)</sup> A variável de desfecho foi o tempo máximo de realização do teste em minutos, ou seja, quanto maior o tempo de realização do teste, melhor é o resultado.

#### Perfil de Atividade Humana

O instrumento Perfil de Atividade Humana (PAH) foi adaptado culturalmente para uso no Brasil.<sup>(23)</sup> Ele é utilizado para avaliar o nível de atividade física tanto em indivíduos saudáveis, quanto naqueles com alguma condição de saúde. Consiste em 94 itens dispostos de maneira crescente, partindo das atividades com baixo custo energético para atividades com alto custo. Para cada item existem três respostas possíveis: "ainda faço", "parei de fazer" ou "nunca fiz". A partir das respostas dadas, extrai-se o Escore Máximo de Atividade (EMA), que corresponde ao total de respostas "ainda faço". Em seguida, calcula-se o Escore Ajustado de Atividade (EAA), no qual se subtrai do EMA o total do número de respostas "parei de fazer". De acordo com o EAA, os indivíduos foram classificados como inativos (EAA < 53 pontos), moderadamente ativos (53 ≤ EAA ≤ 74) ou ativos (EAA > 74).<sup>(23)</sup>

#### Índice de massa corpórea

O Índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela fórmula peso do indivíduo (kg)/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). O peso foi aferido utilizando-se uma balança antropométrica (Filizola, São Paulo, Brasil). Para a medição da estatura foi utilizado o estadiômetro da própria balança. Para essa, os indivíduos foram posicionados com os braços estendidos ao longo do corpo, descalços, com os pés em paralelo e os tornozelos unidos. A cabeça foi posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano que o orifício externo do ouvido. A partir dos resultados, os indivíduos foram classificados de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Obesidade.<sup>(24)</sup>

#### Função pulmonar

A função pulmonar foi realizada utilizando-se um espirômetro Koko (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA). As medidas espirométricas foram realizadas por um técnico qualificado e seguiram as normas da *American Thoracic Society*.<sup>(25)</sup> A CVF e o VEF<sub>1</sub> foram obtidos da curva fluxo-volume e expressos em valor absoluto (em litros) e em porcentagem do valor previsto. A relação entre o VEF<sub>1</sub> e a CVF também foi registrada. Os valores de referência são os descritos para a população brasileira.<sup>(26)</sup>

#### Procedimentos

Os indivíduos foram avaliados em um único dia. Após a assinatura do consentimento informado, foi feita a coleta dos dados demográficos que incluía sexo, idade e medidas antropométricas. Em seguida, aplicou-se o questionário PAH. Posteriormente, foi realizada a espirometria para garantir que os participantes não tivessem doença pulmonar. Após 10 min de descanso, a sessão de teste foi iniciada. Dois testes UULEX foram feitos, com intervalo de 30 min entre eles.

#### Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculada a partir das recomendações de Ceriotti et al.<sup>(27)</sup>

Os dados são apresentados como médias e desvios-padrão. A distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar as associações bivariadas. A partir da análise de correlação, foram selecionadas as variáveis que seriam incluídas no modelo de regressão linear múltipla. O critério de inclusão foi baseado no valor de  $p < 0,05$  e, para sua exclusão,  $p > 0,10$ . A regressão linear múltipla foi construída usando o modelo *stepwise*. O modelo final foi determinado a partir do coeficiente de determinação ajustado ( $r^2$ ) e pela significância estatística. A existência de multicolinearidade foi analisada pelos fatores de inflação da variância ( $> 0,2$ ) e tolerância ( $< 5,0$ ), bem como a análise de distribuição dos resíduos, por meio de *QQ-plot*. Para a obtenção do limite inferior de normalidade (LIN), foi proposta a utilização da seguinte fórmula:

LIN = valor previsto pela equação de regressão linear – (1,64 × erro-padrão da estimativa)

O nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

#### RESULTADOS

Foram incluídos 100 indivíduos no estudo, sendo 52 do sexo masculino. A média de idade foi de 55,87 ± 14,67 anos e a do IMC foi de 26,59 ± 3,75 kg/m<sup>2</sup>. Todos os indivíduos apresentaram função pulmonar normal. Os valores espirométricos expressos em porcentagem do valor previsto foram as seguintes: CVF = 95,12 ± 12,74%; VEF<sub>1</sub> = 94,38 ± 13,51%; e relação VEF<sub>1</sub>/CVF = 96,69 ± 8,30%. O PAH classificou 70% dos indivíduos como ativos. A Tabela 1 mostra as características antropométricas e demográficas dos indivíduos de acordo com o sexo e a faixa etária.

As médias do tempo de execução do teste UULEX para o sexo feminino e masculino foram de 11,99 ± 1,90 min e 12,89 ± 2,15 min, respectivamente ( $p = 0,03$ ). Os valores médios do UULEX nas mulheres foram 6% mais baixos que nos homens. Houve uma correlação estatisticamente significativa do tempo de execução do



UULEX com a idade ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ), sexo ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,004$ ), IMC ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,05$ ) e altura ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,005$ ), mas não houve essa correlação com o peso ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,41$ ) e nível de atividade ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,22$ ). A partir das correlações encontradas foi realizada a análise de regressão linear que mostrou que as variáveis idade ( $p < 0,001$ ), IMC ( $p = 0,003$ ) e sexo ( $p = 0,019$ ) são preditoras do resultado do teste UULEX, explicando 30% da variabilidade total no tempo de realização do teste ( $r^2 = 0,30$ ;  $p < 0,005$ ).

UULEX (tempo em min) =  $1.079,96 + (43,531 \times [0 \text{ mulher; } 1 \text{ homem}]) - (2,96 \times \text{idade}) - (7,45 \times \text{IMC})$

Na Tabela 2 são apresentados os valores médios, mínimos e máximos do tempo (min) alcançados pela amostra na realização do teste UULEX por sexo.

### DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a estabelecer valores de referência para o teste UULEX em indivíduos no Brasil com idade acima de 30 anos.

Os resultados do estudo demonstram uma relação negativa com a idade. Os indivíduos mais jovens apresentaram melhores resultados no teste. Lima et al.,<sup>(28)</sup> em um estudo com 104 indivíduos saudáveis e idade acima de 30 anos, apresentaram valores de referência para outro teste que avalia a *endurance* de MMSS e relataram que a idade foi o único determinante para um melhor desempenho. Outro estudo avaliou a

capacidade funcional dos MMSS em adultos e idosos e demonstrou uma associação negativa entre a idade e o desempenho no teste.<sup>(29)</sup> Sabe-se que com o envelhecimento há um declínio das funções corporais, sendo a perda de massa e de força muscular a mais importante.<sup>(9)</sup> Essa queda inicia-se aproximadamente aos 30 anos e estima-se que há perdas de 0,1-0,5% na massa muscular anualmente.<sup>(30)</sup> Esses fatores podem explicar os resultados encontrados no presente estudo.

Outra variável que demonstrou uma relação negativa com o tempo do teste foi o IMC. Estudos prévios de valores de referência para outros testes que avaliam a capacidade funcional já reportavam essa associação.<sup>(31,32)</sup> Porém, um estudo que avaliou a função dos MMSS pelo *six-minute pegboard and ring test*, cujo objetivo é mover o maior número de argolas em 6 min, não encontrou correlação com o IMC.<sup>(33)</sup> Esses achados divergem dos encontrados no presente estudo; porém, devemos levar em consideração que a amostra estudada por eles era mais jovem (média de idade de  $23,41 \pm 3,58$  anos e  $23,27 \pm 3,0$  anos em homens e mulheres, respectivamente) e possuía menor IMC ( $25,09 \pm 3,91$  kg/m<sup>2</sup> e  $22,26 \pm 2,36$  kg/m<sup>2</sup> em homens e mulheres, respectivamente), o que pode ter interferido nos resultados. No presente estudo, a média de idade na amostra geral foi de  $55,87 \pm 14,67$  anos, e a média do IMC foi de  $26,59 \pm 3,75$  kg/m<sup>2</sup>, classificada como sobrepeso.<sup>(24)</sup> Com o envelhecimento ocorre um aumento do tecido adiposo nas fibras

**Tabela 1.** Características antropométricas e demográficas dos 100 indivíduos de acordo com o sexo e faixa etária.<sup>a</sup>

Sexo	n	Idade, anos	Altura, m	Peso, kg	IMC, kg/m <sup>2</sup>	EAA
<b>Faixa etária, anos</b>						
<b>Mulheres</b>						
31-40	8	33,00 ± 2,64	1,69 ± 0,08	69,62 ± 6,74	24,51 ± 3,46	90,00 ± 3,43
41-50	10	46,70 ± 2,62	1,63 ± 0,10	67,99 ± 11,09	25,39 ± 4,05	84,40 ± 8,27
51-60	9	54,67 ± 3,24	1,57 ± 0,44	66,00 ± 7,49	26,64 ± 3,08	75,11 ± 8,62
61-70	10	66,70 ± 2,26	1,55 ± 0,03	67,13 ± 10,21	27,69 ± 4,15	72,00 ± 10,70
71-80	11	76,00 ± 2,36	1,53 ± 0,07	69,23 ± 10,70	29,27 ± 3,65	73,73 ± 8,74
<b>Homens</b>						
31-40	11	35,73 ± 2,61	1,82 ± 0,09	87,69 ± 11,18	26,44 ± 2,45	88,73 ± 6,73
41-50	11	46,18 ± 2,72	1,72 ± 0,05	81,30 ± 4,86	27,46 ± 1,87	89,91 ± 4,34
51-60	11	56,45 ± 3,26	1,71 ± 0,07	76,11 ± 10,90	26,03 ± 3,43	83,82 ± 9,33
61-70	9	65,00 ± 3,50	1,71 ± 0,08	75,07 ± 23,25	25,20 ± 6,20	78,78 ± 14,06
71-80	10	75,30 ± 2,16	1,71 ± 0,06	78,22 ± 14,53	26,40 ± 3,50	78,20 ± 8,23

IMC: índice de massa corpórea; e EAA: escore ajustado de atividade. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp.

**Tabela 2.** Valores médios, mínimos e máximos do tempo (em minutos) de realização do teste *Unsupported Upper Limb Exercise* por sexo, assim como o limite inferior de normalidade obtido a partir do modelo de regressão.

Faixa etária, anos	Mulheres (n = 48)		Homens (n = 52)	
	Tempo, min	LIN <sup>a</sup>	Tempo, min	LIN <sup>a</sup>
31-40	13,99 (12,20-15,00)	11,51	14,24 (13,19-15,00)	11,75
41-50	13,40 (12,15-15,00)	10,92	14,10 (10,32-15,00)	11,62
51-60	12,50 (9,48-15,00)	10,01	13,26 (9,00-15,00)	10,78
61-70	11,72 (9,36-13,20)	9,23	13,05 (9,00-15,00)	10,56
71-80	11,66 (9,01-13,51)	9,18	12,47 (8,17-15,00)	9,98

LIN: limite inferior de normalidade. EPE: erro-padrão da estimativa = 91,04. <sup>a</sup>LIN = média do tempo de realização - (1,64 × EPE). Tempo de realização do UULEX (min) =  $1.079,96 + (43,531 \times [0 \text{ mulher; } 1 \text{ homem}]) - (2,96 \times \text{idade}) - (7,45 \times \text{índice de massa corpórea})$ .  $r^2 = 0,30$ .



musculares e acúmulo de gordura subcutânea, que é um preditor negativo da qualidade muscular, além de ocorrerem distúrbios no metabolismo muscular, com a diminuição da capacidade oxidativa e da densidade capilar em indivíduos obesos, o que justifica um pior desempenho no teste com o aumento do IMC.<sup>(34)</sup>

O sexo feminino teve um desempenho pior quando comparado ao do masculino nas diferentes faixas etárias. O desempenho dos homens foi, em média, 6% melhor. O teste UULEX exige destreza manual, coordenação motora e força durante sua realização. De acordo com a literatura, a destreza e a coordenação motora não se associam com o sexo,<sup>(28)</sup> o que indica que a força possa ser a responsável pelas diferenças obtidas no presente estudo. Os homens têm maior massa muscular e menor percentual de gordura e, conseqüentemente, possuem maior força. Além disso, possuem produção de energia aeróbica e anaeróbica mais eficiente.<sup>(35)</sup>

As limitações do nosso estudo relacionam-se ao fato de não termos conseguido uma amostra de indivíduos acima de 80 anos, devido principalmente ao grande número de comorbidades presentes nessa faixa etária

que se enquadravam nos critérios de exclusão. Isso pode acarretar uma limitação da validade externa para essa faixa etária. Além disso, o baixo valor de  $r^2$  e também o fato de não ter sido testada a equação em uma amostra independente são limitações do estudo. No entanto, não é incomum encontrar valores de  $r^2$  baixos na literatura que aborda valores de referência.<sup>(32,36,37)</sup> Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo envolvendo uma grande amostra da população brasileira que buscou definir os valores normativos do teste UULEX.

Concluindo, o presente estudo foi capaz de fornecer valores normativos para o teste UULEX em uma amostra de indivíduos saudáveis no Brasil. Os valores normativos foram influenciados pela idade, sexo e IMC. Esses valores permitirão a identificação de comprometimentos no pico de capacidade de exercício dos MMSS em pessoas com diferentes limitações funcionais de MMSS. Essas informações serão úteis tanto para o uso na prática clínica, mensurando os resultados dos programas de reabilitação pulmonar, quanto para o desenvolvimento de pesquisas clínicas na área.

## REFERÊNCIAS

1. Cini EM, Ambrosino N. Impaired arm activity in COPD: a questionnaire goal for rehabilitation. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1551-3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002414>
2. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, Leblanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):809-13. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107031>
3. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(2):115-20. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062026>
4. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, Mendoza T, Alvarez M, Sánchez-Cayado N, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med*. 2010;104(12):1896-902. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.001>
5. Barreiro E, Gea J. Respiratory and limb muscle dysfunction in COPD. *COPD*. 2015;12(4):413-26. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.974737>
6. Miranda EF, Malaguti C, Corso SD. Peripheral muscle dysfunction in COPD: lower limbs versus upper limbs. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):380-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000300016>
7. Velloso M, Stella SG, Cendon S, Silva AC, Jardim JR. Metabolic and ventilatory parameters of four activities of daily living accomplished with arms in COPD patients. *Chest*. 2003;123(4):1047-53. <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1047>
8. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT. Arm positioning alters lung volumes in subjects with COPD and healthy subjects. *Aust J Physiother*. 2003;49(2):133-7. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60129-X](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60129-X)
9. de Souza GF, Castro AA, Velloso M, Silva CR, Jardim JR. Lactic acid levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease accomplishing unsupported arm exercises. *Chron Respir Dis*. 2010;7(2):75-82. <https://doi.org/10.1177/1479972310361833>
10. Meijer K, Annegarn J, Lima Passos V, Savelberg HH, Schols AM, Wouters EF, et al. Characteristics of daily arm activities in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1631-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00082513>
11. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
12. Janaudis-Ferreira T, Hill K, Goldstein R, Wadell K, Brooks D. Arm exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(5):277-83. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181b4c8d0>
13. Janaudis-Ferreira T, Hill K, Goldstein RS, Robles-Ribeiro P, Beauchamp MK, Dolmage TE, et al. Resistance arm training in patients with COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2011;139(1):151-8. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1292>
14. McKeough ZJ, Velloso M, Lima VP, Alison JA. Upper limb exercise training for COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD011434. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011434.pub2>
15. Takahashi T, Jenkins SC, Strauss GR, Watson CP, Lake FR. A new unsupported upper limb exercise test for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003;23(6):430-7. <https://doi.org/10.1097/00008483-200311000-00007>
16. Janaudis-Ferreira T, Beauchamp MK, Goldstein RS, Brooks D. How should we measure arm exercise capacity in patients with COPD? A systematic review. *Chest*. 2012;141(1):111-120. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0475>
17. Lima VP, Velloso M, Almeida FD, Carmona B, Ribeiro-Samora GA, Janaudis-Ferreira T. Test-retest reliability of the unsupported upper-limb exercise test (UULEX) and 6-min peg board ring test (6PBRT) in healthy adult individuals. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(10):806-812. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1425786>
18. Baltzer H, Novak CB, McCabe SJ. A scoping review of disabilities of the arm, shoulder, and hand scores for hand and wrist conditions. *J Hand Surg Am*. 2014;39(12):2472-80. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.07.050>
19. Baker K, Barrett L, Playford ED, Aspden T, Riaz A, Hobart J. Measuring arm function early after stroke: is the DASH good enough? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):604-10. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310557>
20. Pasqualetti G, Gori G, Blandizzi C, Del Tacca M. Healthy volunteers and early phases of clinical experimentation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):647-53. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0827-0>
21. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status [Article in Portuguese]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1994000100001>
22. Oliveira A, Cruz J, Jácome C, Marques A. The Unsupported Upper Limb Exercise Test in People Without Disabilities: Assessing the Within-Day Test-Retest Reliability and the Effects of Age and



- Gender. *Physiother Can.* 2018;70(1):11-21. <https://doi.org/10.3138/ptc.2016-42>
23. Souza AC, Magalhães Lde C, Teixeira-Salmela LF. Cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties in the Brazilian version of the Human Activity Profile. *Cad Saude Publica.* 2006;22(12):2623-36. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001200012>
  24. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). *Diretrizes brasileiras de obesidade.* 4th ed. São Paulo: ABESO; 2016.
  25. 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
  26. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
  27. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 1):8-17. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008170>
  28. Lima VP, Almeida FD, Janaudis-Ferreira T, Carmona B, Ribeiro-Samora G, Velloso M. Reference values for the six-minute pegboard and ring test in healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(3):190-194. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000388>
  29. Michaelsen SM, Ovando AC, Natalio MA, Mazo GZ, Rodrigues LC. Upper extremity evaluation test through TEMPA: Reference values, age, gender, dominance effect and relation to dexterity [Article in Portuguese]. *Motricidade.* 2011;7(2):47-55. [https://doi.org/10.6063/motricidade.7\(2\).110](https://doi.org/10.6063/motricidade.7(2).110)
  30. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, et al. Sarcopenia: Assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging.* 2018;13:913-927. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149232>
  31. Dourado VZ, Guerra RL, Tanni SE, Antunes LC, Godoy I. Reference values for the incremental shuttle walk test in healthy subjects: from the walk distance to physiological responses. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):190-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000200010>
  32. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J Phys Ther.* 2013;17(6):556-63. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
  33. Ohara DG, Melo CS, Reis IM, Jamami M. Functional capacity assessment of upper limbs in healthy young adult subjects. *Fisio Ter.* 2017;30(1):159-67. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5918.030.001.ao17> <https://doi.org/10.1590/1980-5918.030.001.ao17>
  34. Peterson M, Liu D, Gordish-Dressman H, Hubal MJ, Pistilli E, Angelopoulos T. Adiposity attenuates muscle quality and the adaptive response to resistance exercise in non-obese, healthy adults. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(8):1095-103. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.257>
  35. Sandbakk Ø, Solli GS, Holmberg HC. Sex Differences in World Record Performance: The Influence of Sport Discipline and Competition Duration. *Int J Sports Physiol Perform.* 2018;13(1):2-8. <https://doi.org/10.1123/ijpp.2017-0196>
  36. Pessoa IM, Houri Neto M, Montemezzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(5):410-8. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0044>
  37. Miyamoto K. The 6-min walk test. *Respir Circ.* 2014;62(7):697-703.

## ANEXO 2 - Comprovação de aprovação do estudo no Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Eficácia de um programa individualizado de exercício aeróbico não supervisionado na capacidade funcional de adultos com Fibrose Cística.

**Pesquisador:** Marcelo Velloso

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 88462518.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** Escola de Educação Física da Universidade Federal de Minas Gerais

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.282.533

**Apresentação do Projeto:**

Projeto de pesquisa experimental, que tem como objetivo avaliar se um programa domiciliar não supervisionado de exercício aeróbico melhora a capacidade funcional de indivíduos com Fibrose Cística. De acordo com o pesquisadores, a intolerância ao exercício é uma característica marcante nos indivíduos com fibrose cística (FC). Apesar disso, indivíduos com FC respondem bem ao treinamento físico, com melhora importantes indicadores prognósticos, como a função pulmonar e o pico de consumo de oxigênio. Por esses motivos, a prática de atividade física deve ser vista como um componente essencial no manejo da FC.

Os autores da pesquisa apresentam a seguinte Justificativa para a emenda proposta no Estudo:

“Essa emenda consiste na inclusão da avaliação de parâmetros vasculares (rigidez arterial) de maneira NÃO INVASIVA, através de um instrumento chamado Mobil-O-Graph® – the Pulse Wave Analysis Monitor (Mobil-O-Graph, IEM, Germany). Ele funciona de maneira semelhante à aferição da pressão arterial onde é colocado um manguito no braço do voluntário. O instrumento foi adquirido recentemente e por isso está sendo incorporado somente agora nesse projeto de pesquisa. Os resultados podem ser extremamente uteis para o conhecimento das alterações vasculares que ocorrem em indivíduos com fibrose cística. Todas as alterações feitas no projeto e no TCLE estão destacadas nos textos anexados”.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.282.533

**Metodologia Proposta:**

A amostra será composta por 60 indivíduos atendidos no programa de FC adulto do Hospital Júlia Kubitschek localizado na cidade de Belo Horizonte, MG e será realizado em parceria com o Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório (LABCARE) do Departamento de Fisioterapia da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. O estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e, após aprovação será colocado em prática. Após a concordância em participar do estudo, os indivíduos serão avaliados de acordo com o agendamento habitual do ambulatório de FC do Hospital. No dia da consulta, como de rotina, será realizada a prova de função pulmonar e será coletado os dados antropométricos (altura e peso) que serão usados para o cálculo do IMC.

Após essas medidas iniciais, os indivíduos realizarão dois testes para avaliação da capacidade funcional: o Teste modificado de Shuttle e o Glittre ADL Test. Cada teste será realizado duas vezes com intervalo mínimo de 30 minutos entre eles ou o tempo necessário para que a frequência cardíaca (Fc) e a saturação periférica de oxigênio (SpO2) retornem aos valores basais. A ordem dos testes será definida por sorteio. Durante o intervalo dos testes funcionais, os indivíduos responderão ao questionário de qualidade de vida em fibrose cística (QFC). Em seguida, todos os indivíduos passarão por uma entrevista, cujo objetivo é coletar dados auto relatados sobre a prática usual de atividade física aeróbica como tipo de exercício, frequência e duração, além das atividades físicas de preferência. A partir disso, todos os indivíduos serão aconselhados a aumentar a quantidade de atividade física aeróbica semanal pelos próximos 12 meses. Os indivíduos poderão escolher a modalidade de exercícios aeróbicos de sua preferência. A frequência será de pelo menos cinco vezes por semana, com duração de 30 minutos cada. Os indivíduos serão instruídos previamente como monitorar a frequência cardíaca, através da palpação do pulso radial e serão orientados a treinar numa intensidade entre 65 a 75% da frequência cardíaca máxima (F<sub>cmax</sub>), determinada pela fórmula 220-idade. Os indivíduos anotarão o tipo de exercício realizado, a duração, e a intensidade de todos os treinos em um diário que será fornecido pelos pesquisadores no primeiro dia do estudo. Essas informações ajudarão a avaliar a adesão ao programa proposto. Será feito contato telefônico a cada 15 dias para encorajar a realização dos exercícios propostos e para esclarecer eventuais dúvidas. A intensidade do exercício será ajustada a cada três meses, de acordo com os resultados das reavaliações. Todos os indivíduos continuarão com o tratamento habitual e sua rotina no ambulatório de FC, com o atendimento da equipe multiprofissional. Todas as medidas serão realizadas no basal, ou seja, no primeiro dia de

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.282.533

avaliação, seguidas das medidas de três, seis e 12 meses de seguimento. A atividade física diária será avaliada, durante sete dias consecutivos, após a realização dos testes funcionais em um subgrupo constituído por indivíduos com FC moradores de Belo Horizonte e região metropolitana através do dispositivo não invasivo senseWear Pro3 (ArmbandBodymedia, Pittsburgh, US).

Esse equipamento possui um acelerômetro bi-axial e sensores que medem o fluxo de calor e a temperatura da pele. Todos os sujeitos serão treinados sobre a utilização e posicionamento do equipamento. Dados como mutação genética, suficiência pancreática, bacteriologia das vias aéreas, medicamentos de uso habitual, outras doenças associadas à FC serão coletados do prontuário. Os dados do dispositivo serão transferidos para um computador e a análise será feita no software fornecido pelo fabricante.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os autores da pesquisa delinearão a seguinte Hipótese para o desenvolvimento da mesma: “A Um programa domiciliar não supervisionado de exercício aeróbico, baseado em orientações verbais e escritas melhorará a capacidade funcional de indivíduos com fibrose cística.

**Objetivo Primário:**

Avaliar o efeito de um programa domiciliar não supervisionado de exercício aeróbico, baseado em orientações verbais e escritas na capacidade funcional de indivíduos com fibrose cística.

**Objetivos Secundários:**

Avaliar a atividade física habitual de indivíduos adultos com FC; determinar os fatores que se associam com a capacidade funcional de indivíduos com FC; avaliar a adesão dos indivíduos a um programa domiciliar não supervisionado de atividade física; verificar se o Glittre ADL Test (TGlittre) é capaz de diferenciar classes funcionais de indivíduos com FC; determinar a relação entre os testes TGlittre e o Teste de Shuttle modificado (TSM); avaliar qual dos testes funcionais se associam melhor com a atividade física habitual de indivíduos adultos com FC; . Avaliar os parâmetros vasculares e hemodinâmicos.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.282.533

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com os pesquisadores os Riscos são os seguintes:

O voluntário poderá sentir dores musculares nas pernas e nos braços durante e após a realização dos testes, pois ambos os testes exigem um esforço físico maior do que aquele que o indivíduo está acostumado. Além disso, o indivíduo poderá sentir cansaço e apresentar queda da saturação periférica de oxigênio. Caso seja necessário, será ofertado oxigênio suplementar. Além disso, o ambiente dos testes possui atendimento de emergência, por tratar-se de um hospital.

E quanto aos Benefícios do estudo, os autores assinalam:

Os voluntários terão os benefícios da prática regular de atividade física, como melhora da qualidade de vida, do condicionamento físico, melhora da função pulmonar. Além disso, os resultados obtidos irão colaborar com o conhecimento científico, podendo estabelecer novas propostas de tratamento para pessoas que tenham fibrose cística.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trabalho relevante na área de Ciências da Saúde, em especial a área de Educação Física e Fisioterapia. O tamanho da Amostra no Brasil será de 60 participantes.

A previsão de término do projeto: 20/03/2019.

Desfecho de acordo com os pesquisadores: melhora da capacidade funcional e vida dos participantes.

Os autores da pesquisa apresentam a seguinte Justificativa para a emenda proposta no Estudo:

“Essa emenda consiste na inclusão da avaliação de parâmetros vasculares (rigidez arterial) de maneira NÃO INVASIVA, através de um instrumento chamado Mobil-O-Graph® – the Pulse Wave Analysis Monitor (Mobil-O-Graph, IEM, Germany). Ele funciona de maneira semelhante à aferição da pressão arterial onde é colocado um manguito no braço do voluntário. O instrumento foi adquirido recentemente e por isso está sendo incorporado somente agora nesse projeto de pesquisa. Os resultados podem ser extremamente úteis para o conhecimento das alterações vasculares que ocorrem em indivíduos com fibrose cística. Todas as alterações feitas no projeto e no TCLE estão destacadas nos textos anexados”.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.282.533

Na Seção de Objetivos do projeto no Protocolo de Pesquisa apresentado à PB (pagina 03), foi acrescentado o ultimo Objetivo Secundário, relativo à inclusão no Estudo, da avaliação de parâmetros vasculares (rigidez arterial) de maneira NÃO INVASIVA, como destacado no texto abaixo:

Objetivo Secundário: Avaliar a atividade física habitual de indivíduos adultos com FC; determinar os fatores que se associam com a capacidade funcional de indivíduos com FC; avaliar a adesão dos indivíduos a um programa domiciliar não supervisionado de atividade física; verificar se o Glittre ADL Test (TGlittre) é capaz de diferenciar classes funcionais de indivíduos com FC; determinar a relação entre os testes TGlittre e o Teste de Shuttle modificado (TSM); avaliar qual dos testes funcionais se associam melhor com a atividade física habitual de indivíduos adultos com FC. Avaliar os parâmetros vasculares e hemodinâmicos.

Registra-se que no Parecer (Numero 2.665.066) emitido em 24/05/2018 pelo COEP-UFMG, o parecerista solicitou que os autores do Estudo realizassem algumas alterações no texto do TCLE como destacado abaixo:

1- Retirar os nomes dos pesquisadores do início do TCLE, permitindo que o mesmo comece em formato de carta convite; 2- Explicitar onde os questionários e entrevistas serão guardados durante a pesquisa e por quanto tempo; 3- Numerar páginas do TCLE; 4- Informar que o termo seguirá em duas vias com espaço destinado para rubricas e que o COEP/UFMG poderá ser contatado em caso de dúvidas éticas.

Tais alterações foram devidamente incluídas no TCLE que será apresentado aos participantes do Estudo (N= 60), além do texto que se segue (pagina 01 do TCLE), sobre a inclusão de novo teste a ser realizado nesse estudo:

"Inicialmente, serão coletadas informações para a sua identificação, além de alguns parâmetros clínicos. Para garantir o seu anonimato, serão utilizadas senhas numéricas. Assim, em momento algum haverá divulgação do seu nome. Concordando em participar do estudo, inicialmente, o Sr. (a) irá preencher um questionário sobre sua qualidade de vida. Depois disso será avaliado a rigidez de seus vasos sanguíneos. Essa avaliação é muito simples e é realizado com um aparelho colocado no seu braço muito parecido com o de medir pressão. Essa avaliação demora 5 minutos. Em seguida, serão realizados dois testes..."

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.282.533

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados: \* Projeto Detalhado (Brochura do Pesquisador), Protocolo Básico de Pesquisa apresentado à Plataforma Brasil (PB), Parecer Consubstanciado da Câmara Departamental, TCLE, Folha de rosto.

Destaca-se que o TCLE relativo ao Projeto de pesquisa a ser desenvolvido apresenta um texto bastante adequado no que diz respeito aos Objetivos, Metodologia da Pesquisa, Riscos e Benefícios, e Aspectos éticos observados.

**Recomendações:**

Voto pela aprovação do presente Projeto de pesquisa com a Emenda proposta pelos autores do estudo, em virtude da ADEQUADA inclusão do novo teste a ser realizado no estudo (avaliação de parâmetros vasculares (rigidez arterial) de maneira NÃO INVASIVA, através de um instrumento chamado Mobil-O-Graph® – the Pulse Wave Analysis Monitor (Mobil-O-Graph, IEM, Germany) em todos os documentos anexados à Plataforma Brasil.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

SMJ, sou favorável a aprovação do projeto "Eficácia de um programa individualizado de exercício aeróbico não supervisionado na capacidade funcional de adultos com Fibrose Cística", Pesquisador Responsável: Marcelo Velloso.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_130326_6_E1.pdf	22/02/2019 09:09:53		Aceito
Projeto Detalhado	projetomobil.docx	22/02/2019	Bruno Porto Pessoa	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.282.533

/ Brochura Investigador	projetomobil.docx	08:50:37	Bruno Porto Pessoa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclomobil.docx	22/02/2019 08:49:15	Bruno Porto Pessoa	Aceito
Outros	88462518aprovado.pdf	04/06/2018 11:50:46	Vivian Resende	Aceito
Outros	88462518aprovado.pdf	04/06/2018 11:50:46	Vivian Resende	Aceito
Outros	88462518parecer.pdf	04/06/2018 11:50:35	Vivian Resende	Aceito
Outros	88462518parecer.pdf	04/06/2018 11:50:35	Vivian Resende	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plataforma.pdf	20/04/2018 15:03:38	Bruno Porto Pessoa	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	20/04/2018 14:56:23	Bruno Porto Pessoa	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	18/04/2018 09:58:14	Bruno Porto Pessoa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/04/2018 09:56:26	Bruno Porto Pessoa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_da_Camara_06112017.pdf	18/04/2018 09:52:10	Bruno Porto Pessoa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_de_anuencia.pdf	18/04/2018 09:48:08	Bruno Porto Pessoa	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 24 de Abril de 2019

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Eliane Cristina de Freitas Rocha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## ANEXO 3 - MINI-CURRÍCULO

### DADOS PESSOAIS

**Nome:** Bruno Porto Pessoa

**Link para Currículo Lattes:** <http://lattes.cnpq.br/2131587178410549>

### FORMAÇÃO ACADÊMICA E TITULAÇÃO

**2016 – atual:** Doutorado em andamento em Ciências da Reabilitação (Conceito CAPES 6).  
Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Brasil.

Título: EFEITO DE UM PROGRAMA DOMICILIAR DE EXERCÍCIO AERÓBICO NA FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL DE ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

Orientador: Marcelo Velloso.

Co-orientador: Marcelo Bicalho de Fuccio

**2007 - 2009:** Mestrado em Fisioterapia (Conceito CAPES 3). Centro Universitário do Triângulo, UNITRI, Brasil

Título: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DOIS MÉTODOS DE HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL, ano de obtenção: 2009.

Orientadora: Celia Regina Lopes.

**2003 - 2004:** Especialização em Fisioterapia Cardiorrespiratória. (Carga Horária: 1934h).  
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Título: ESTUDO DAS TÉCNICAS "BAG SQUEEZING" E HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL NO COMPORTAMENTO HEMODINÂMICO, TROCAS GASOSAS E MECÂNICA RESPIRATÓRIA EM PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.

Orientador: Marcus Venícius Herbst Rodrigues

1997 – 2002: Graduação em Fisioterapia. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, PUC Minas, Brasil.

### **ATUAÇÃO PROFISSIONAL**

**2018 – Atual: Faculdade de Ciência Médicas de Minas Gerais.** Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Professor Assistente I, Carga horária: 19

**2011 – Atual – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG.** Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: Fisioterapeuta Respiratório, Carga horária: 30

### **PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA NO PERÍODO DO DOUTORADO**

Artigo publicado

LIMA, V. P. et al. Valores normativos para o teste Unsupported Upper Limb Exercise para adultos saudáveis no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 1, p. 1–6, 2020.