



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI

USO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA ASSOCIADA AO PROTOCOLO DE
EXERCÍCIO EM ESTEIRA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA

*THE USE OF VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY ASSOCIATED WITH THE
PROTOCOL OF EXERCISE IN TREADMILL IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS*

CAMPINAS

2018

PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI

USO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA ASSOCIADA AO PROTOCOLO DE
EXERCÍCIO EM ESTEIRA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
FIBROSE CÍSTICA

*THE USE OF VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY ASSOCIATED WITH THE
PROTOCOL OF EXERCISE IN A TREADMILL IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the requirements required to obtain the title of PhD in Sciences, in the area of Child and Adolescent Health.

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

COORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. Camila Isabel Santos Schivinski

Prof. Dr. Fernando Augusto de Lima Marson

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 140968/2015-6

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P212u Parazzi, Paloma Lopes Francisco, 1982-
Uso da capnografia volumétrica associada ao protocolo de exercício em esteira em crianças e adolescentes com fibrose cística / Paloma Lopes Francisco Parazzi. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: José Dirceu Ribeiro.

Coorientadores: Camila Isabel Santos Schivinski e Fernando Augusto de Lima Marson.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Biomarcadores. 2. Capnografia. 3. Fibrose cística. 4. Exercício. 5. Tolerância ao exercício. I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Schivinski, Camila Isabel Santos. III. Marson, Fernando Augusto de Lima, 1985-. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: The use of volumetric capnography associated with the protocol of exercise in treadmill in children and adolescents with cystic fibrosis

Palavras-chave em inglês:

Biomarkers

Capnography

Cystic fibrosis

Exercise

Exercise tolerance

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Monica de Cassia Firmida

Paulo Augusto Moreira Camargos

Celize Cruz Bresciani Almeida

Marcos Mello Moreira

Data de defesa: 10-08-2018

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

PALOMA LOPES FRANCISCO PARAZZI

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

COORIENTADOR: PROF^a. DR^a. CAMILA ISABEL SANTOS SCHIVINSKI

PROF. DR. FERNANDO AUGUSTO DE LIMA MARSON

MEMBROS:

1. PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

2. PROF^a. DR^a. MÔNICA DE CASSIA FIRMIDA

3. PROF. DR. PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS

4. PROF^a. DR^a. CELIZE CRUZ BRESCIANI ALMEIDA

5. PROF. DR. MARCOS MELLO MOREIRA

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 10/08/2018

DEDICATÓRIA

Aos meus grandes mestres e amigos: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, Prof^a. Dr^a. Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Prof^a. Dr^a. Camila Isabel Santos Schivinski, Prof. Dr. Fernando Augusto de Lima Marson, por todos os ensinamentos, pelo carinho, generosidade, apoio constante, por acreditarem em mim e no meu trabalho.

Aos meus pais, José Francisco Júnior e Maria Margareth Lopes Francisco, a meu marido Tiago Parazzi e minha filha Laura Francisco Parazzi, por serem minha inspiração e por me tornarem a cada dia uma pessoa melhor.

Aos pacientes do ambulatório de Fibrose Cística da FCM/Unicamp e seus familiares; por acreditarem no meu trabalho, pelo carinho e generosidade que sempre tiveram comigo. Em especial: Isadora Relá de Oliveira.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por colocar no meu caminho pessoas, anjos que descrevo abaixo para que me guiassem durante a realização desse sonho.

Ao professor e amigo Dr. José Dirceu Ribeiro, pelo apoio, monitoramento e orientação necessários nesta gratificante trajetória. Agradeço também pela generosidade comigo no ensino, na ciência e na vida.

À professora e amiga Dr^a. Camila Isabel Santos Schivinski, por despertar em mim o amor à pesquisa e me guiar desde então até aqui, sendo também inspiração e exemplo de mulher, esposa e profissional.

À querida professora e também amiga Dr^a. Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro por acreditar em mim e no meu trabalho, sempre transbordando generosidade para com os seus, minimizando os problemas e trazendo alegria a nossa rotina.

Ao professor, amigo e “irmão” Dr. Fernando Augusto de Lima Marson, que está sempre de prontidão para ajudar, sendo imprescindível para a evolução dos resultados deste projeto e tornando os empecilhos e dificuldades pequenas, apresentando grandes ideias e soluções.

As professoras, queridas, amigas, e exemplos de profissionais que me proporcionaram alicerces fortes para que a cada dia eu possa construir e adquirir conhecimento:

Rosangela Alves Grande: sempre disposta a promover a fisioterapia, fazendo da rotina nesta profissão uma verdadeira alegria com uma enorme capacidade de minimizar os problemas e um carinho único para com os pacientes.

Therezinha de Oliveira: me ensinou a ser a profissional que me transformei e me estimulou a ensinar o próximo, sempre com muita dedicação, rigor e carinho pelo trabalho.

Celize Cruz Bresciani de Almeida: sempre doce e atenciosa com suas alunas, nos mostrando e ensinando, a termos uma visão crítica e construtiva.

Milena Antoneli Cohen: pelo exemplo de carinho e dedicação com os pacientes. Ensinou-me na rotina como ser rigorosa e dócil ao mesmo tempo.

Patricia Blau Marcosian: por nos ensinar a ter amor, dedicação e disciplina durante o aprendizado e para com os pacientes. Sempre nos desafiando a vencer nossas próprias barreiras.

A equipe da Fisioterapia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp, agradeço pela oportunidade de crescimento e orientação às alunas do Curso de Aprimoramento.

À querida Silvana Dalge Severino, pela disponibilidade, empenho e entusiasmo para realização deste projeto.

Aos funcionários do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) - Rosa Maria Genésio e Milton Cesar de Souza -, pelo convívio, auxílio, paciência e cuidado.

À Márcia de Britto, secretária da Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, por toda prontidão, disponibilidade, atenção e colaboração durante o doutorado.

Aos médicos-residentes da Pneumologia pediátrica, por compartilhar momentos de aprendizado e conversas.

Ao mestre Armando de Almeida Júnior pelo compartilhamento de ideias científicas que originaram meu interesse pela capnografia volumétrica.

A todos os amigos e amigas da pós-graduação, em especial, a amigas que fiz na pós-graduação mais que levo comigo no dia a dia em pensamento e no coração: Carla Cristina de Souza Gomes, Alethéa Guimarães Faria e Maira Seabra de Assumpção.

Às todas as minhas amigas pelo apoio incondicional e pela compreensão dos meus momentos de ausência. Agradeço em especial, a Samantha Roberta Simões e Thaíssa Penteadó Bedani pela presença e apoio nos momentos que precisei me ouvindo e aconselhando.

A meus pais Júnior e Margareth pelo exemplo de superação e apoio constante dedicando suas vidas ao projeto de edificar nossa família.

À minha querida irmã Juliana e meu cunhado João Paulo pelo incentivo, apoio, amizade e exemplo de pessoas adoráveis e de dedicação ao trabalho.

Ao meu sogro Clóvis e minha sogra Cidinha por sempre me apoiarem e me acompanharem na conquista e luta deste sonho.

Ao meu marido Tiago pelo apoio incondicional e amor a mim sempre dedicados, a minha sobrinha Maria Clara e minha filha Laura, crianças adoráveis que são minhas inspirações, a cada dia me ensinando o verdadeiro sentido da vida e do amor. Tão pequenas e já aprendendo a ter paciência e generosidade de dividir a tia e a mãe com a pesquisa científica.

Ao CNPq pela bolsa de estudo concedida durante o doutorado.

Aos participantes do estudo, pela ação voluntária e por fazerem esse trabalho possível.

Aos pacientes que sempre serão a minha inspiração e o grande motivo de todo meu trabalho, esforço e empenho. Em especial: Isadora Relá de Oliveira.

RESUMO

Introdução: A busca por biomarcadores cardiorrespiratórios, no repouso e no exercício, tem sido estimulada e aplicada em indivíduos com doenças respiratórias crônicas, especialmente a fibrose cística (FC). A capnografia volumétrica (VCap) pode avaliar danos estruturais e alterações pulmonares funcionais precoces em pacientes com doença pulmonar, porém é pouco explorada na FC. **Objetivos:** Apresentar e discutir quatro artigos relacionados a VCap na FC: (i) avaliar índices da VCap como slope da fase III do capnograma (Slp3), Slp3 normalizado pelo volume corrente (VT) e slope da fase II do capnograma (Slp2) antes, durante e após o protocolo de exercício submáximo de seis minutos em esteira; (ii) correlacionar os índices da VCap com os da espirometria na mesma situação anterior; (iii) discutir o uso do Slp3 em situações clínicas ambulatoriais; (iv) discutir o uso da VCap antes, durante e após protocolo de exercício submáximo em esteira. **Método:** Os artigos 1 e 2 tratam-se de estudos clínicos, prospectivos, controlados de corte transversal. O artigo 3 trata-se de uma análise descritiva de literatura e o artigo 4 de uma revisão de literatura publicada como *short communication*. A amostra para a realização do artigo 1 e 2 foi composta de 128 indivíduos, 64 com FC (GFC) e 64 indivíduos saudáveis (GC) de ambos os sexos com idades entre 6-25 anos. Para a realização do artigo 3, revisão de literatura, as buscas seguiram-se nas bases de dados: PEDro (Base de Dados de Evidência Fisioterapêutica), MEDLINE-PubMed, LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), e SciELO (Scientific Electronic Library Online), sendo a busca dos estudos realizada pelo descritor “capnografia volumétrica”. O artigo 4 teve como base a análise da literatura científica e a experiência clínica do presente grupo de pesquisa obtida com a utilização da VCap como instrumento de avaliação. **Resultados:** (Artigo 1) variáveis da VCap foram diferentes antes, durante e após o protocolo de exercício de seis minutos na esteira no GFC; o mesmo ocorreu nos controles, exceto para Slp2; (Artigo 2) Slp 3, em todos os momentos do protocolo de exercício, mostrou correlação inversa com o volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF_1), em ambos os grupos. A capacidade vital forçada (CVF) e a relação VEF_1/CVF mostraram correlação

inversa com o SIp3 apenas no GFC; (Artigo 3) Em nossa pesquisa, identificamos um total de 130 títulos. Porém somente nove respeitaram os critérios de inclusão; (Artigo 4) não se aplicou metodologia, sendo o mesmo baseado nos artigos que achamos relevantes sobre o assunto. **Conclusões:** A VCap mostrou ser uma ferramenta não invasiva que fornece biomarcadores sensíveis na avaliação da função pulmonar em pacientes ambulatoriais com FC no repouso, e durante protocolo de exercício submáximo de seis minutos em esteira. Valores aumentados no índice SIp3 demonstram a heterogeneidade da ventilação na periferia pulmonar, sendo um biomarcador correlacionado aos índices da espirometria.

Palavras-Chave: biomarcadores; capnografia; fibrose cística; exercício; tolerância ao exercício

ABSTRACT

Introduction: The search for cardiorespiratory biomarkers, without rest and without exercise, has been stimulated and applied in respiratory protagonism, especially with cystic fibrosis (CF). Volumetric capnography (VCap) can accompany early pulmonary and sudden changes in patients with pulmonary disease, but is explored in CF. **Objectives:** to show and visualize the first three related in VCap in CF: (i) to evaluate the VCap indices as a phase III slope of the capnogram (Slp3), Slp 3 normalized by tidal volume (VT) and phase II slope of the capnogram (Slp2) before, during and after the protocol of submaximal exercise of six minutes in treadmill; (ii) to correlate the VCap indices with the results of the same previous methodology; (iii) discuss the use of Slp3 in outpatient clinical situations; (iv) discuss the use of VCap before, during and after the submaximal treadmill exercise protocol. **Method:** Articles 1 and 2 are clinical, prospective, controlled, and cross-sectional studies. Article 3 deals with a descriptive analysis of the literature and article 4 of a literature review published as a brief communication. A sample for the accomplishment of articles 1 and 2 was composed of 128 individuals, 64 with CF (CG) and 64 healthy individuals (GC) of both genders aged between 6 and 25 years. For the accomplishment of article 3, literature review, as database data: PEDro, MEDLINE-PubMed, LILACS, Latin American and Caribbean Center for Health Sciences Information) and SciELO (Scientific Electronic Library Online). The search for studies was performed by the descriptor "volumetric capnography". Article 4 was based on the references studied and our clinical experience with the use of VCap as an evaluation tool. **Results:** (Article 1) VCap variables were different before, during and after the six-minute treadmill exercise protocol in the GFC; the same error in the controls, except for Slp2; (Article 2) Slp 3, at all times of the exercise protocol, was reversed with forced expiratory volume in the first second of the FVC (FEV₁) in both groups. A forced vital capacity (FVC) and a reversed FEV₁/FVC relationship with Slp3 in GFC only; (Article 3) In our research, we identified a total of 130 titles. Only nine nine met the inclusion criteria; (Article 4) It is not applicable to the use of the same in the articles that it finds relevant on the subject. **Conclusions:** VCap was a noninvasive tool that provides biomarkers for

assessment of pulmonary function in outpatients with CF without rest, and during the submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill. Increased values in the SIp3 index demonstrate a ventilation heterogeneity in the pulmonary periphery, being a biomarker correlated to the spirometry indices.

Keywords: biomarkers; capnography; cystic fibrosis; exercise; exercise tolerance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Síntese dos principais eventos históricos ocorridos nos avanços no estudo da fibrose cística.....	19
Figura 2: Mutações no gene <i>CFTR</i> resultam em alterações na proteína CFTR (sete classes)	21
Figura 3: Função pulmonar ao longo da evolução progressiva da doença pulmonar na FC.....	24
Figura 4: Relação do CO ₂ exalado por volume de ar expirado.....	26
Figura 5: Fluxograma referente aos artigos 1 e 2.....	36
Figura 6- Monitor CO ₂ SMO Plus [®] , DX-8100 (Novamatrix, Medical Systems, USA), com sensor de CO ₂ , fluxo e oximetria de pulso conectados.....	41
Figura 7: Traçado do CO ₂ por volume de ar exalado em uma única respiração no programa Analysis Plus! For Windows.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS: *American Thoracic Society*

AVD's: Atividades de vida diária

Bpm: Batimentos por minuto

CFCS: *Cystic Fibrosis Clinical Score*

CFFS: *Cystic Fibrosis Foundation Score*

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*

CO₂: Dióxido de carbono

CVF: Capacidade vital forçada

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

EB: Escala de Borg

ERS: *European Respiratory Society*

FC: Fibrose cística

FCar: Frequência cardíaca

FP: Função pulmonar

FR: Frequência respiratória

GC: Grupo controle

GFC: Grupo fibrose cística

IMC: Índice de massa corporal

IOS: Sistema de oscilometria de impulso

Kg: Kilograma

LAFIP: Laboratório de Fisiologia Pulmonar

MBW: *Multiple Breath Inert Gas Washout*

mmHg/L: Milímetros de mercúrio

PFE: Pico de fluxo expiratório

RX: Raio X

Slp2: Slope da fase II da curva de capnografia volumétrica

Slp3: Slope da fase III da curva de capnografia volumétrica

Slp3/PetCO₂: Slope da fase III da curva de capnografia volumétrica normalizado pela fração expirada de dióxido de carbono

$Slp3/VT$: Slope da fase III da curva de capnografia volumétrica normalizado pelo volume corrente

SpO_2 : Saturação periférica de oxigênio

TC_6 : Teste de caminhada de seis minutos

$TCLE$: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Unicamp: Universidade Estadual de Campinas

VAs: Vias aéreas

VCO_2 : Volume de dióxido de carbono exalado

VD/VT : Relação entre o volume espaço morto total e volume corrente

VE : Volume minuto expirado

VE/VCO_2 : Índice de eficiência ventilatória

VEF_1 : Volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada

VEF_1/CVF : Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	18
1.1 FIBROSE CÍSTICA: CONCEITO HISTÓRICO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	18
1.2 CONCEITOS ATUAIS.....	20
1.3 A DOENÇA PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA.....	22
1.4 FUNÇÃO PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA.....	23
1.4.1 ESPIROMETRIA.....	23
1.4.2 CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA.....	25
1.4.3 EXERCÍCIO FÍSICO COMO FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA.....	28
JUSTIFICATIVA.....	30
OBJETIVOS.....	31
3.1 OBJETIVO GERAL.....	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
MÉTODO.....	32
4.1 DESENHO DOS ESTUDOS.....	32
4.2 SELEÇÃO DAS AMOSTRAS DOS ESTUDOS.....	32
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	34
4.5 DELINEAMENTO DOS ESTUDOS.....	34
4.5.1 FLUXOGRAMA REFERENTE AOS ARTIGOS 1 E 2.....	35
4.6 AVALIAÇÕES REALIZADAS.....	36
4.6.1 ESCORE DE SHWACHMAN E KULCZYCKI.....	37
4.6.2 ESCORE DE EXACERBAÇÃO PULMONAR.....	37
4.6.2.1 <i>CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION SCORE</i>	37
4.6.2.2 <i>CYSTIC FIBROSIS CLINICAL SCORE</i>	38
4.6.3 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO.....	38
4.6.3.1 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....	38
4.6.3.2 ESCALA DE BORG.....	39
4.6.4 DADOS CARDIORRESPIRATÓRIOS.....	39
4.6.5 ESPIROMETRIA.....	39
4.6.6 CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA.....	40

4.6.7 PROTOCOLO DE EXERCÍCIO SUBMÁXIMO DE SEIS MINUTOS.....	42
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	44
RESULTADOS.....	45
5.1 ARTIGO 1: ARTIGO ORIGINAL.....	46
5.2 ARTIGO 2: ARTIGO ORIGINAL.....	57
5.3 ARTIGO 3: ARTIGO DE REVISÃO.....	69
5.4 ARTIGO 4: ARTIGO DE REVISÃO.....	77
DISCUSSÃO GERAL.....	81
CONCLUSÕES.....	84
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORADO.....	86
REFERÊNCIAS.....	92
APÊNDICES.....	96
Apêndice 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	96
ANEXOS.....	100
Anexo 1- Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos.....	100
Anexo 2- Questionário de Qualidade de Vida.....	102
Anexo 3- Escore de Shwachman e e Kulczycki.....	114
Anexo 4- <i>Cystic Fibrosis Foundation Score</i>	117
Anexo 5- <i>Cystic Fibrosis Clinical Score</i>	118
Anexo 6- Escala de Borg.....	119
Anexo 7- Autorização do artigo 1.....	120
Anexo 8- Carta de aceite do Artigo 2.....	121
Anexo 9- Autorização do artigo 2.....	122
Anexo 10- Autorização do artigo 3.....	123

INTRODUÇÃO

1.1- FIBROSE CÍSTICA: CONCEITO HISTÓRICO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Desde a Europa medieval, acreditava-se que a pele salgada era um sinal de doença iminente e sem causa ou cura. Nessa época, muitas crenças declinavam sobre as “crianças salgadas” pressupondo que eram amaldiçoadas e destinadas a morrer. Ainda em tempos modernos, a fibrose cística (FC) era pouco compreendida, sendo o avanço no seu conhecimento, notado, principalmente, nas últimas décadas.¹

O início do conceito atual de que a doença é causada por defeito no padrão autossômico recessivo e de herança genética, foi postulado por Lowe e colaboradores em 1949. Nesse momento, estudos demonstraram níveis elevados de sal no suor dos pacientes com FC, sugerindo anormalidades no transporte de eletrólitos na glândula sudorípara.² Quinton, em 1983, avançou nas descobertas do suor na FC, desvendando que alguns ductos eram impermeáveis ao cloreto. A partir daí, surgiram estudos que levantaram outras hipóteses como o defeito no canal de cloro presente em membranas apicais da superfície do pulmão ou epitélio glandular, explicando assim, o acometimento sistêmico da doença.^{1,3,4}

Desde então, os avanços na descoberta da fisiopatologia da doença e no tratamento tem sido constante.⁵ O resumo dos principais eventos históricos, relacionados ao entendimento da FC, estão descritos na **figura 1**.

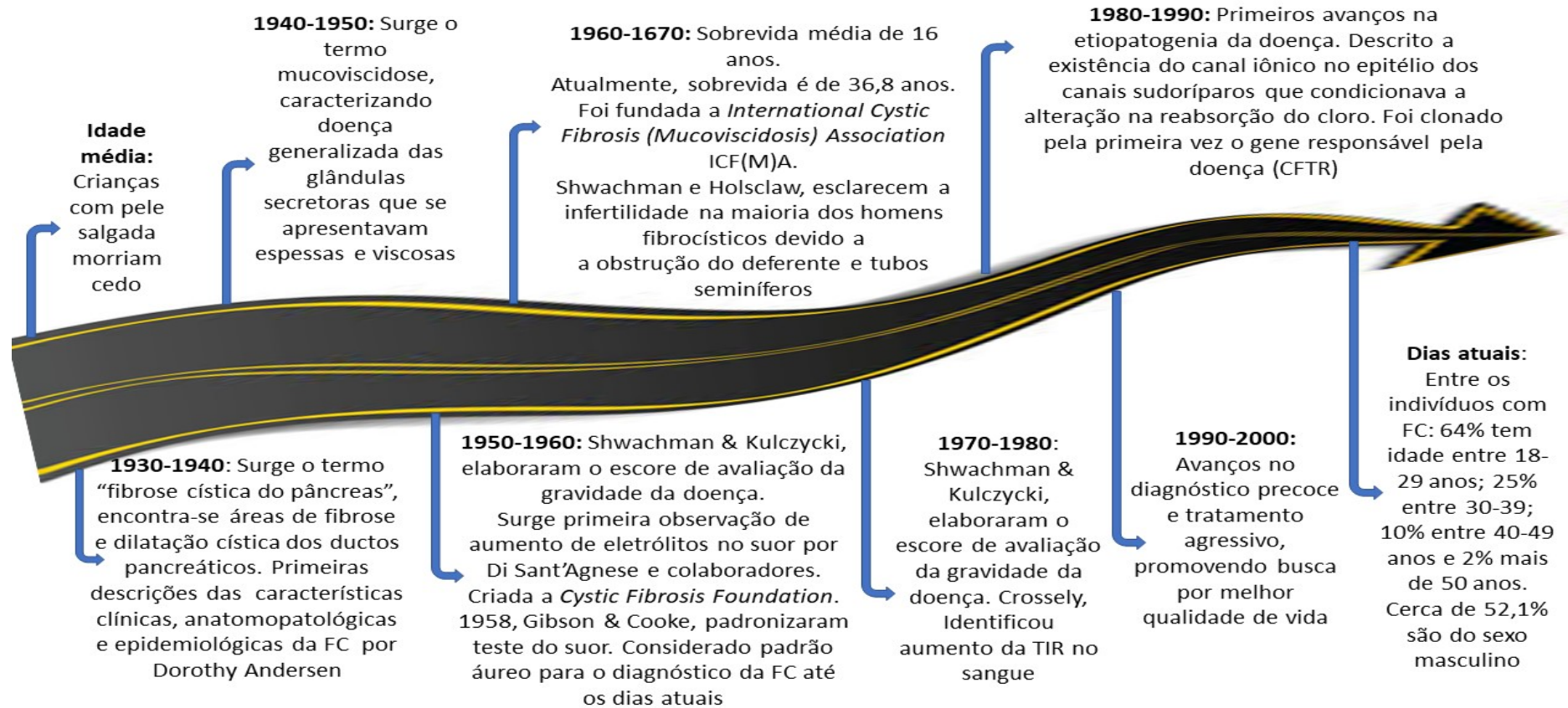


Figura 1: Síntese dos principais eventos históricos ocorridos nos avanços no estudo da fibrose cística. **Legenda:** CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*; FC, fibrose cística; *International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association ICF(M)A*; TIR, tripsina imunorreativa. **Fonte:** Hwang e col., 2018¹; Ribeiro e col., 2002⁴; Fila e col., 2018⁵

1.2- FIBROSE CÍSTICA: CONCEITOS ATUAIS

A FC ou mucoviscidose é a doença mendeliana grave mais comum entre caucasianos, sendo caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas, comprometendo praticamente todos os órgãos e sistemas. Atualmente, sabe-se que a FC é uma doença genética, crônica e de evolução progressiva, sendo o comprometimento pulmonar a causa mais frequente de óbitos.⁵

A doença é causada por mutações no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), que codifica uma proteína, também denominada de CFTR e que regula a passagem de íons na superfície de células epiteliais e sanguíneas. Mutações no gene *CFTR* acarretam na função anormal da proteína que podem ser categorizados tradicionalmente em sete classes.⁶

Atualmente, com a triagem genética do gene *CFTR*, pode-se dividir os pacientes de acordo com as classes de mutações (**Quadro 1**), possibilitando a realização do tratamento direto pela medicina de precisão.⁷

Quadro 1: Classes de mutações de *CFTR*

Classes	I	II	III	IV	V	VI
Defeito na proteína CFTR	Sem produção da CFTR por transcrição.	Defeituosa por bloqueio no processamento	Defeituosa por bloqueio na regulação da proteína	Defeituosa por condutância diminuída	A proteína CFTR é reduzida nas superfícies celulares, porém sua atividade é normal	A CFTR na membrana plasmática possui baixa estabilidade, sendo precocemente degradada
	Subdivisão: IA, sem mRNA; IB, sem proteína					

Fonte: Marson e col., 2017.⁷

Em média 85% dos indivíduos com FC apresentam mutações de classe II e 7% mutações da classe I. Os indivíduos com mutações de classes I, II e/ou III são fenotipicamente mais graves que os pacientes com mutações de classes IV, V e/ou VI (**Figura 2**).⁷

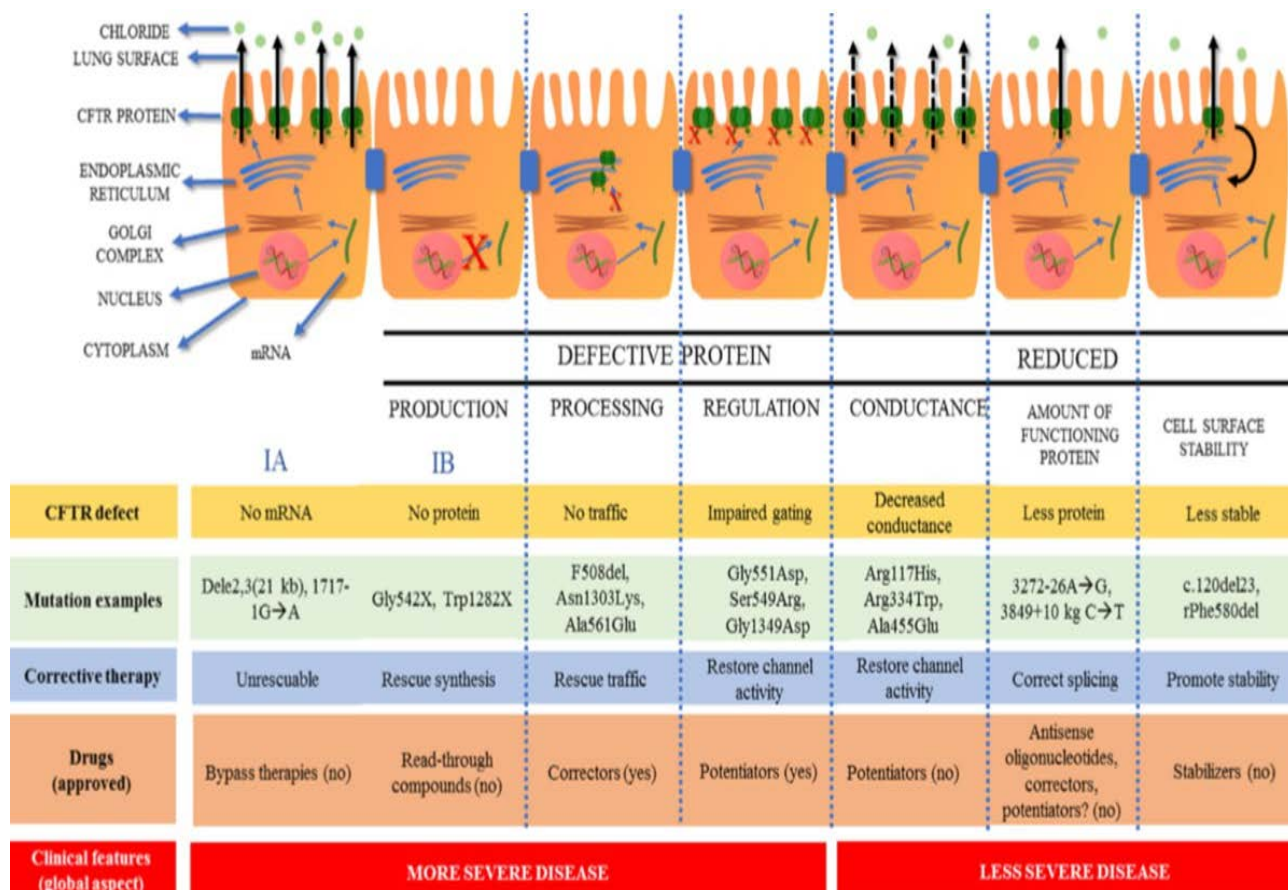


Figura 2: Mutações no gene *CFTR* resultam em alterações na proteína CFTR (sete classes). Reproduzida do artigo de Marson e col., 2017.⁷

A mutação de maior frequência entre os indivíduos com FC é a F508del, encontrada em ~70% dos indivíduos com a doença e em dois terços de todos os casos no mundo. A F508del comumente, causa insuficiência pancreática exócrina e é associada a maior probabilidade de íleo meconial.⁸

Embora os avanços no tratamento tenham aumentado a sobrevivência dos pacientes com FC, até a idade de adultos jovens, muitos ainda morrem prematuramente por insuficiência respiratória. O fato citado, justifica a busca constante da comunidade científica, em investigações adicionais para melhorar as terapias já existentes e por novas terapêuticas. Dentre as novas modalidades terapêuticas, temos o desenvolvimento de moduladores (potencializadores, corretores e estabilizadores) que atuam na disfunção da *CFTR*, corrigindo-a. Entretanto, os tratamentos corretivos não são aplicáveis a todos os indivíduos por não serem específicos a todas as classes de mutações e com variabilidade inerente a mutação, propriamente dita.^{7,9}

É crescente a busca por biomarcadores personalizados, devido ao grande número de pacientes com mutações raras.⁹ Os avanços nas diferentes linhas de pesquisas têm ocorrido, porém, novos fármacos (i.e., estabilizadores, corretores ou potenciadores) baseados nas classes de mutações do gene *CFTR*, são de elevado custo, e com respostas clínicas ainda controversa.⁷

1.3- A DOENÇA PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA

A principal causa de morbidade e mortalidade na FC é a doença pulmonar. A doença pulmonar é resultado de um ciclo de infecção e inflação crônicos que são associados ao dano estrutural e permanente nas vias aéreas (VAs). O que resulta na perda progressiva da função pulmonar (FP) e ocasiona a insuficiência respiratória e, possivelmente, o óbito.

A progressão da doença pulmonar resulta na inflamação e infecção, nas vias respiratórias, evoluindo para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) progressiva, irreversível e responsável pela elevada taxa de morbidade e mortalidade.^{10,12} O batimento mucociliar é comprometido devido ao funcionamento anormal do transporte de cloreto na superfície das células epiteliais e que reduz o volume de água do líquido superficial das vias aéreas. Com o comprometimento no transporte mucociliar, acumulam-se agentes biológicos e substâncias tóxicas ao longo de toda a extensão das vias aéreas, predispondo a inflamação e infecção crônica.^{12,13} A gravidade do processo inflamatório que ocorre no pulmão é causada por neutrófilos que liberam oxidantes, proteases e elastáse. A elastáse neutrofílica nas secreções dos pacientes com FC precede o aparecimento das bronquiectasias, correlacionadas a deterioração da FP e exacerbação respiratória.¹⁰

A bronquiectasia ocorre em aproximadamente uma a cada três crianças com FC, logo aos três anos de idade. Além disso, já aos três meses de vida, a maioria dos bebês com FC apresentam tomografia computadorizada de comprometimento pulmonar, embora outros fatores como inflamação e a remodelação das vias aéreas estejam normais, e nesse aspecto se realça a relevância da intervenção precoce e do acompanhamento frequente da FP a partir do diagnóstico.¹¹

1.4- FUNÇÃO PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA

Na FC, mesmo pacientes assintomáticos apresentam diminuição precoce da FP.³ Danos estruturais causados pela tríade clínica: inflamação, colonização e infecção crônica levam a diminuição progressiva da FP, sendo vital seu monitoramento.

Alguns parâmetros, como o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada (VEF₁) – biomarcador fundamental para avaliar a expectativa de vida na FC – devem ser extensivamente avaliados.¹³⁻¹⁶ Entretanto, a realização da espirometria em crianças tem se mostrado especialmente problemática devido alguns indivíduos não conseguirem realizar as manobras de expiração forçada e à necessidade de cooperação ativa^{14,16,17}

Assim, a espirometria pode explicar parte da variação da FP em crianças e adolescentes, mas a identificação precoce de alterações em vias aéreas periféricas, ainda requer testes específicos e que exijam menos esforço do paciente.^{15,16} Nesse sentido, outros marcadores tem sido investigados para avaliar a FP incluindo a medida da função da CFTR, tomografia computadorizada de alta resolução, mediadores inflamatórios, agentes infecciosos, índice de “clearance” pulmonar, marcadores no lavado bronco alveolar, escores clínicos e oscilometria de impulso (IOS).

1.4.1- ESPIROMETRIA E FIBROSE CÍSTICA

A espirometria, tem sido considerada o padrão ouro de avaliação e acompanhamento da FP na FC. O VEF₁ é um dos seus índices mais relevantes e fornece a avaliação da obstrução das vias aéreas. Nos últimos anos, o declínio do VEF₁ tem sido associado a morbimortalidade entre os indivíduos com FC, além disso, ao maior risco de exacerbação pulmonar, hospitalizações e colonização, principalmente, pela *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁸

Preconiza-se que a espirometria seja realizada nos indivíduos com FC, a partir dos cinco anos de idade, ou a partir da compreensão da criança para realizar o teste, em cada consulta clínica ou, pelo menos, duas vezes por ano, com ou sem o uso de broncodilatador.^{15,16}

O VEF₁ tem sido utilizado como biomarcador (resposta primária) em numerosos ensaios clínicos com a aplicabilidade da medicina de precisão.^{3,9,10,12,20} Atualmente, está bem estabelecido o curso do VEF₁, ao longo da evolução da doença pulmonar na FC. A progressão da doença pulmonar que é associada aos processos infecciosos recorrentes e inflamação, levam a bronco-obstrução devido a destruição dos tecidos e desenvolvimento de áreas com fibrose e bronquiectásias. Dessa forma, ocorre a diminuição da complacência, paralelo ao declínio do VEF₁, ocasionando no aumento do trabalho respiratório e favorecendo um padrão respiratório rápido e superficial que compromete as trocas gasosas. Nessa fase, o distúrbio ventilatório é essencialmente obstrutivo, sendo que somente na fase final da doença que surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada (**Figura 3**).

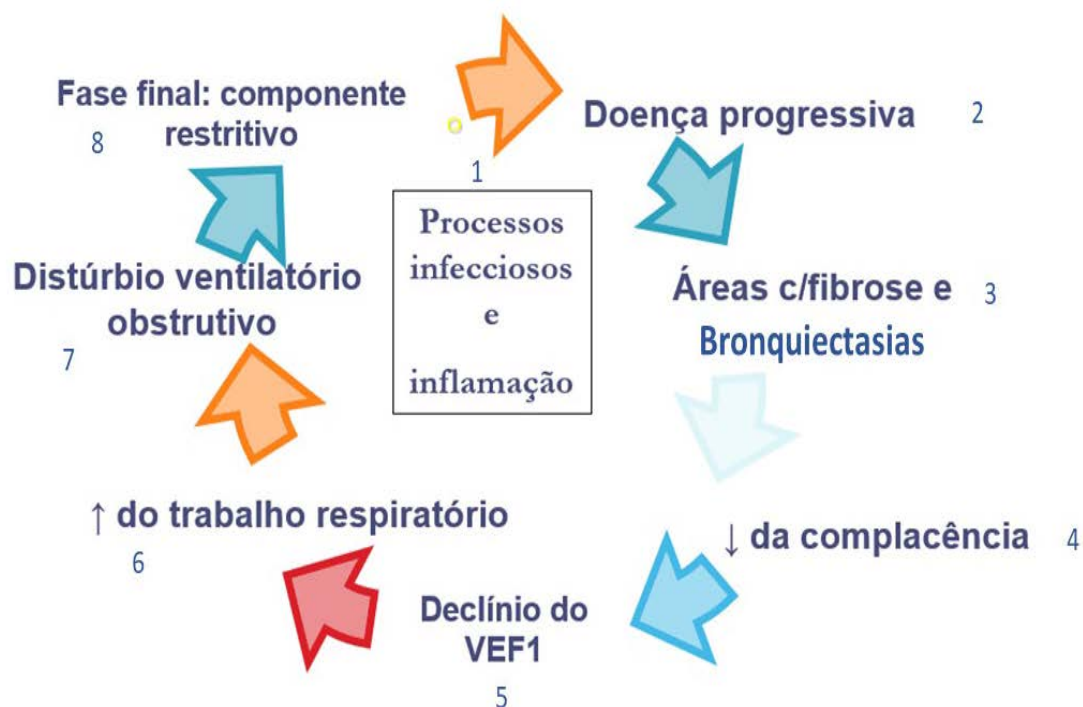


Figura 3: Função pulmonar ao longo da evolução progressiva da doença pulmonar na FC. **Legenda:** VEF₁, fluxo expiratório forçado no primeiro segundo. **Fonte:** Arquivo da autora.

Além do VEF₁, outros parâmetros da espirometria refletem o acometimento das vias aéreas periféricas, como: redução do fluxo expiratório forçado a 50% da capacidade vital forçada (CVF) (FEF_{50%}), fluxo expiratório forçado a 75% da CVF (FEF_{75%}), fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75%}) e aumento da relação entre volume residual (VR) e a

capacidade pulmonar total (CPT), demonstrando diminuição dos fluxos expiratórios terminais e aprisionamento de ar. O $FEF_{25-75\%}$, especialmente, demonstra uma redução precoce e progressiva, calculando-se uma queda de ~8% ao ano na FC. Um pouco mais tarde, configura-se a obstrução difusa das vias aéreas, com redução da relação VEF_1/CVF . Finalmente, na fase tardia da enfermidade, a fibrose pulmonar leva a redução dos volumes pulmonares, mas com persistência da obstrução das vias aéreas.^{3,15,16}

A avaliação precoce das pequenas VAs é motivo de interesse da comunidade científica, uma vez que, as alterações na região pulmonar pela diminuição do $FEF_{25-75\%}$, é um reflexo de uma alteração mais precoce observada na tomografia computadorizada e por estudos com gases inertes. Assim, o estudo da heterogeneidade da ventilação, que pode ser determinada pela inclinação da curva de exalação de dióxido de carbono (CO_2) ou de outros gases (inclinação do platô alveolar), como o slope da fase III (Slp3) do capnograma, tem sido motivo de interesse para novos estudos.

1.4.2- CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

A capnografia volumétrica (VCap) analisa o padrão de eliminação de CO_2 em função do volume expirado.²¹ Índices obtidos na VCap, refletem distúrbios da FP. Assim, a VCap pode representar uma alternativa na procura de vínculos entre os danos estruturais e alterações funcionais, refletindo a heterogeneidade alveolar decorrente da doença em relação a troca gasosa, podendo ser um método para detectar o comprometimento funcional.^{3,22}

Essa heterogeneidade regional do pulmão para a troca gasosa pode ser identificada pela VCap, pelo aumento no *slope* do platô alveolar da curva de exalação de gases, como o CO_2 .³ A curva do capnograma é avaliada pela medida da concentração ou fração expirada de CO_2 , representada na ordenada de um gráfico, contra valores simultaneamente medidos de volumes expirados, durante um ciclo respiratório, representados na abscissa (**Figura 4**).

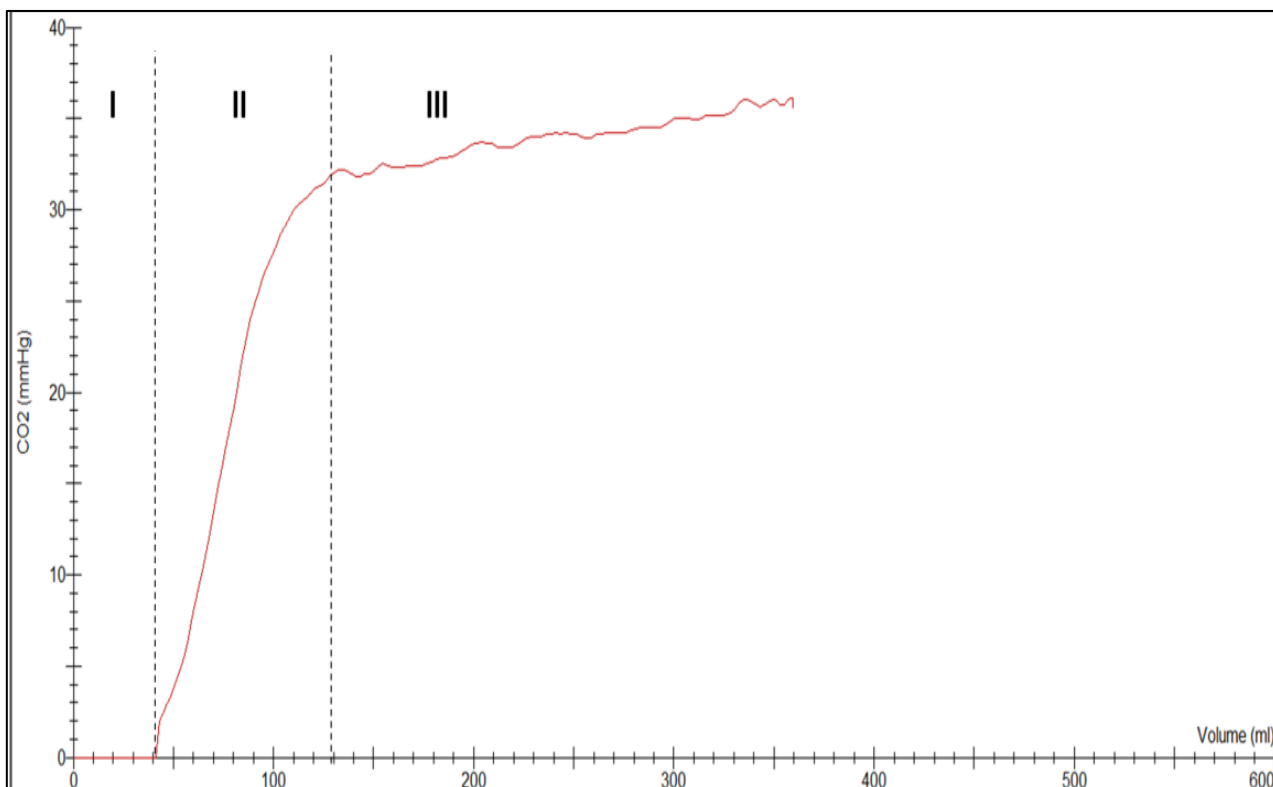


Figura 4: Relação do CO₂ exalado por volume de ar expirado e fases do capnograma volumétrico: fase I representa o volume corrente livre de CO₂; fase II representa o ar da transição entre as vias aéreas e os alvéolos; e a fase III contém o volume corrente efetivo que participa da troca gasosa nos alvéolos. **Legenda:** mL, mililitros; mmHg, milímetros de mercúrio. **Fonte:** Acervo da equipe do LAFIP.

A análise gráfica da VCap é determinada pelo programa (Analysis Plus - Novamatrix[®]) conforme a descrição no **Quadro 2**.

Quadro 2: Fases da curva do capnograma volumétrico

Fase 1	Inicia-se na identificação da mudança do fluxo detectada pelo pneumotacógrafo, indicando o início da expiração. Quando a concentração de CO ₂ , no ar expirado, aumenta 0,1% acima da linha de base, inicia-se a próxima fase (fase 2).
Fase 2	A inclinação da reta derivada da fase mais ascendente (Slp2) é calculada em cada ponto sucessivo da curva, por conversão analógico-digital, no momento de aquisição dos dados, até que estes sejam consistentes com o Slope máximo. O término da fase 2 é determinado pela intersecção das retas de inclinação previstas para as fases 2 e 3 (Slp2 e Slp3).
Fase 3	Se inicia na intersecção das retas da fase 2 e fase 3, e termina, ao final da expiração, quando o pneumotacógrafo reconhece a mudança do fluxo. A inclinação (Slope) da fase 3 é a regressão linear derivada pelo método dos mínimos quadrados, utilizando todos os pontos obtidos entre 50% e 70% do capnograma.

Fonte: Schmalisch e col., 2004.²³

Ao realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados PUBMED-MedLine (acesso em 08 de maio de 2018, utilizando os descritores: cystic fibrosis, volumetric capnography, foram encontrados, somente seis artigos, publicados entre 2010-2017.

Veronez e col. (2010)²⁴, estudaram pela primeira vez a VCap em 24 pacientes com FC e 21 pacientes com FC e bronquiectasias, relacionadas ou não à FC. O objetivo foi verificar o comportamento de algumas medidas da VCap, mais especificamente o SIp3 e aquelas relacionadas à caracterização do padrão ventilatório (frequência e tempo expiratório), em pacientes com bronquiectasia, em comparação a 114 pacientes saudáveis, não fumantes, sem sintomas e antecedentes de doença respiratória. No estudo, os autores observaram que os grupos com FC apresentaram acometimentos semelhantes na espirometria (obstrução e redução da CVF).

Os autores também observaram que as variáveis da VCap nos grupos com FC descrevem aumento do SIp3 quando comparado ao controle, fato que pode indicar a presença de doença difusa de pequenas vias aéreas nas duas doenças, causadora de heterogeneidades da ventilação.²⁴

Três anos depois, Fuchs e colaboradores (2013)²⁵, realizaram uma nova abordagem da VCap em pacientes com FC pelo sensor de fluxo ultrassônico. Os autores avaliaram o SIp2, SIp3 e índice da VCap chamado de Kplv ($\text{SIp3/Slp2} \times 100$) para quantificar o comprometimento de vias aéreas periféricas. O estudo utilizou o EasyOne Pro MBW Module (NDD Medical Technologies, Zurich, Suíça) que é um equipamento adequado para medir a VCap e os índices derivados da “*multiple breath inert gas washout*” (MBW). No estudo, os autores encontraram que o SIp3, o índice Kplv e o *lung clearance index* derivado da MBW foram maiores na FC quando comparado ao grupo controle. Além disso, o SIp2 não diferiu entre os grupos. Não houve correlação entre o volume corrente (VT) por quilograma de peso corporal (Kg) e SIp3, Kplv, *Lung clearance index*, independentemente do grupo considerado. No entanto, as variáveis citadas se correlacionaram com os volumes correntes absolutos.²⁵

Em outro estudo, Veronez e col. (2014)²¹, avaliaram o SIp3/VT, em pacientes com bronquiectasia não-FC e em pacientes com bronquite e DPOC, a

fim de comparar as inclinações das curvas entre os grupos. Na comparação entre os grupos DPOC e bronquiectasia não-FC, os valores entre Slp_2 , Slp_3/VT e $Slp_3/PetCO_2$ foram semelhantes, embora o grupo de DPOC tenha apresentado os piores valores na espirometria e no teste de caminhada de seis minutos (TC6)²¹.

Em 2015, foi a primeira fase do presente estudo, com o objetivo de avaliar e comparar variáveis da ventilação pulmonar como: (i) parâmetros da VCap, volume minuto expiratório (VE), VCO_2 , índice de eficiência ventilatória (VE/VCO_2), relação entre espaço morto e VT (VD/VT) e pico de pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado ($PetCO_2$); (ii) parâmetros da espirometria: CVF, VEF_1 e VEF_1/CVF ; (iii) parâmetros cardiorrespiratórios: frequência cardíaca (FCar), frequência respiratória (FR), saturação de oxigênio (SpO_2) e escala de Borg em repouso e durante o protocolo de exercício submáximo em esteira, incluindo indivíduos de seis a 25 anos de idade com FC (grupo FC [GFC]) e sem FC (grupo controle [GC]).

No estudo, foi observado que as variáveis: cardiorrespiratórias, da espirometria e da VCap diferiram entre os GFC e GC, antes, durante e após o protocolo de exercício. Além disso, pode-se concluir também que a VCap permite a análise de parâmetros ventilatórios durante o exercício, além de ter identificado que o GFC retém CO_2 no repouso, durante o protocolo de exercício e após o exercício de maneira significativa em relação ao GC, e que o índice de eficiência ventilatória (VE/VCO_2) é maior na FC em relação ao GC.²⁶

Dois anos depois, estudamos os índices específicos somente da VCap na mesma situação, que será discutido ao longo da presente tese.

1.4.3- EXERCÍCIO FÍSICO COMO FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA

Nas últimas décadas, o exercício na FC se tornou um componente na gestão dos indivíduos com a doença.²⁷ Além disso, o exercício físico tem sido estudado como marcador de prognóstico e/ou ferramenta para melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade respiratória.²⁸⁻³⁰

A redução da capacidade de exercício é uma característica da FC, porém os exatos mecanismos que levam a essa limitação permanecem desconhecidos. Até o momento, sabe-se que a progressão da doença, acarreta no aumento do espaço morto, e torna necessária alterações na ventilação para se manter a adequada ventilação alveolar durante o exercício. As alterações na FP ao longo do tempo têm sido associadas com alterações na capacidade de se realizar o exercício. Programas de exercícios, tanto em crianças, quanto em adultos com FC, têm demonstrado que a aptidão para realizar o exercício físico pode ser mantido em longo prazo, apesar da deterioração da FP dos pacientes.^{31,32}

Leeuwen e colaboradores (2013)³³, potencializaram os benefícios do exercício ao afirmarem que ele exerce efeitos anti-inflamatórios. Assim, programas específicos de exercício podem ser utilizados para modificar o curso de doenças inflamatórias e infecciosas crônicas, tais como, a FC. Isso justifica encorajar os pacientes a participarem de programas de exercícios para manter a forma física, qualidade de vida e FP; uma vez que evidenciou-se que o exercício regular e moderado induz a ativação do sistema imunológico.³³ Devendo ser estabelecido como parte da rotina de vida na FC no momento do diagnóstico, juntamente com os pais, educadores e equipe médica. Devendo assegurar a incorporação da atividade física ou exercício contínuo ao longo da vida do indivíduo com FC.³⁴

Logo, as respostas positivas advindas do exercício físico incluem: melhora do condicionamento aeróbico, redução da progressão da doença, terapia de higiene brônquica pelo aumento dos batimentos ciliares, ativação de células imunes, redução da susceptibilidade a infecções virais, aumento de atividade anti-inflamatória, proporcionando a melhor qualidade de vida.^{27,31,33} Entretanto, é essencial que o teste de esforço físico anual (no mínimo) seja realizado para facilitar a prescrição de um programa de treinamento adequado, individualizado, seguro e eficaz, e para permitir o monitoramento longitudinal da progressão da doença. As diretrizes atuais referentes a atividade física para crianças e adultos saudáveis são aplicáveis na FC, sendo a prática recomendada.^{27,28}

JUSTIFICATIVA

Dentre as principais ferramentas para avaliar a FP na FC está a espirometria, sendo o VEF₁ considerado o padrão ouro para monitoramento da FP. Entretanto, atualmente, ferramentas de avaliação pulmonar, como a tomografia computadorizada e o *lung clearance index*, tem demonstrado alteração da região periférica, mais precocemente que índices derivados da espirometria.

Por isso, a crescente busca por biomarcadores não invasivos e sensíveis para detectar, precocemente, a alteração de vias aéreas periféricas. Índices específicos da VCap, como o SIp3, tem sido biomarcadores para monitorar a periferia pulmonar e associados ao diagnóstico de alterações pulmonares, mesmo na presença de alterações estruturais em indivíduos, aparentemente, assintomáticos. Assim, a análise do SIp3 pode permitir a intervenção precoce, monitoramento da progressão da doença na periferia pulmonar, avaliação do tratamento e resposta clínica para a compreensão da limitação ao exercício na FC.

A procura por biomarcadores sensíveis da FP durante o exercício submáximo que se assemelha as AVD's, ainda são escassos. Sendo assim, há grande relevância em se compreender os mecanismos de limitação ao exercício nos indivíduos com FC para que se possa minimizar os sintomas da progressão da doença pulmonar. Isso justifica a importância de correlacionar protocolo de exercício físico, VCap e índices derivados da espirometria, uma vez que os indivíduos com DPOC apresentam limitação progressiva no desempenho e na realização das atividades de vida diária (AVD's) que podem ser observadas através da diminuição no desempenho nos testes e protocolos de exercício físico. De modo geral, os motivos que envolvem esse comprometimento são redução da FP associada a alteração na ventilação e/ou perfusão e a hiperinflação dinâmica durante o exercício.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar e discutir quatro artigos, publicados durante o doutorado, que incluíram a interpretação de biomarcadores específicos da VCap na avaliação pulmonar de crianças e adolescentes com FC.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Artigo 1- Avaliar a dinâmica respiratória pela VCap (Slp3, Slp3/VT) e (Slp2) de indivíduos controles saudáveis e indivíduos com FC, utilizando um protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira.

Artigo 2- Identificar a correlação entre os parâmetros da VCap, antes, durante e após protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira e parâmetros da espirometria.

Artigo 3- Apresentar e discutir o uso do Slp3 em situações clínicas ambulatoriais.

Artigo 4- Discutir o uso da VCap, em pacientes submetidos ao protocolo de exercício submáximo de seis minutos em esteira.

MÉTODO

4.1- DESENHO DOS ESTUDOS

Os artigos 1 e 2 tratam-se de estudos clínicos e controlados de corte transversal, aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, número 1182/2009 (**Anexo 1**). O artigo 3 trata-se de uma análise descritiva de literatura e o artigo 4 de uma revisão da literatura publicada como *short communication*.

4.2 SELEÇÃO DAS AMOSTRAS DOS ESTUDOS

As amostras dos artigos 1 e 2, foram obtidas a partir da seleção dos participantes do artigo de Parazzi e colaboradores (2015), intitulado: “*Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test*”.²⁶

Foram avaliados 64 pacientes com FC, com idades entre seis e 25 anos, de ambos os sexos, em acompanhamento no ambulatório de FC da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). O diagnóstico de FC foi confirmado pela presença de pelo menos duas dosagens da concentração de cloreto no suor ≥ 60 mEq/L pela técnica de iontoforese por pilocarpina e/ou comprovado por estudo genético molecular pela identificação de duas mutações no gene *CFTR*.^{35,36} O laboratório Genética Médica da FCM/Unicamp, após o diagnóstico pelo teste do suor, realiza, rotineiramente, a pesquisa de seis mutações do gene *CFTR*. Vale ressaltar que as mutações estudadas são de classes I, II e III.

O GC foi constituído por 64 indivíduos saudáveis, com idades entre seis e 25 anos, de ambos os sexos, sem doença respiratória, cardíaca ou desnutrição proteico-calórica observados após a aplicação do Questionário de Qualidade de Vida (**Anexo 2**). A coleta desse grupo foi realizada na Escola Estadual Barão Geraldo de Rezende e na Unicamp.

Os grupos FC e GC foram divididos entre os sexos e por idade (< 12 anos; ≥ 12 anos).

Para o artigo 3, as buscas dos artigos foram realizadas nas bases de dados: PEDro (Base de Dados de Evidência Fisioterapêutica), MEDLINE-PubMed (LILACS), LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Os artigos selecionados foram publicados de 1966 a 2017, em inglês, português e espanhol, o que correspondeu aos critérios de inclusão pré-estabelecidos. A busca de estudos nas bases de dados foi realizada pelo descritor “capnografia volumétrica”.

O artigo 4 foi baseado em literatura e na experiência clínica do presente grupo de pesquisa com a utilização da VCap como instrumento de avaliação.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para os estudos 1 e 2, GFC:

- Ter o diagnóstico da instituição de FC.
- Ter idade ≥ seis anos e ser capaz de executar a espirometria e a VCap.
- Não ser dependente de oxigênio diurno ou noturno.
- Não estar em exacerbação da doença pulmonar no dia do exame, determinada pelo *Cystic Fibrosis Foundation Score* (CFFS) e *Cystic Fibrosis Clinical Score* (CFCS).

Para o GC:

- Indivíduos sem doença respiratória, cardíaca ou desnutrição proteico-calórica.
- Espirometria sem alterações [critérios de normalidade: VEF₁ e CVF ≥ 80% do previsto; VEF₁/CVF ≥ que 0,8 do previsto – de acordo com Polgar e Promadhat, 1971.³⁷

Para o estudo 3:

- Selecionados ensaios clínicos com pacientes respirando em ar ambiente, independentemente da idade e diagnóstico e que abordaram o Slp3 no título e/ou resumo como método de avaliação, acompanhamento ou prognóstico.

Para o estudo 4:

- Artigos de maior relevância clínica para elucidar o objetivo proposto.

4.4- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para artigo 1 e 2:

- Pacientes sem diagnóstico de FC,
- Pacientes ou controles saudáveis que não conseguissem realizar alguma etapa da coleta.

Para o artigo 3:

- Estudos que utilizaram modelo animal.

Para o artigo 4:

- Não foi aplicado critério de exclusão.

4.5- DELINEAMENTO DOS ESTUDOS

Artigos 1 e 2:

GFC: a coleta de dados foi realizada de acordo com o agendamento dos pacientes no ambulatório de FC, que acontece as terças feiras no Hospital de Clínicas da Unicamp. No dia da consulta, o paciente foi encaminhado para o laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), onde as coletas foram realizadas.

Inicialmente, aplicou-se os escores clínicos (CFCS e CFFS) para identificar a estabilidade do quadro pulmonar (CFCS < 25 e CFFS < 4) e foi aplicada a Escala de Borg. Em seguida foi realizada, sequencialmente, a avaliação nutricional (peso e altura), espirometria e a medida dos volumes de gases exalados pela VCap durante quatro minutos em repouso. Por último, foi realizado o protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira associado a VCap. Após o término do protocolo de exercício submáximo, aplicou-se a Escala de Borg novamente e a medida dos volumes dos gases exalados por mais quatro minutos em repouso foi realizada.

GC: Não foi necessária aplicação de escores clínicos. Sendo assim, os participantes iniciaram a coleta diretamente com aplicação da Escala de Borg, seguindo a mesma sequência realizada pelo GFC.

Ressalta-se que nenhum dos procedimentos trouxe risco aos pacientes com FC e/ou participantes saudáveis.

Artigo 3:

Os artigos selecionados, para a revisão, foram publicados de 1966 a 2017, em inglês, português ou espanhol. E respeitaram os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Artigo 4:

Foi sugerido como uma revisão do tipo “*Current Opinion of Expert*”, pelo conselho editorial da revista onde o artigo foi publicado.

4.5.1- FLUXOGRAMA REFERENTE AOS ARTIGOS 1 E 2:

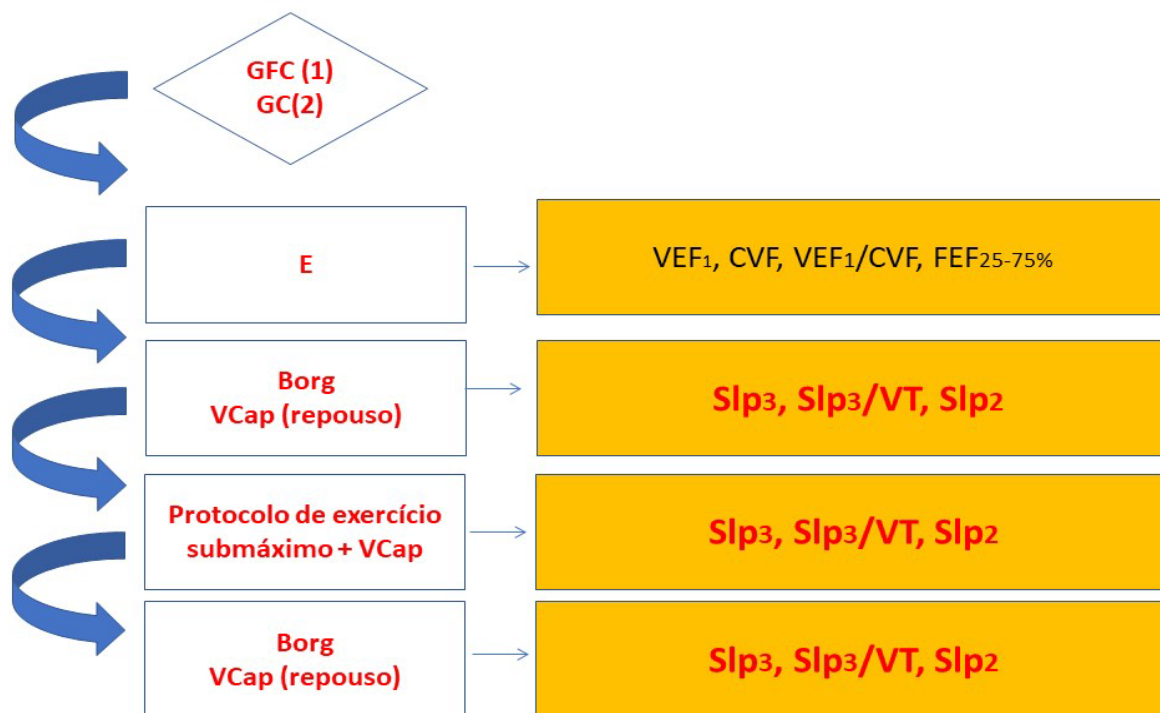


Figura 5: Fluxograma referente aos artigos 1 e 2. **Legenda:** GFC, grupo fibrose cística; GC, grupo controle; VCap, capnografia volumétrica; E, espirometria; Borg, escala de Borg; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁/CVF, índice de Tiffenau; FEF_{25-75%}, fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF; Slp₃, slope da fase III da curva de capnografia volumétrica; Slp₃/VT, slope da fase III da curva de capnografia volumétrica normalizado pelo volume corrente; Slp₂, slope da fase II da curva de capnografia volumétrica.

4.6- AVALIAÇÕES REALIZADAS

Artigos 1 e 2

GFC: Avaliação da gravidade da doença.

O escore de gravidade foi aplicado pela equipe multiprofissional, previamente, em consultas de rotina, para classificação da gravidade da doença fibrocística.

4.6.1- Escore de Shwachman e Kulczycki

Escore criado por Shwachman e Kulczycki em 1958 e utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico na FC (**Anexo 3**). O escore é graduado de 0 a 100 pontos e avalia quatro itens: (i) atividade geral; (ii) aspecto nutricional; Raio-X (RX); (iv) exame físico. Cada item é pontuado de cinco a 25, sendo menor a pontuação, quanto mais grave o quadro clínico. A escala de pontuação é dividida de forma que os pacientes são classificados conforme a gravidade (Quadro 3).

Quadro 3: Escala de Shwachman e Kulczycki.

Graduação	Pontos
EXCELENTE	100 a 86
BOM	85 a 71
LEVE	70 a 56
MODERADO	55 a 41
GRAVE	< 40

Fonte: Shwachman e Kulczycki, 1958.³⁸

4.6.2- ESCORE DE EXACERBAÇÃO PULMONAR

Para verificação do quadro de exacerbação pulmonar aguda nos pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* foram utilizados dois escores clínicos.

4.6.2.1- *Cystic Fibrosis Foundation Score* (11 sinais de exacerbação pulmonar – CFFS)

Desenvolvido pela *Cystic Fibrosis Foundation* (1996), tendo na pontuação a análise da presença ou ausência de 11 sinais e sintomas de exacerbação pulmonar. A presença de mais de cinco sinais sugere quadro de exacerbação pulmonar.³⁹ No estudo, foi considerado o uso de 10 sinais, excluindo a alteração

no padrão do RX de tórax por não ser um exame solicitado em todas as consultas médicas. Dessa forma, foi considerado fora do quadro de exacerbação pulmonar aguda indivíduos com presença de menos de 4 sinais (**Anexo 4**).

4.6.2.2-*Cystic Fibrosis Clinical Score* (escore clínico da fibrose cística – CFCS)

O CFCS foi desenvolvido por Kanga em 1999, sendo um escore de exacerbação pulmonar aguda, que identifica a agudização da doença, prediz melhora ou piora da função respiratória e controla os efeitos terapêuticos. O escore inclui cinco sintomas subjetivos como: tosse, produção de secreção, apetite, dispnéia e energia, e cinco sinais físicos objetivos: temperatura, peso, frequência respiratória e retrações, ausculta pulmonar e crepitações.

O paciente pode receber de um a cinco pontos em cada critério e quanto mais agudizado, maior será sua pontuação. No escore, o paciente foi considerado fora de exacerbação pulmonar, com quadro respiratório estável, quando a somatória do escore foi < 25 pontos (**Anexo 5**).

4.6.3- PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO

A seguir, são descritas as avaliações realizadas em comum aos dois estudos (artigos 1 e 2)

4.6.3.1- AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Para a avaliação nutricional, foram obtidas as medidas de peso e estatura. A partir dessas aferições, calculou-se o índice de massa corporal (IMC-Kg/m²), operacionalizado conforme os valores de referência do *Centers for Disease Control* (CDC), de acordo com sexo e idade.⁴⁰

4.6.3.2- ESCALA ANÁLOGA VISUAL DE PERCEPÇÃO DE ESFORÇO - ESCALA DE BORG

A escala de Borg modificada (**Anexo 6**) é um método que avalia a percepção subjetiva do esforço pelo uso de um questionário. Os participantes são orientados a considerar o grau de esforço subjetivo percebido, onde 0- significa nenhum cansaço, 1- cansaço extremamente fraco e 10- cansaço exaustivo, ou seja, quanto maior a pontuação, maior será o cansaço físico (esforço físico percebido diretamente proporcional ao número respondido).⁴¹ A escala foi aplicada em repouso (antes) e imediatamente após o protocolo de exercício físico.

4.6.4- DADOS CARDIORRESPIRATÓRIOS

A FR, FCar e a SpO₂ foram obtidas no monitor CO₂SMO-Plus®, modelo DX-8100, Novametrix, Medical Systems, USA, que também possui um oxímetro de pulso.

4.6.5- ESPIROMETRIA

As provas espirométricas foram realizadas sempre pela mesma técnica em espirometria do Lafip, utilizando-se o espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA, software BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT) e os resultados obedeceram às recomendações da European Respiratory Society (ERS) e American Thoracic Society (ATS).⁴²

Para cada participante foi solicitada a realização de manobra expiratória vigorosa e prolongada, de maneira a atingir o critério de reprodutibilidade da manobra de CVF.³⁷ O equipamento foi calibrado imediatamente antes da realização do primeiro exame no período da manhã e os parâmetros avaliados foram: VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e pico de fluxo expiratório (PFE).

A espirometria foi realizada com a finalidade de caracterizar a amostra entre crianças e adolescentes que apresentaram ou não alterações de FP, sendo considerado os exames dentro da normalidade para valores de VEF_1 e CVF > 80% do previsto e da relação $VEF_1/CVF > 0,8$.

4.6.6- CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

O monitor utilizado foi o CO₂SMO-Plus[®], modelo DX-8100, Novametrix, Medical Systems, USA que é um monitor não invasivo constituído de capnógrafo, pneumotacógrafo e oxímetro de pulso. No monitor são conectados os seguintes sensores de: CO₂, fluxo e oximetria de pulso.

Os sensores de fluxo e CO₂ são combinados e encaixados em suas porções distais, e acoplados a um bocal. O modelo do sensor de fluxo utilizado foi o pediátrico/adulto (n^o de catálogo 6719). As medidas de capnografia e pneumotacografia foram obtidas em tempo real, pela análise dos gases respirados. O CO₂SMO-Plus foi conectado a um computador equipado com um “software” para registro das medidas e curvas de fluxo, volume, pressão, pressão-volume, volume-fluxo e capnografia. Os exames foram realizados pela autora do projeto, familiarizada com o monitor e treinada para seu uso.

Após a realização da espirometria, os participantes foram submetidos ao exame de VCap no monitor CO₂SMO-PlusAnalyser[®] Respironics, Murrsville, PA (**Figura 6**). O sensor do monitor foi conectado a um bocal sendo utilizado um clipe nasal para evitar escape de ar pelo nariz. Os participantes encontravam-se sentados, em ambiente tranquilo, e respiraram inicialmente por um minuto, a fim de se adaptarem ao equipamento, quando então se iniciava o registro da monitorização no computador pelo *software* Analysis Plus[®].



Figura 6: Monitor CO₂SMO Plus®, DX-8100 (Novamatrix, Medical Systems, USA), com sensor de CO₂, fluxo e oximetria de pulso conectados. **Fonte:** Acervo dos pesquisadores do LAFIP.

Os participantes permaneceram respirando a volume corrente por quatro minutos, sendo as variáveis registradas e armazenadas no computador. Sequencialmente mantiveram-se com o bocal e o clipe nasal para realizar o protocolo de exercício submáximo de seis minutos na esteira. Imediatamente, após realizar o protocolo de exercício continuou-se a monitorização em repouso por mais quatro minutos.

Ao final da coleta, foi selecionada uma sequência *off-line* dos ciclos respiratórios e sua depuração foi realizada da seguinte maneira: foram eliminados os ciclos respiratórios do primeiro minuto, considerado período de adaptação do participante ao aparelho. Em seguida, excluiu-se, os ciclos respiratórios em que a curva da VCap mostrava um formato irregular, como ausência do platô por escape de ar ou depressão do platô por tosse. Foram eliminados os ciclos respiratórios cujo coeficiente de variação para o VT fosse maior ou menor que 25% e para o PetCO₂ maior ou menor que 5% da média.^{3,43,44}

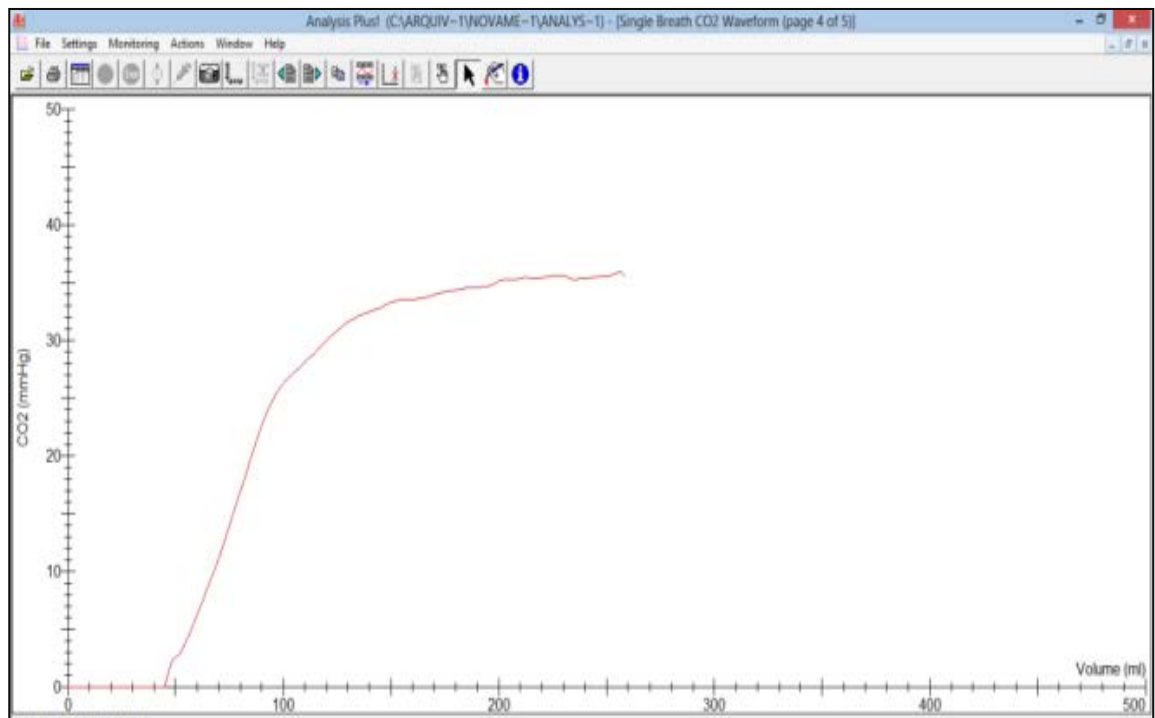


Figura 7: Traçado do CO₂ por volume de ar exalado em uma única respiração no programa Analysis Plus! For Windows. **Fonte:** Acervo da autora

Dos dados fornecidos pelo monitor, foram analisadas as seguintes medidas: FR, VE, VCO₂, VE/VCO₂, PetCO₂, VD/VT, VE/VCO₂, na primeira etapa desse estudo. Foram analisados para o presente trabalho, dados específicos da VCap e não fornecidos por outro instrumento como: Slp3, Slp3/VT e Slp2.

- *Slope* da fase III da curva da VCap (Slp3): calculado usando regressão linear da curva de CO₂/volume expirado, medido em milímetros de mercúrio por litro (mmHg/L).
- *Slope* da fase II da curva da VCap (Slp2): calculado usando regressão linear da curva de CO₂/volume expirado, medido em mmHg/L;

Como o monitor CO₂SMO-Plus possui oximetria de pulso, também foram coletados:

- FCar: medida em batimentos por minuto (bpm);
- SpO₂: medida em porcentagem (%).

4.6.7- Protocolo de exercício submáximo de seis minutos

O protocolo foi realizado em esteira ergométrica (Caloi® Eletrônica Pro CL 5004), com velocidade progressiva, de acordo com a tolerância de cada indivíduo.^{42,45} A análise dos gases expiratórios foi feita durante todo o exercício, utilizando bocal próprio e o uso de clipe nasal. Portanto, foi necessário um esclarecimento prévio da prova a ser feita.

Iniciou-se com a esteira parada, e o aumento da velocidade foi progressivo, a cada minuto, de acordo com a tolerância individual para manter o ato de caminhar, respeitando-se o esforço submáximo e sem corrida. O exercício foi acompanhado de estímulo verbal, o qual aconteceu no primeiro e ao término de cada minuto. O protocolo de exercício teve como base o teste de caminhada de seis minutos e protocolos desenvolvidos em esteira.⁴⁵⁻⁵²

4.7- ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi aplicada nos artigos 1 e 2. Os dados da VCap durante protocolo de exercício submáximo de seis minutos em esteira para os dois artigos foram divididos da seguinte forma:

- Os dados de VCap, em cada momento de avaliação durante o exercício, estão apresentados pela média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para a média.
- Os momentos avaliados foram subdivididos em cinco:
 - i. 1, tempo basal;
 - ii. 2, dois primeiros minutos do início do protocolo de exercício;
 - iii. 3, 3º e 4º minutos do protocolo de exercício;
 - iv. 4, 5º e 6º minutos do protocolo de exercício;
 - v. 5, imediatamente após o protocolo de exercício.

Considerou-se para a análise a divisão dos grupos por idade abaixo e acima de 12 anos e sexo. Em todas as análises foi adotado o valor de alpha de

0,05. A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for the Social Sciences* versão 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp).

No artigo 1, foram utilizados os testes de Friedman, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Já no artigo 2, foi utilizado o teste de correlação de Spearman para comparar a correlação entre a espirometria e a VCap.

4.8- ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque. O trabalho foi realizado após aprovação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp sob o número (#1182/2009) (**Anexo 1**).

Para participação das crianças e adolescentes saudáveis, e das crianças e adolescentes com FC no estudo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado e explicado aos pais ou responsáveis legais. Os adultos que consentiram participar do estudo, também assinaram o TCLE (**Apêndice 1**).

A inclusão de todos os sujeitos foi condicionada à autorização escrita de um dos pais ou responsáveis legais. Após a assinatura do TCLE, os responsáveis receberam uma cópia do mesmo. A não identificação nominal dos sujeitos avaliados, quando da divulgação dos dados obtidos, foi garantida aos pais ou responsáveis legais, mantendo-se, assim, o sigilo.

RESULTADOS

A tese foi escrita de acordo com o modelo alternativo, conforme as novas normas do curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas, da Unicamp, e desta forma, os resultados foram apresentados em forma de artigos científicos.

5.1- ARTIGO 1- ARTIGO ORIGINAL

Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Evaluation of respiratory dynamics by volumetric capnography during submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2017. pii: S0021-7557(17)30686-1. doi: 10.1016/j.jped.2017.10.007.

A autorização da Editora para inclusão do artigo na tese, encontra-se no **Anexo 7**.



Jornal de Pediatria

www.jpmed.com.br



ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of respiratory dynamics by volumetric capnography during submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill in cystic fibrosis patients[☆]

Paloma L.F. Parazzi^{a,*}, Fernando A.L. Marson^{a,b,*}, Maria A.G.O. Ribeiro^a, Camila I.S. Schivinski^c, José D. Ribeiro^a

^a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, Campinas, SP, Brazil

^b Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica, Campinas, SP, Brazil

^c Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Centro de Educação Física e Esporte, Florianópolis, SC, Brazil

Received 17 July 2017; accepted 20 October 2017

KEYWORDS

Breath;
CFTR;
Exercise;
Pulmonary function;
Slope 2;
Slope 3

Abstract

Objectives: Volumetric capnography provides the standard CO₂ elimination by the volume expired per respiratory cycle and is a measure to assess pulmonary involvement. Thus, the objective of this study was to evaluate the respiratory dynamics of healthy control subjects and those with cystic fibrosis in a submaximal exercise protocol for six minutes on the treadmill, using volumetric capnography parameters (slope 3 [Slp3], Slp3/tidal volume [Slp3/TV], and slope 2 [Slp2]).

Methods: This was a cross-sectional study with 128 subjects (cystic fibrosis, 64 subjects; controls, 64 subjects). Participants underwent volumetric capnography before, during, and after six minutes on the treadmill. Statistical analysis was performed using the Friedman, Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis tests, considering age and sex. An alpha = 0.05 was considered.

Results: Six minutes on the treadmill evaluation: in cystic fibrosis, volumetric capnography parameters were different before, during, and after six minutes on the treadmill; the same was observed for the controls, except for Slp2. Regarding age, an Slp3 difference was observed in cystic fibrosis patients regardless of age, at all moments, and in controls for age ≥ 12 years; a difference in Slp3/TV was observed in cystic fibrosis and controls, regardless of age; and an Slp2 difference in the cystic fibrosis, regardless of age. Regarding sex, Slp3 and Slp3/TV differences were observed in cystic fibrosis regardless of sex, and in controls in male participants; an Slp2 difference was in the cystic fibrosis and female participants. The analysis between groups (cystic fibrosis controls) indicated that.

[☆] Please cite this article as: Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Evaluation of respiratory dynamics by volumetric capnography during submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill in cystic fibrosis patients. J Pediatr (Rio J). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.007>

* Corresponding authors.

E-mails: palomaparazzi@yahoo.com (P.L. Parazzi), fernandolimamaron@hotmail.com (F.A.L. Marson).

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.007>

0021-7557/© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

CFTR;
Exercício;
Função pulmonar;
Respiração;
Slope 2;
Slope 3

Conclusions: Cystic fibrosis showed greater values of the parameters before, during, and after exercise, even when stratified by age and sex, which may indicate ventilation inhomogeneity in the peripheral pathways in the cystic fibrosis.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Avaliação da dinâmica respiratória por capnografia volumétrica durante o protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira em pacientes com fibrose cística

Resumo

Objetivos: A capnografia volumétrica fornece o padrão de eliminação do CO₂, pelo volume expirado por ciclo respiratório, e avalia o comprometimento pulmonar. O objetivo do estudo foi avaliar a dinâmica respiratória de indivíduos controles saudáveis e em indivíduos fibrose cística, em um protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira (SMWT), por parâmetros da capnografia volumétrica [slope 3 (Slp3), Slp3/volume corrente (Slp3/TV) e slope 2 (Slp2)].

Métodos: Estudo de corte transversal com 128 indivíduos [(fibrose cística) 64 indivíduos; (controles) 64 indivíduos]. Os participantes realizaram capnografia volumétrica antes, durante e após seis minutos em esteira. Análise estatística realizada pelos testes de Friedman, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, considerado a idade e o sexo. Alpha = 0,05.

Resultados: Avaliação de seis minutos em esteira: na fibrose cística, os parâmetros da capnografia volumétrica foram diferentes antes, durante e após seis minutos em esteira, o mesmo ocorreu nos controles, exceto para o Slp2. Considerando a idade: (Slp3) diferença na FC, independentemente da idade, em todos os momentos e nos controles apenas para ≥ 12 anos; (Slp3/TV) diferença para fibrose cística e controles independentemente da idade; (Slp2) diferença apenas para o grupo fibrose cística, independentemente da idade. Considerando o sexo: (Slp3 e Slp3/TV) diferença para fibrose cística, independentemente do sexo, e controles apenas no sexo masculino; (Slp2) diferença para fibrose cística e sexo feminino. Análise entre grupos (fibrose cística versus controles): Slp3 e Slp3/TV identificou a fibrose cística, independentemente da idade e sexo, enquanto o Slp2 evidenciou a fibrose cística considerando a idade.

Conclusão: A fibrose cística apresentou maiores valores dos parâmetros antes, durante e após exercício, inclusive quando se considerou idade e sexo, podendo indicar não homogeneidade da distribuição da ventilação nas vias periféricas.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

In cystic fibrosis (CF; OMIM: #219700) there is a progressive decline of lung function that is determinant of patients' mortality. However, recently, favorable CF prognosis have been demonstrated in subjects with better aerobic conditioning and nutritional status.^{1,2} For this reason, markers that show limitations to exercise and that evaluate progressive pulmonary deterioration have been studied.^{2,3}

CF shows progressive involvement of peripheral airways (pulmonary silent zone), considering that conventional pulmonary function tests are ineffective to correctly assess the region.^{4,5} Thus, volumetric capnography (VCap) arises as an alternative to assess the partial pressure of carbon dioxide (VCO₂) in the gas that comes in and out of the lungs over time and to detect homogenization of the pulmonary periphery at the beginning of the gas washout. VCap provides gas transport indexes in the alveolar airways of the lung periphery, slope 3. In summary, VCap is a low cost procedure, easy

to administer, that is well tolerated and does not require a maneuver that is forced or hard to understand. In addition, it can detect early pulmonary alterations.^{5,6}

Therefore, the objective of this study was to evaluate the respiratory dynamics of healthy control children and adolescents and those with CF in a submaximal exercise protocol on treadmill for six minutes (SMWT) considering VCap parameters (slope 3, slope 3/exhaled tidal volume [slope 3/TV], and slope 2).

Methods

This was a cross-sectional study with 128 subjects, 64 with CF and 64 healthy control volunteers. The study included subjects with CF who agreed to participate in the study and who met the inclusion criteria. A signed informed consent was obtained from all participants included in the study. The study followed the ethical criteria of the Helsinki Convention

and was approved by the Ethics Committee of the institution (No. 1182/2009).

CF group

Inclusion criteria were: age between 6 and 25 years; CF diagnosis by two sweat tests with chloride values above 60 mEq/L and/or presence of two mutations in the (cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) gene^{3,7,8}; and clinical stability determined by two clinical scores: Cystic Fibrosis Foundation Clinical Score and Cystic Fibrosis Clinical Score.^{9,10} Disease severity was classified in accordance with the Shwachman-Kulczycki score.¹¹

Control group

Healthy subjects aged between 6 and 25 years were randomly selected among students of public and private schools located in the same neighborhood as this university. Participants answered a questionnaire about health conditions and did not present acute respiratory disease or modification in the spirometry variables.

Volumetric capnography

The subjects underwent the VCap on a treadmill. In VCap, the Co₂smo Plus Dx-8100 monitor (Novamatrix, Medical Systems, USA) was used to evaluate the participants four minutes before SMWT, six minutes during it, and four minutes after the test. The system is not invasive and is composed of a monitor containing a capnograph, pulse oximetry, and pneumotachograph. VCap and pneumotachograph measurements were obtained in real time by the expired gas analysis. The Co₂smo Plus Dx-8100 monitor was linked to a computer equipped with the software to record flow, volume, pressure, pressure-volume, volume flow, and VCap and curves measurements.

The sensor of the monitor was connected to a nozzle, and a nasal clip was used to avoid air escape through the nose. At the end of collection, an offline sequence of respiratory cycles was selected to admit a coefficient of variation for the TV lower than 25% of the mean TV, and a coefficient of variation lower than 10% in millimeters of mercury (mmHg) was admitted for EtCO₂. Respiratory cycles with zero value for the slope 3 were eliminated. The result was obtained from the mean of variables during the minutes of monitorization.^{3,5,9}

In this study, the following measures were assessed: (i) TV: volume of air exhaled in one breath, measured in milliliters (mL); (ii) Slope of phase II of the VCap curve (slope 2), measured in mmHg/L; (iii) Slope of phase III of VCap curve (slope 3): measured in mmHg/L.

Submaximal exercise of six minutes on the treadmill (SMWT)

Before starting the SMWT on the treadmill, the anthropometric assessment was conducted, which included weight (kg), height (cm), and calculation of body mass index (BMI). Participants walked on a treadmill (Caloi Electronics® Pro

CL 5004, SP, Brazil) for six minutes to analyze the behavior of the VCap variables. SMWT started with the treadmill paused. The speed was progressively increased every minute according to the individual's tolerance to walking, without running, and respecting the submaximal effort of each individual.^{3,10}

Immediately before the SMWT, the participant remained at rest for four minutes to assess the VCap. Then, the SMWT was started, and the VCap data were measured during the SMWT.

The exercise was accompanied by verbal stimuli, which was provided on the first minute and at the end of each minute.

The exercise protocol was based on the SMWT and on protocols developed on treadmill.^{3,10-15}

Statistical analysis

For each moment of evaluation during the exercise, the VCap data are presented by the mean, standard deviation, median, minimum, maximum, and the confidence interval for the mean. The moments evaluated were: (1) baseline; (2) 1st and 2nd minutes of SMWT; (3) 3rd and 4th minutes of SMWT; (4) 5th and 6th minutes of SMWT; and (5) after SMWT. Statistical analysis was performed in the software SPSS, version 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 – Armonk, NY: IBM Corp.) using Friedman, Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis tests. The analyses considered the age and sex of subjects. An alpha = 0.05 was considered.

Results

In the CF and control groups, slope 3, slope 3/TV, and slope 2 presented differences among the moments analyzed ($p < 0.05$). Slope 3 showed higher values in the CF and control groups at moments 1, 3, 4, and 5 ($p < 0.05$), while slope 3/TV showed higher values in the CF and control groups for all the moments ($p < 0.05$; Table 1 and Fig. 1).

Considering the subjects by age group, the slope 3 showed difference in CF between the analyzed moments regardless of age, whereas the controls only showed difference in subjects aged ≥ 12 years ($p < 0.05$; Table 2 and Fig. 1). The slope 3/TV showed difference in the CF and control groups regardless of age, in all the moments analyzed (Table 2 and Fig. 1). When stratified by age group, slope 3, slope 3/TV, and slope 2 were able to differentiate the groups (CF and controls), at all moments and in all the analyses (Table 2).

Regarding sex, no differences were observed between the moments in the parameters slope 3 and slope 3/TV for the controls of the female sex ($p > 0.05$) (Table 3; Fig. 1). In turn, slope 2 only showed differences between the moments for the females from the CF group ($p < 0.05$; Table 3). The slope 3 and slope 3/TV were able to differentiate the groups (CF and controls), at all moment and in all the analyses, when sex was considered (Table 3).

Table 1 Association of slope 3, slope 3/TV, and slope 2 among subjects with cystic fibrosis ($n=64$) and healthy controls ($n=64$) in different moments of the volumetric capnography.

Markers	Group ^a		Moment					p-Value	
			1	2	3	4	5		
Slope 3	Cystic fibrosis	Mean \pm SD	37.61 \pm 3.01	35.8 \pm 4.52	31.2 \pm 2.75	30.98 \pm 2.8	38.05 \pm 3.75	<0.001 (1 \neq 2, 3 and 4; 4 \neq 1 and 5; 5 \neq 3 and 4)	
		Median	34.5	27.29	26.41	23.74	33.77		
		Minimum	5	6.05	6.24	6.51	6.85		
		Maximum	140.1	246.48	99.47	99.34	170.58		
		95% CI	31.58–43.64	26.76–44.84	25.71–36.7	25.36–36.59	30.55–45.55		
	Controls	Mean \pm SD	20.95 \pm 2.25	20.44 \pm 2.65	18.49 \pm 2.6	17.55 \pm 2.01	18.24 \pm 2.77		0.019 (1 \neq 3, 4 and 5)
		Median	16.15	12.75	13.4	12.31	12.57		
		Minimum	1.5	4.63	4.58	3.5	1		
		Maximum	91	147.71	97.61	78.08	163.67		
		95% CI	16.45–25.45	15.13–25.76	13.28–23.7	13.52–21.58	12.71–23.78		
		p-Value	<0.001	0.052	<0.001	<0.001	<0.001		
Slope 3/tidal volume	Cystic fibrosis	Mean \pm SD	0.16 \pm 0.02	0.15 \pm 0.04	0.1 \pm 0.01	0.1 \pm 0.01	0.17 \pm 0.03	<0.001 (1 \neq 2, 3 and 4; 4 \neq 1 and 5; 5 \neq 3 and 4)	
		Median	0.13	0.06	0.06	0.05	0.1		
		Minimum	0.01	0.01	0	0	0.01		
		Maximum	1.4	3.04	0.54	0.52	2.05		
		95% CI	0.11–0.21	0.05–0.25	0.07–0.14	0.07–0.13	0.1–0.25		
	Controls	Mean \pm SD	0.07 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02		<0.001 (1 \neq 3, 4 and 5)
		Median	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02		
		Minimum	0	0	0	0	0		
		Maximum	0.67	1.74	0.76	0.85	1.41		
		95% CI	0.04–0.09	0.01–0.12	0.02–0.09	0.02–0.08	0.02–0.11		
		p-Value	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001		
Slope 2	Cystic fibrosis	Mean \pm SD	487.55 \pm 21.57	449.93 \pm 20.28	450.8 \pm 21.44	443.29 \pm 24.02	483.63 \pm 24.91	<0.001 (1 \neq 2, 3 and 4; 4 \neq 1 and 5; 5 \neq 3 and 4)	
		Median	480.63	439.04	402.71	385.18	462.7		
		Minimum	140	147.49	167.4	161.66	139		
		Maximum	940.17	1003.17	1070.96	1173.23	1366.24		
		95% CI	444.43–530.68	409.39–490.48	407.95–493.65	395.28–491.3	433.84–533.42		
	Controls	Mean \pm SD	455.95 \pm 21.17	415.73 \pm 15.35	408.27 \pm 16.88	409.1 \pm 16.18	428.99 \pm 19.65		0.101
		Median	440.06	401.39	380.12	388.58	400.36		
		Minimum	225.88	228.65	207.82	207.76	240.28		
		Maximum	1215.58	791.22	816.03	779.63	1184.37		
		95% CI	413.64–498.25	385.04–446.41	374.53–442.02	376.75–441.44	389.72–468.26		
		p-Value	0.596	0.596	0.216	0.86	0.052		

SD, standard deviation; CI, confidence interval; 1, baseline; 2, 1st and 2nd minutes of the SMWT; 3, 3rd and 4th minutes of the SMWT; 4, 5th and 6th minutes of the SMWT; 5, after the SMWT; SMWT, six-minute walk test on the treadmill. Alpha = 0.05.

The Kruskal–Wallis and Friedman tests were used. Data with positive p -values are presented in bold.

Table 2 Association of slope 3, slope 3/TV, and slope 2 among subjects with cystic fibrosis ($n=64$) and healthy controls ($n=64$) considering the age in different moments of volumetric capnography.

Markers	Group ^a		Moment					p-Value
			1	2	3	4	5	
Slope 3	Cystic fibrosis <12 years old (A)	Mean ± SD	44.69 ± 4.91	45.79 ± 8.84	36.29 ± 4.54	37.76 ± 4.47	44.38 ± 5.1	0.034 (3 ≠ 1, 5)
		Median	38.04	32.01	27.09	28.51	36.84	
		Minimum	16.38	15.4	13.25	12.15	11.71	
		Maximum	140.1	246.48	99.47	99.34	135.6	
		95% CI	34.59–54.8	27.6–63.98	26.95–45.64	28.55–46.96	33.9–54.87	
	Controls <12 years old (B)	Mean ± SD	24.57 ± 3.51	25.32 ± 4.3	23.35 ± 4.3	21.63 ± 3.16	22.85 ± 4.56	0.445
		Median	17.63	19.04	13.5	13.54	14.84	
		Minimum	1.5	7.17	7.52	6.7	1	
		Maximum	91	147.71	97.61	78.08	163.67	
		95% CI	17.43–31.71	16.58–34.05	14.62–32.07	15.2–28.06	13.6–32.1	
	Cystic fibrosis ≥12 years old (C)	Mean ± SD	32.44 ± 3.61	28.51 ± 4.15	27.49 ± 3.33	26.03 ± 3.41	33.43 ± 5.24	0.006 (4 ≠ 1, 2, 3, 5)
		Median	31.6	18.13	24.56	20.06	27.52	
		Minimum	5	6.05	6.24	6.51	6.85	
		Maximum	102.12	123.5	84.87	85.1	170.58	
		95% CI	25.11–39.78	20.10–36.93	20.73–34.25	19.09–32.96	22.80–44.07	
	Controls ≥12 years old (D)	Mean ± SD	15.99 ± 1.98	13.77 ± 1.55	11.89 ± 1	11.96 ± 1.48	11.93 ± 1.38	0.028 (1 ≠ 3, 4, 5)
		Median	13.05	10.84	11.9	9.37	10.21	
		Minimum	4.79	4.63	4.58	3.5	1.21	
		Maximum	39.04	36.72	23.6	36.25	32.95	
		95% CI	11.91–20.07	10.57–16.96	9.77–13.9	8.92–15	9.08–14.77	
		p-Value	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	
			(A ≠ B, C, D; C ≠ A, B, D; B ≠ A, C; D ≠ A, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, B, D; B ≠ A, C, D; D ≠ A, B, C)	
Slope 3/tidal volume	Cystic fibrosis <12 years old (A)	Mean ± SD	0.21 ± 0.04	0.25 ± 0.11	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.2 ± 0.03	<0.001 (1 and 5 ≠ 2, 3, 4; 2 ≠ 1, 3, 5; 3 ≠ 1, 2, 5; 4 ≠ 1, 5)
		Median	0.14	0.09	0.07	0.08	0.18	
		Minimum	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	
		Maximum	1.4	3.04	0.54	0.52	0.98	
		95% CI	0.11–0.32	0.02–0.48	0.09–0.2	0.09–0.2	0.12–0.27	
	Controls <12 years old (B)	Mean ± SD	0.09 ± 0.02	0.1 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.1 ± 0.04	0.005 (1 and 5 ≠ 3, 4; 2 ≠ 4; 3 ≠ 1, 5; 4 ≠ 1, 2, 5)
		Median	0.05	0.03	0.02	0.02	0.03	
		Minimum	0	0.01	0.01	0.01	0	
		Maximum	0.67	1.74	0.76	0.85	1.41	
		95% CI	0.05–0.13	0.01–0.2	0.03–0.14	0.02–0.12	0.02–0.18	

Table 2 (Continued)

Markers	Group ^a		Moment					p-Value
			1	2	3	4	5	
Slope 2	Cystic fibrosis ≥12 years old (C)	Mean ± SD	0.12 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.16 ± 0.05	<0.001
		Median	0.07	0.03	0.03	0.03	0.07	(1 and 5 ≠ 2, 3, 4; 2 and 3 ≠ 1, 4, 5; 4 ≠ 1, 2, 3, 5)
		Minimum	0.01	0.01	0	0	0.01	
		Maximum	0.64	0.57	0.51	0.49	2.05	
		95% CI	0.07–0.16	0.04–0.12	0.04–0.11	0.03–0.1	0.04–0.27	
	Controls ≥12 years old (D)	Mean ± SD	0.04 ± 0	0.02 ± 0	0.01 ± 0	0.01 ± 0	0.02 ± 0	0.001
		Median	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	(1 ≠ 2, 3, 4, 5; 2 and 5 ≠ 1, 4; 3 ≠ 1; 4 ≠ 1, 2, 5)
		Minimum	0.01	0	0	0	0	
		Maximum	0.15	0.07	0.04	0.08	0.09	
		95% CI	0.02–0.05	0.01–0.03	0.01–0.02	0.01–0.02	0.01–0.03	
		p-Value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
			(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	(A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, C)	
	Cystic fibrosis <12 years old (A)	Mean ± SD	562.34 ± 28.52	537.44 ± 29.71	534 ± 32.3	529.34 ± 33.79	551.43 ± 28.59	0.017
		Median	548.63	554.58	549.36	566.16	553.21	(1 and 5 ≠ 3, 4)
		Minimum	332.84	340.24	279.94	277.46	304.51	
Maximum		940.17	1003.17	1070.96	919.83	871.09		
95% CI		503.7–620.97	476.35–598.52	467.59–600.41	459.87–598.8	492.66–610.2		
Controls <12 years old (B)	Mean ± SD	517.42 ± 30.66	470.71 ± 20.77	460.03 ± 24.62	462.76 ± 22.44	490.97 ± 28.59	0.497	
	Median	476.5	450.06	421.89	427	462.52		
	Minimum	273	272.59	287.67	293.25	277.14		
	Maximum	1215.58	791.22	816.03	779.63	1184.37		
	95% CI	455.22–579.62	428.58–512.84	410.09–509.97	417.23–508.29	432.98–548.96		
Cystic fibrosis ≥12 years old (C)	Mean ± SD	432.98 ± 28.01	386.08 ± 22.62	390.08 ± 24.47	380.49 ± 29.75	434.15 ± 35.87	0.003	
	Median	400.21	381.25	347.12	366.42	430.06	(4 ≠ 1, 3, 5)	
	Minimum	140	147.49	167.4	161.66	139		
	Maximum	833.67	708.09	924	1173.23	1366.24		
	95% CI	376.17–489.79	340.18–431.97	340.45–439.72	320.14–440.84	361.39–506.92		
Controls ≥12 years old (D)	Mean ± SD	371.7 ± 17.82	340.37 ± 12.55	337.35 ± 12.33	335.55 ± 13.72	344.05 ± 13.67	0.244	
	Median	351	334.85	338.1	340.32	341.68		
	Minimum	225.88	228.65	207.82	207.76	240.28		
	Maximum	602.15	464.55	471.01	519.02	501.23		
	95% CI	335.07–408.33	314.56–366.18	311.99–362.71	307.34–363.76	315.94–372.17		
	p-Value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
		(A ≠ C, D; C ≠ A, B; B ≠ C, D; D ≠ A, B)	(A ≠ C, D; C ≠ A, B; B ≠ C, D; D ≠ A, B)	(A ≠ C, D; C ≠ A, B; B ≠ C, D; D ≠ A, B)	(A ≠ C, D; C ≠ A, B; B ≠ C, D; D ≠ A, B)	(A ≠ C, D; C ≠ A, B; B ≠ C, D; D ≠ A, B, C)		

SD, standard deviation; CI, confidence interval; 1, baseline; 2, 1st and 2nd minutes of the SMWT; 3, 3rd and 4th minutes of the SMWT; 4, 5th and 6th minutes of the SMWT; 5, after the SMWT; SMWT, six-minute walk test on the treadmill. Alpha = 0.05. The Kruskal–Wallis and Friedman tests were used. Data with positive *p*-values are presented in bold.

Table 3 Association of slope 3, slope 3/TV, and slope 2 among subjects with cystic fibrosis ($n=64$), and healthy controls ($n=64$) considering the sex in different moments of volumetric capnography.

Markers	Group ^a		Moment					p-Value
			1	2	3	4	5	
Slope 3	Cystic fibrosis and masculine (A)	Mean ± SD	37.67 ± 4.62	38.16 ± 7.98	27.97 ± 3.46	28.81 ± 3.63	35.45 ± 3.58	0.008 (1 and 5 ≠ 3, 4)
		Median	34.5	24.96	19.95	24.02	37.12	
		Minimum	6.95	9.15	6.65	6.57	6.85	
		Maximum	140.1	246.48	81.12	85.66	84.58	
		95% CI	28.23–47.11	21.88–54.44	20.91–35.02	21.4–36.23	28.14–42.75	
	Controls and masculine (B)	Mean ± SD	23.36 ± 3.69	26.88 ± 5.29	23.51 ± 5.36	21.93 ± 3.94	19.89 ± 2.74	0.04 (3 ≠ 1, 2)
		Median	17.25	19.67	12.96	13.72	14.87	
		Minimum	1.5	4.82	4.58	3.5	4.17	
		Maximum	91	147.71	97.61	78.08	59.21	
		95% CI	15.81–30.91	16.05–37.7	12.54–34.48	13.87–30	14.27–25.51	
	Cystic fibrosis and feminine (C)	Mean ± SD	37.55 ± 3.94	33.44 ± 4.37	34.44 ± 4.25	33.14 ± 4.3	40.65 ± 6.63	0.029 (1 ≠ 2, 4)
		Median	34.1	27.29	27.32	23.74	32.31	
		Minimum	5	6.05	6.24	6.51	8.14	
		Maximum	104.26	105.14	99.47	99.34	170.58	
		95% CI	29.5–45.6	24.51–42.37	25.76–43.12	24.36–41.92	27.13–54.18	
	Controls and feminine (D)	Mean ± SD	18.83 ± 2.7	14.77 ± 1.25	14.06 ± 0.91	13.68 ± 1.25	16.79 ± 4.64	0.230
		Median	15.29	12.32	13.84	11.76	11.37	
		Minimum	4.78	4.63	4.75	4.89	1	
Maximum		90.04	35.56	28.5	36.25	163.67		
95% CI		13.32–24.34	12.20–17.33	12.2–15.92	11.13–16.23	7.34–26.24		
		p-Value	<0.001 (A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	0.038 (A, C, B ≠ D)	<0.001 (A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	<0.001 (A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	<0.001 (A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	
Slope 3/tidal volume	Cystic fibrosis and masculine (A)	Mean ± SD	0.21 ± 0.04	0.25 ± 0.11	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.2 ± 0.03	<0.001 (1 and 5 ≠ 2, 3, 4; 2 ≠ 1, 4, 5; 3 ≠ 1, 5; 4 ≠ 1, 2, 5)
		Median	0.14	0.09	0.07	0.08	0.18	
		Minimum	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	
		Maximum	1.4	3.04	0.54	0.52	0.98	
		95% CI	0.11–0.32	0.02–0.48	0.09–0.2	0.09–0.2	0.12–0.27	
	Controls and masculine (B)	Mean ± SD	0.09 ± 0.02	0.1 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.1 ± 0.04	0.001 (1, 2 and 5 ≠ 3, 4)
		Median	0.05	0.03	0.02	0.02	0.03	
		Minimum	0	0.01	0.01	0.01	0	
		Maximum	0.67	1.74	0.76	0.85	1.41	
		95% CI	0.05–0.13	0.01–0.2	0.03–0.14	0.02–0.12	0.02–0.18	

Table 3 (Continued)

Markers	Group ^a		Moment					p-Value	
			1	2	3	4	5		
Slope 2	Cystic fibrosis and feminine (C)	Mean ± SD	0.12 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.16 ± 0.05	<0.001 (1 and 5 ≠ 2, 3 and 4; 2 ≠ 1, 4, 5; 3 ≠ 1, 5; 4 ≠ 1, 2, 5)	
		Median	0.07	0.03	0.03	0.03	0.07		
		Minimum	0.01	0.01	0	0	0.01		
		Maximum	0.64	0.57	0.51	0.49	2.05		
		95% CI	0.07–0.16	0.04–0.12	0.04–0.11	0.03–0.1	0.04–0.27		
	Controls and feminine (D)	Mean ± SD	0.04 ± 0	0.02 ± 0	0.01 ± 0	0.01 ± 0	0.02 ± 0	0.23	
		Median	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01		
		Minimum	0.01	0	0	0	0		
		Maximum	0.15	0.07	0.04	0.08	0.09		
		95% CI	0.02–0.05	0.01–0.03	0.01–0.02	0.01–0.02	0.01–0.03		
		p-Value	<0.001	0.01	<0.001	<0.001	<0.001		
			(A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	(D ≠ A, C)	(A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	(A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)	(A and C ≠ B, D; B and D ≠ A, C)		
	Slope 2	Cystic fibrosis and masculine	Mean ± SD	562.34 ± 28.52	537.44 ± 29.71	534 ± 32.3	529.34 ± 33.79	551.43 ± 28.59	0.068
			Median	548.63	554.58	549.36	566.16	553.21	
			Minimum	332.84	340.24	279.94	277.46	304.51	
Maximum			940.17	1003.17	1070.96	919.83	871.09		
95% CI			503.7–620.97	476.35–598.52	467.59–600.41	459.87–598.8	492.66–610.2		
Controls and masculine		Mean ± SD	517.42 ± 30.66	470.71 ± 20.77	460.03 ± 24.62	462.76 ± 22.44	490.97 ± 28.59	0.238	
		Median	476.5	450.06	421.89	427	462.52		
		Minimum	273	272.59	287.67	293.25	277.14		
		Maximum	1215.58	791.22	816.03	779.63	1184.37		
		95% CI	455.22–579.62	428.58–512.84	410.09–509.97	417.23–508.29	432.98–548.96		
Cystic fibrosis and feminine		Mean ± SD	432.98 ± 28.01	386.08 ± 22.62	390.45 ± 24.47	380.49 ± 29.75	434.15 ± 35.87	0.001 (1 and 5 ≠ 3, 4)	
		Median	400.21	381.25	347.12	366.42	430.06		
		Minimum	140	147.49	167.4	161.66	139		
		Maximum	833.67	708.09	924	1173.23	1366.24		
		95% CI	376.17–489.79	340.18–431.97	340.45–439.72	320.14–440.84	361.39–506.92		
Controls and feminine	Mean ± SD	371.7 ± 17.82	340.37 ± 12.55	337.35 ± 12.33	335.55 ± 13.72	344.05 ± 13.67	0.189		
	Median	351	334.85	338.1	340.32	341.99			
	Minimum	225.88	228.65	207.82	207.76	240.28			
	Maximum	602.15	464.55	471.01	519.02	501.23			
	95% CI	335.07–408.33	314.56–366.18	311.99–362.71	307.34–363.76	315.94–372.17			
	p-Value	0.222	0.808	0.463	0.801	0.129			

SD, standard deviation; CI, confidence interval; 1, baseline; 2, 1st and 2nd minutes of the SMWT; 3, 3rd and 4th minutes of the SMWT; 4, 5th and 6th minutes of the SMWT; 5, after the SMWT; SMWT, six-minute walk test on the treadmill. Alpha = 0.05. The Kruskal–Wallis and Friedman tests were used. Data with positive p-values are presented in bold.

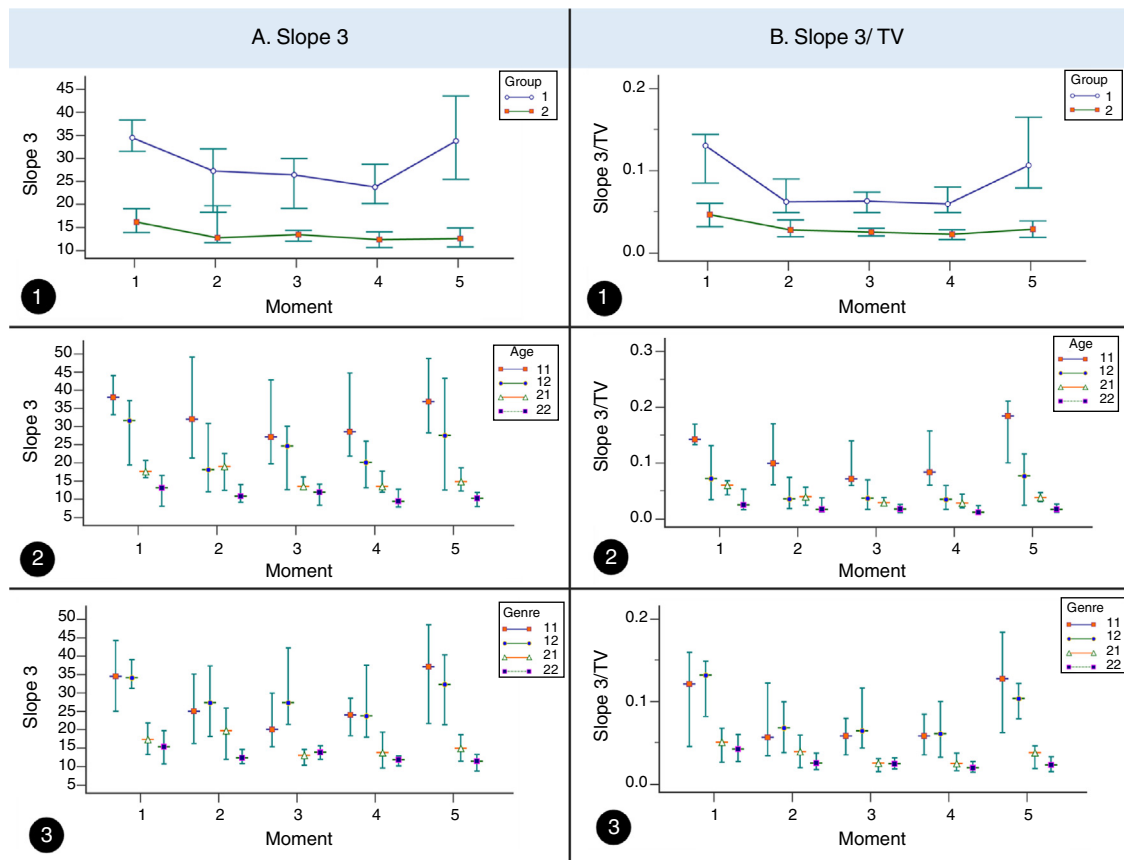


Figure 1 Volumetric capnography association among subjects with cystic fibrosis. A. Slope 3 association among subjects with cystic fibrosis (CF, 1) ($n=64$) and healthy controls (2) ($n=64$) considering age and sex in different moments of volumetric capnography. 1. Association of slope 3 with CF and controls. (moment 1) 1 = 34.5, 2 = 16.15, (moment 2) 1 = 27.29, 2 = 12.75. (moment 3) 1 = 26.41, 2 = 13.4. (moment 4) 1 = 23.74, 2 = 12.31. (moment 5) 1 = 33.77, 2 = 12.57. 2. Association of slope 3 with CF and controls considering age. (moment 1) 11 (CF + <12 years) = 38.04, 12 (CF + \geq 12 years) = 31.6, 21 (controls + <12 years) = 17.63, 22 (controls + \geq 12 years) = 13.05. (moment 2) 11 = 32.01, 12 = 18.13, 21 = 19.04, 22 = 10.84. (moment 3) 11 = 27.09, 12 = 24.56, 21 = 13.5, 22 = 11.9. (moment 4) 11 = 28.51, 12 = 20.06, 21 = 13.54, 22 = 9.37. (moment 5) 11 = 36.84, 12 = 27.52, 21 = 14.84, 22 = 10.21. 3. Association of slope 3 with CF and controls considering sex. (moment 1) 11 (CF + masculine) = 34.5, 12 (CF + feminine) = 34.1, 21 (controls + masculine) = 17.25, 22 (controls + feminine) = 15.29. (moment 2) 11 = 24.96, 12 = 27.29, 21 = 19.67, 22 = 12.32. (moment 3) 11 = 27.97, 12 = 27.32, 21 = 12.96, 22 = 13.84. (moment 4) 11 = 24.02, 12 = 23.74, 21 = 13.72, 22 = 11.76. (moment 5) 11 = 37.12, 12 = 32.31, 21 = 14.87, 22 = 11.37. B. Slope 3/tidal volume association among subjects with CF (1) ($n=64$) and healthy controls (controls, 2) ($n=64$) considering the age and sex in different moments of volumetric capnography. 1. Association of slope 3 with CF and controls. (moment 1) 1 = 0.13, 2 = 0.04, (moment 2) 1 = 0.06, 2 = 0.02. (moment 3) 1 = 0.06, 2 = 0.02. (moment 4) 1 = 0.05, 2 = 0.02. (moment 5) 1 = 0.1, 2 = 0.02. 2. Association of slope 3 with CF and controls considering age. (moment 1) 11 (CF + <12 years) = 0.14, 12 (CF + \geq 12 years) = 0.07, 21 (controls + <12 years) = 0.05, 22 (controls + \geq 12 years) = 0.02. (moment 2) 11 = 0.09, 12 = 0.03, 21 = 0.03, 22 = 0.01. (moment 3) 11 = 0.07, 12 = 0.03, 21 = 0.02, 22 = 0.01. (moment 4) 11 = 0.08, 12 = 0.03, 21 = 0.02, 22 = 0.01. (moment 5) 11 = 0.18, 12 = 0.07, 21 = 0.03, 22 = 0.01. 3. Association of slope 3/tidal volume with CF and controls considering sex. (moment 1) 11 (CF + masculine) = 0.14, 12 (CF + feminine) = 0.07, 21 (controls + masculine) = 0.05, 22 (controls + feminine) = 0.02. (moment 2) 11 = 0.09, 12 = 0.03, 21 = 0.03, 22 = 0.01. (moment 3) 11 = 0.07, 12 = 0.03, 21 = 0.02, 22 = 0.01. (moment 4) 11 = 0.08, 12 = 0.03, 21 = 0.02, 22 = 0.01. (moment 5) 11 = 0.18, 12 = 0.07, 21 = 0.02, 22 = 0.01. (moments) 1, baseline time in the SMWT; 2, 1st and 2nd minutes of the SMWT; 3, 3rd and 4th minutes of the SMWT; 4, 5th and 6th minutes of the SMWT; 5, after the SMWT; SMWT, six-minute walk test on the treadmill. TV, tidal volume. We used the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis and Friedman tests. Alpha = 0.05. The medians and the 95% confidence interval are represented in the graphs.

Discussion

The authors believe that this is the first time the VCap parameters during exercise are compared in healthy subjects and CF subjects. The study demonstrated the possibility of obtaining markers in a non-invasive way and through a submaximal effort protocol that is tolerable by participants.

Specifically, VCap presented numerous indexes, such as the slope 3, which provides data about the dynamics of gas transport in the alveolar airways of the lung periphery. The inclination of slope 3 is determined by the emptying nature of the alveolar units: synchronous or asynchronous.^{16,17}

Emptying is synchronous when the gas simultaneously expires from the alveoli, resulting in phase III horizontal or

with minimal tilt. In turn, sequential/late emptying occurs when the alveolar units are emptied in an asynchronous manner, i.e., with longer time constants, making the PCO_2 higher, resulting in a growing inclination of slope 3. Slope 3 depends on the numerous alveoli emptying patterns with different ventilation/perfusion ratios (V/Q), as the continuous elimination of CO_2 in the alveoli, making the VCap a useful tool to detect anomalies in the maladjustment between V/Q .^{9,18,19}

Slope 3 presented higher values in the CF, indicating a ventilation inhomogeneity in the distal airspaces in comparison with controls.^{5,17} Veronez et al. described that the increase in slope 3 in subjects with bronchiectasis, related or not to the CF, indicated diffuse disease of small airways.⁶

The behavior of slope 3 during physical exercise observed in this research was similar in the CF and control groups. A decrease in the values of the index was noted during the physical exercise, followed by a quick recovery. However, higher values of slope 3 inclination probably occurred in the CF due to greater retention of exhaled carbon dioxide (VCO_2), but it is necessary to consider other hypothesis, such as earlier emptying of alveolar dead space regions (V/Q relationships) and variations in cardiac output. Therefore, the CF group presented increased values of slope 3 during the evaluation, indicating initial ventilation inhomogeneity during the rest. This fact is justified in the CF by the largest CO_2 production and retention, increase in airway resistance, decreased functional residual capacity, and changes in cardiac debit during physical activity – these factors can affect the V/Q ratio and influence the height/slope 3.^{20–23}

Still considering the slope 3, some authors suggest that it should be standardized by TV .^{5,6,9} Almeida et al. noted increased slope3/ TV in subjects with asthma, in comparison with controls, suggesting ventilation inhomogeneity in the distal airspaces and indicating chronic airway structural disorders and acute reversible changes observed in the bronchial challenge test.⁹ Moreover, Ribeiro et al., when using spirometry and the VCap to assess lung function in CF, identified an increase in slope 3/ TV , even in subjects with normal spirometry.⁵ The present study corroborates those findings and identified an increased slope 3/ TV during physical exercise in the CF when compared with controls.

The slope 3 and/or slope 3/ TV show association even in the CF with age younger than 12 years. Thus, since a young age, the CF group present alterations in the respiratory dynamics, but does not compromise the physical activity performance.

Numerous features on the physiology of physical effort considering the age group and sex are observed. In this line, the higher values of slope 3 were observed in male participants from the CF group. However, when normalizing by TV (slope 3/ TV), the higher values were observed in female participants from the CF group. This observation is due to the increase of maximal oxygen consumption (VO_2max) in absolute terms throughout the age groups, with greater acceleration in boys than in girls. This event is closely related to the increase in muscle mass, in a way that when considering the VO_2max fixed by indicators of muscle mass, there is no increase with age in male children and adolescents (VO_2max/kg – body weight remains constant), while there is a progressive decline in girls (decrease in VO_2max/kg -body weight).^{24–26} Thus, the anaerobic power

does not differ between sexes in prepubescent individuals, but it increase proportionally in males from puberty onwards. All of that is due to the development of muscle mass and effect of hormonal maturation on the functional musculoskeletal characteristics.^{27–30}

Although the CF group presented reduction of the alveolar ventilation and change in the V/Q ratio, as evidenced by the curve of slope 3, the patients in this group were able to perform the physical exercise protocol without complications.

VCap is not widely used in clinical practice mainly due to little understanding of the data obtained, as well as the scarcity of published studies. This study described the behavior of slope 2 and slope 3 during submaximal physical exercise in CF patients; it was observed that patients show functional alterations from the baseline period, which are accentuated during exercise. In addition, although no ventilation homogeneity was observed in the pulmonary periphery in the CF group, patients were able to perform submaximal exercises for short periods of time. Data from slope 2 and slope 3 showed that even asymptomatic patients presented changes in lung function, which indicates the need for earlier intervention to minimize chronic lung degradation.

In conclusion, the VCap parameters analysis demonstrated that CF subjects present alterations in respiratory dynamics during physical exercise and that these alterations are related to the distal airspaces with heterogeneity of emptying gases.

Funding

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) for research support and scholarships (#2011/12939-4, #2011/18845-1, #2015/12183-8 and #2015/12858-5 to FALM and JDR); Fundo de Apoio à Pesquisa, ao Ensino e à Extensão da Universidade Estadual de Campinas for research support (#0648/2015 to FALM). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico for scholarship to PLFP.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank Adyléia Aparecida Contrera Dalbo Toro, Arthur Kmit, Roberto José Negrão Nogueira, Kátia Cristina Alberto Aguiar, Aléthea Guimarães Farias, Taís Daiene Russo Hortêncio, Aline Gonçalves, Gabriel Hessel, Renan Marrichi Mauch, Andressa de Oliveira Peixoto, Luciana Cardoso Bonadia, Carmen Sílvia Bertuzzo, Stéphanie Villa-Nova Pereira, Antônio Fernando Ribeiro, Carla Cristina de Souza Gomez, and Silvana Dalge Severino, who contributed to the studies on cystic fibrosis in this reference center. They would also like to thank the Espaço da Escrita project/General Coordination of Unicamp for the English translation of this article.

References

- Pianosi PT, Liem RI, McMurray RG, Cerny FJ, Falk B, Kemper HC. Pediatric exercise testing: value and implications of peak oxygen uptake. *Children (Basel)*. 2017;4:2–9.
- Bieli C, Summermatter S, Boutellier U, Moeller A. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:331–6.
- Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, et al. Ventilatory abnormalities in subjects with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med*. 2015;15:63.
- Weir E, Burns PD, Devenny A, Young D, Paton JY. Cardiopulmonary exercise testing in children with cystic fibrosis: one centre's experience. *Arch Dis Child*. 2017;102:440–4.
- Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis subjects. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509–17.
- Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult subjects with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung*. 2010;188:263–8.
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891–904.
- Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis from pediatrician to specialist. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:5171–86.
- Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:163–8.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
- Williams CA, Saynor ZL, Tomlinson OW, Barker AR. Cystic fibrosis and physiological responses to exercise. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8:751–62.
- Lafortuna CL, Lazzar S, Agosti F, Busti C, Galli R, Mazzilli G, et al. Metabolic responses to submaximal treadmill walking and cycle ergometer pedalling in obese adolescents. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20:630–7.
- Nemeth BA, Carrel AL, Eickhoff J, Clark RR, Peterson SE, Allen DB. Submaximal treadmill test predicts VO_2 max in overweight children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;154:677–81.
- Lobelo F, Pate RR, Dowda M, Liese AD, Ruiz JR. Validity of cardiorespiratory fitness criterion-referenced standards for adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1222–9.
- Labadessa IG, Arcuri JF, Sentanin AC, Costa JN, Pessoa BV, Di Lorenzo VA. Should the 6-minute walk test be compared when conducted by 2 different assessors in subjects with COPD? *Respir Care*. 2016;61:1323–30.
- Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2013;12:277–83.
- Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:983–9.
- Verscheure S, Massion PB, Verschuren F, Damas P, Magder S. Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications. *Crit Care*. 2016;20:184.
- Tusman G, Groisman I, Fiolo FE, Scandurra A, Arca JM, Krumrick G, et al. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese subjects: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesth Analg*. 2014;118:137–44.
- Murias G, Blanch L, Lucangelo U. The physiology of ventilation. *Respir Care*. 2014;59:1795–807.
- Plantier L, Marchand-Adam S, Boyer L, Taillé C, Delclaux C. Methacholine-induced variations in airway volume and the slope of the alveolar capnogram are distinctly associated with airflow limitation and airway closure. *PLOS ONE*. 2015;10:e0143550.
- Belenkiy SM, Baker WL, Batchinsky AI, Mittal S, Watkins T, Salinas J, et al. Multivariate analysis of the volumetric capnograph for PaCO₂ estimation. *Int J Burns Trauma*. 2015;5:66–74.
- Qi GS, Gu WC, Yang WL, Xi F, Wu H, Liu JM. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease subjects and normal subjects. *Lung*. 2014;192:661–8.
- Pianosi PT, Liem RI, McMurray RG, Cerny FJ, Falk B, Kemper HC. Pediatric exercise testing: value and implications of peak oxygen uptake. *Children (Basel)*. 2017;4:E6.
- Hommerding PX, Baptista RR, Makarewicz GT, Schindel CS, Donadio MV, 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*. 2015;60:81–7.
- Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis subjects with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulm Med*. 2014;14:74.
- Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of lung disease in preschool subjects with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;195:1216–25.
- Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016;137:e20151784.
- Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in prepubertal children with cystic fibrosis treated with Ivacaftor. *Pediatrics*. 2017;139:e20162522.
- Del Ciampo IR, Del Ciampo LA, Sawamura R, de Oliveira LR, Fernandes MI. Nutritional status of adolescents with cystic fibrosis treated at a reference center in the southeast region of Brazil. *Ital J Pediatr*. 2015;41:51.

5.2- ARTIGO 2- ARTIGO ORIGINAL

Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Correlation between parameters of volumetric capnography and spirometry during a submaximal exercise protocol on a treadmill in patients with cystic fibrosis and healthy controls. Pulmonology. 2018 (“Submetido e Aceito para publicação”).

A carta de aceite se encontra no **Anexo 8** e a autorização da editora para inclusão do artigo na tese no **Anexo 9**.



ORIGINAL ARTICLE

Correlation between parameters of volumetric capnography and spirometry during a submaximal exercise protocol on a treadmill in patients with cystic fibrosis and healthy controls

P.L.F. Parazzi^{a,*}, F.A.L. Marson^{a,b,*}, M.A.G.O. Ribeiro^a, C.I.S. Schivinski^c, J.D. Ribeiro^a

^a Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Postal Code: 13083-887 Campinas, São Paulo, Brazil

^b Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Postal Code: 13083-887 Campinas, São Paulo, Brazil

^c Center of Physical Education and Sports, State University of Santa Catarina, Postal Code: 88080-350 Coqueiros, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

Received 1 June 2017; accepted 7 April 2018

KEYWORDS

Capnography;
Exercise test;
Lung function;
Spirometry

Abstract

Introduction: Spirometry is the most frequently used test to evaluate the progression of lung damage in cystic fibrosis (CF). However, there has been low sensitivity in detecting early lung changes. In this context, our objective was to identify the correlation between parameters of volumetric capnography (VCap) and spirometric parameters during a submaximal treadmill exercise test.

Abbreviations: BMI, body mass index; CF, cystic fibrosis; CFG, group with cystic fibrosis; *CFTR*, cystic fibrosis transmembrane regulator; CG, control group; CO₂, carbon dioxide; ET, expiratory time; EV, expiratory volume; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of the FVC; FVC, forced vital capacity; HR, heart rate; IT, inspiratory time; PetCO₂, partial pressure of carbon dioxide in the expired air; RR, respiratory rate; slope 2, slope of phase 2 of the curve of volumetric capnography; slope 2/VT, slope of phase 2 of the curve of volumetric capnography/tidal volume; slope 3, slope of phase 3 of the curve of volumetric capnography; slope 3/PetCO₂, slope of phase 3 of the curve of volumetric capnography/ expired tidal CO₂; slope 3/VT, slope of phase 3 of the curve of volumetric capnography/ expired tidal volume; SpO₂, oxygen saturation; 6-MWT, six-minute walk test; VCap, volumetric capnography; VCO₂, volume of CO₂ exhaled; VD, anatomic dead space volume; VD/VT, anatomic dead space over tidal volume; VT, expired tidal volume; VT_{alv}, alveolar tidal volume.

* Corresponding authors.

E-mail addresses: palomaparazzi@yahoo.com.br (P.L.F. Parazzi), fernandolimamarson@hotmail.com (F.A.L. Marson).

<https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.04.006>

2531-0437/© 2018 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Methods: A cross-sectional and controlled study which included 64 patients with CF (CFG) and 64 healthy control subjects (CG) was performed. The CFG was from a university hospital and the CG from local schools. All participants underwent spirometry and VCap before, during and after the submaximal treadmill exercise test. The main variable analyzed by VCap was the slope of phase 3 (slope 3), which indicates the [exhaled carbon dioxide] at the end of expiration, and expresses the heterogeneity of gas emptying in pulmonary periphery. The correlation analysis between spirometry and VCap was conducted using the Spearman correlation test, considering $\alpha = 0.05$.

Results: The indices analyzed by VCap showed correlation with parameters of VCap. Slope 3 showed an inverse correlation with forced expiratory volume in the first second of forced vital capacity (FEV₁) in both groups and at all moments of the submaximal treadmill exercise test. Forced vital capacity (FVC) and FEV₁/FVC ratio showed an inverse correlation with slope 3 only for CFG. Values of slope 3 corrected by the spontaneous tidal volume (VT) and end-tidal carbon dioxide tension (PetCO₂) showed results similar to slope 3 analyzed separately.

Conclusion: Parameters of VCap such as slope 3, slope 3/VT and slope 3/PetCO₂ correlated with sensitive variables of spirometry such as FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ratio. For the evaluated variables, there was consistency in the correlation between the two tests, which may indicate the impact of CF on pulmonary physiology.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Patients with cystic fibrosis (CF) (OMIM: #219700) from birth, show a progressive deterioration of lung structures,^{1,2} with functional changes that are perpetuated throughout life. These include decreased: peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂), the ratio of anatomic dead space and expired tidal volume (VD/VT), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and the ability to perform exercise. Moreover, increased respiratory rate (RR), heart rate (HR) and partial pressure of exhaled carbon dioxide (PetCO₂) in arterial blood have been shown.²⁻⁴

Challenges in the management of lung disease in CF include the early detection of lung damage, monitoring of disease progression and the identification and validation of parameters to evaluate response to treatment.⁵⁻⁷ In this context, studies have proposed the use of new markers and instruments, such as clinical scores,⁸ computed tomography,⁶ sputum culture or endotracheal secretion,⁹ lung clearance index,¹⁰ functional tests [six-minute walk test (6-MWT)¹¹ and treadmill tests⁴], transepithelial potential difference,¹² exhaled nitric oxide,¹³ impulse oscillometry,¹⁴ condensed exhaled¹⁵ and volumetric capnography (VCap),^{4,5,7,16} with the latter recently being considered a promising useful tool in the assessment of functional impairment of the lungs.^{4,5,7,16} Also, until now, spirometry has been considered the best lung function test to monitor lung disease progression in CF for more than two decades, but the VCap has emerged as a feasible new tool.^{5-7,16}

The VCap may reflect the increased alveolar heterogeneity with the evolution of lung disease.^{4,5,7,16} The VCap presents a curve from the measurement of the concentration of end tidal CO₂, compared to values measured

simultaneously in expired volumes during a single respiratory cycle, representing an alternative in the search for links between structural damage and functional changes.^{5,16} VCap is a noninvasive, easy to use method, with simple maintenance and low cost.⁴ Also, recently, alterations of the small airways in patients with CF and normal spirometry were detected by VCap showing the feasibility of performing this test early, before severe pulmonary structure changes occur.⁵

The VCap allows calculations of several indices among them the slope of phase 3 (slope 3) and little is known about its behavior during the physical exercise in individuals with CF. Slope 3 is a measure of the gas elimination curve and contains information about the transport of gases in the alveolar airways of the pulmonary periphery, hence the alveolar plateau. In addition, the slope of phase 2 (slope 2) describes the removal of CO₂ from the alveoli, representing the mixture of alveolar gas and VD gas. Thus, slope 2 is determined by the abrupt rise of CO₂ in the exhaled air from the VD.¹⁷ Thus, the VCap reflects disturbances of lung function and may be useful as a non-invasive method of estimating the change in function in many lung diseases.^{4,5,7,16}

The combination of VCap and exercise and the comparison with an already validated technique, such as spirometry, can provide us with valuable information about gas exchange during exercise, as well as, help us understand the limitation of these individuals in activities of daily life.

The scientific community has turned its attention to methods and parameters that may be more sensitive in the early detection of these kinds of lung damage so that they can be combated early. Measurements of gas exchange of various forms during rest have already been obtained. However, the role of physical exercise, as an indicator of prognosis and/or therapeutic instrument, is an area of

research interest in several diseases, particularly respiratory diseases. Physical exercise in CF has been studied as a marker of prognosis or as a tool to improve quality of life, and respiratory morbidity.^{1,3,4}

In this context, the objective of the study was to verify the correlation between VCap parameters during submaximal treadmill exercise test with validated markers of spirometry in patients with CF and healthy controls.

Material and methods

We conducted a cross-sectional and controlled study, which included patients with CF (CFG) from a university hospital and healthy volunteers as a control group (CG). All patients with CF who agreed to participate were included. Those over 18 years of age, and caregivers of minors, signed the consent form, and the study followed the ethical standards of the Helsinki agreement and was approved by the Ethics Committee of the institution (#1182/2009).

Group of patients with cystic fibrosis (CFG)

Inclusion criteria was age between six and 25 years (inclusive). The CF was diagnosed according to international consensus criteria for sweat test (chloride values above 60 mEq/L) and/or the presence of two *CFTR* mutations identified (*cystic fibrosis transmembrane regulator*).¹⁸

The clinical stability was controlled by the use of two clinical scores: Cystic Fibrosis Foundation Clinical Score and Cystic Fibrosis Clinical Score^{8,19,20} and the severity of the disease was classified per the Shwachman–Kulczycki score.²¹ Patients with lung exacerbation were not included. Also, we did not include patients on oxygen therapy. All patients with CF performed the submaximal treadmill exercise test without interruption.

Control group (CG)

The CG included children, adolescents and young healthy adults aged between six to 25 years, randomly selected among students from public and private schools of the same university district. All participants answered a questionnaire about health and none had acute respiratory disease at the time of data collection by clinical evaluation and spirometry markers.

Evaluation procedures

All participants performed sequentially.

Spirometry

Before starting the submaximal treadmill exercise test, the follow anthropometric measurements were conducted: weight (kg), height (cm) and calculation of body mass index (BMI). Next, all subjects underwent spirometry according to the guidelines of the American Thoracic Society.^{22,23} Spirometry was performed using a CPFS/D spirometer (Med-Graphics, Saint Paul, Minnesota, USA; PF BREEZE Software

version 3.8 B for Windows 95/98/NT), and the percentage of predicted values of FEV₁ (FEV₁% predicted), forced vital capacity (FVC% predicted) and the ratio of FEV₁/FVC were analyzed. Spirometry data are shown in percentage of the predicted value according to the Polgar and Promadhat (1971), Pereira et al. (2007) and Duarte et al. (2007) equations.^{23–25}

Volumetric capnography (VCap)

For VCap, a Co2smo Plus[®] DX 8100 Monitor (Novamatrix Medical Systems, Wallingford, CT, USA) was used, which monitored the participants during the submaximal treadmill exercise test. This is a noninvasive monitor with capnography, pulse oximetry and pneumotachography function. The capnography and pneumotachography measures were obtained in real time by analysis of expired gases. The Co2smo Plus[®] was connected to a computer equipped with software to record the flow, volume, pressure, pressure-volume, flow-volume and capnography measurements and curves.

The sensor monitor was connected to a mouthpiece, and a nose clip was used to prevent air escaping. At the end of the collection, an offline sequence of subjects' respiratory cycles was selected for admission to a coefficient of variation for the lowest expired VT of 25% of the current volume of the mean, and the PetCO₂ was admitted to a coefficient of variation less than 10% in millimeters of mercury (mmHg). Respiratory cycles presenting a value of zero in slope 3 were eliminated. The result obtained was the average of the variables during four minutes of monitoring.^{4,5}

The following measures were analyzed:

- i. Slope 3 was calculated using a linear regression curve of CO₂/exhaled volume, measured in millimeters of mercury per liter (mmHg/L).
- ii. VT: volume of air exhaled in one breath, measured in milliliters (mL).
- iii. Slope 2 was calculated using a linear regression curve of CO₂/exhaled volume, measured in mmHg/L.
- iv. RR: measured in breaths per minute.
- v. Volume carbon dioxide (VCO₂): volume of carbon dioxide exhaled in one breath in mL.
- vi. PetCO₂, measured in mmHg.
- vii. VD: volume of air that remains in the conducting airways, measured in mL.
- viii. Alveolar tidal volume (VT_{alv}): VT minus the VD in mL.
- ix. VD/VT ratio.

As the Co2smo Plus[®] monitor has pulse oximetry capability we also collected: (i) HR measured in beats per minute and (ii) SpO₂ measured as a percentage (%).^{4,5}

Submaximal treadmill exercise test

To determine how these variables are affected by exercise and lung disease, the participants walked on a Caloi Electronics[®] Pro CL 5004 treadmill for a period of six minutes; with increasing velocity, according to the tolerance of each individual. In this context, aiming at a submaximal test, the participants did not reach full capacity of exercise,

Table 1 Distribution of patients with cystic fibrosis and healthy controls included in the study according to the clinical and laboratory markers.

Marker	Group with cystic fibrosis	Control group	<i>p</i> -value
Gender (male)	32/64	30/64	0.860
Age (years)	12.34 (11.48–13.21) ± 3.47 12 (6–23)	13.51 (12.34–14.68) ± 4.64 11 (9–25)	0.490
Weight (kg)	34.80 (31.47–38.12) ± 13.30 33.75 (12.70–74.20)	46.39 (42.75–50.02) ± 14.44 44 (25.80–87.90)	≤0.001
Height (m)	1.42 (1.37–1.46) ± 0.19 1.45 (1–1.74)	1.52 (1.49–1.56) ± 0.132 1.58 (1.20–1.87)	0.003
Body mass index (kg/m ²)	16.72 (15.93–17.50) ± 3.15 15.87 (11.30–28.63)	19.56 (18.72–20.40) ± 3.33 19.01 (13.46–27.13)	≤0.001
Shwachman-Kulczycki score	77.93 (76.20–79.67) ± 6.94 80 (60–90)	– –	–

kg, kilogram; m, meter. For variables with numeric distribution, the data are described as mean (confidence interval) ± standard deviation; median (minimum to maximum). The difference between groups was calculated by the χ^2 test for categorical variables and by Mann-Whitney test for numerical data considering $\alpha = 0.05$. Positive *p*-values are shown in bold.

choosing the proper exercise intensity at a submaximal level of effort.^{4,26,27}

Just before the start of the submaximal treadmill exercise test, the participant remained at rest for five minutes for the measurement of cardiorespiratory variables, VCap and modified Borg scale (the classification of the subjective perception of effort). Then the submaximal treadmill exercise test began and cardiorespiratory data (RR, HR, SpO₂ and VCap) were measured throughout the submaximal treadmill exercise test by the Co2smo Plus[®].⁴

The exercise was accompanied by verbal stimulus (“you are doing very well; can you go a little faster?”) in the first minute and at the end of each minute. Throughout the activity participants used a nozzle connected to the capnography sensor.

The exercise was based on the 6-MWT and protocols developed for treadmills.^{4,27–31}

The modified Borg scale is an instrument that evaluates the subjective perception of the effort measured by a questionnaire, 0 being no fatigue, up to the value of 10 that indicates exhaustive exhaustion. The scale was applied at rest (before) and immediately after the submaximal exertion test. The Borg scale was applied, only giving the explanation of the association with the perception of effort and that higher numbers represented a worst status. The Borg scale is shown in [Supplementary Material 1](#).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed for the CG and CFG at five different times in relation to the exercise: (1) basal; (2) one and two minutes into the test; (3) three and four minutes into the test; (4) five and six minutes into the test and (5) immediately post exercise. To calculate the values from the markers achieved in VCap we used the mean from all the data obtained during the period of the analysis (five different periods of time). We also include the cardiorespiratory adaptation period to promote a complete understanding of the response to two tools used in the submaximal treadmill exercise test performed. The

association of the FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC between patients with CF and healthy control subjects was performed by the Mann-Whitney test. Data were processed by the Statistical Package for Social Sciences software version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Correlations between spirometry and VCap were assessed by Spearman correlation test. In the data, the value of the Rho correlation coefficient is indicated. In all analyses, we adopted an alpha value of 0.05.

Results

A total of 128 subjects were evaluated, 64 in each group. There was no statistical difference in age and gender between the groups. Anthropometric variables were lower in CFG for weight, height and BMI compared to CG ([Table 1](#)). Among CFG, the Shwachman-Kulczycki score ranged from 60 to 90 (77.93 ± 6.94) ([Table 1](#)) and the profile of the *CFTR* mutations identified is shown in [Table 2](#). In the modified Borg scale, subjects showed higher values after submaximal treadmill exercise test. The greatest sensation of dyspnea occurred in the CFG (*p*-value < 0.05).

CFG had lower spirometric variables, as a percentage of the predicted value, compared to CG (FVC%: 78.61 ± 20.68 versus 95.78 ± 11.56; FEV₁%: 68.98 ± 22.45 versus 91.94 ± 16.96 and FEV₁/FVC%: 85.66 ± 11.56 versus 98.23 ± 8.95) ([Table 3](#)) (*p*-value < 0.05).

Slope 3 showed a low inverse correlation with FEV₁ in both groups and at all moments of the submaximal treadmill exercise test. The FVC and FEV₁/FVC ratio showed a low inverse correlation with slope 3 only for CFG ([Fig. 1](#)). Values of slope 3 corrected by the spontaneous VT and PetCO₂ showed results like slope 3 analyzed separately ([Figs. 2 and 3](#)).

The complete data for correlations considering the VCap and spirometric markers is shown in [Supplementary Material 2](#). Moreover, the [Fig. 4](#) shows the descriptive analysis of all correlations performed.

Table 2 *CFTR* mutations genotypes of patients with cystic fibrosis enrolled in the study ($n = 64$).

<i>CFTR</i> mutation	<i>N</i>	Percentage (%)	Cumulative percentage
F508del/F508del	22	34.4	34.4
F508del/G542X	7	10.9	45.3
F508del/1812-1G>A	2	3.1	48.4
F508del/c.1717-1G>A	2	3.1	51.5
F508del/N1303K	2	3.1	54.6
3120+1G>A/R1066C	2	3.1	57.7
F508del/2183AA>G	1	1.6	59.3
F508del/R1066C	1	1.6	60.9
F508del/R1162X	1	1.6	62.5
F508del/R553X	1	1.6	64.1
2183AA>G/2183AA>G	1	1.6	65.7
R1162X/R1162X	1	1.6	67.3
F508del/Unknown mutation	8	12.5	79.8
G542X/Unknown mutation	1	1.6	81.4
I507V/Unknown mutation	1	1.6	83
R1162X/Unknown mutation	1	1.6	84.6
Unknown mutation/Unknown mutation	10	15.6	100

CFTR, cystic fibrosis transmembrane regulator; *N*, number of patients.

Table 3 Descriptive analysis of spirometry variables considering the groups with cystic fibrosis (CFG) and control (CG).

FVC (% predicted)*	CFG	Mean \pm SD	78.60 \pm 20.68	
		Median	80.50	
		Minimum	32	
		Maximum	121	
		95% CI	73.44–83.77	
		CG	Mean \pm SD	95.78 \pm 11.56
Median	93			
Minimum	69			
Maximum	130			
95% CI	92.89–98.67			
FEV ₁ (% predicted)*	CFG		Mean \pm SD	68.98 \pm 22.45
		Median	65.50	
		Minimum	19	
		Maximum	117	
		95% CI	63.38–74.59	
		CG	Mean \pm SD	91.94 \pm 16.96
	Median		90	
	Minimum		69	
	Maximum		125	
	95% CI		87.70–96.17	
	FEV ₁ /FVC (% predicted)*		CFG	Mean \pm SD
		Median		87.50
Minimum		52		
Maximum		107		
95% CI		82.77–88.54		
CG		Mean \pm SD		98.23 \pm 8.95
		Median	100	
		Minimum	74	
		Maximum	125	
		95% CI	96–100.47	

FVC (% predicted), forced vital capacity; FEV₁ (% predicted), forced expiratory volume in one second; CFG, group with cystic fibrosis; CG, control group. *, p -value < 0.001. The statistical analysis was performed regarding the Mann–Whitney test. $\alpha = 0.05$.

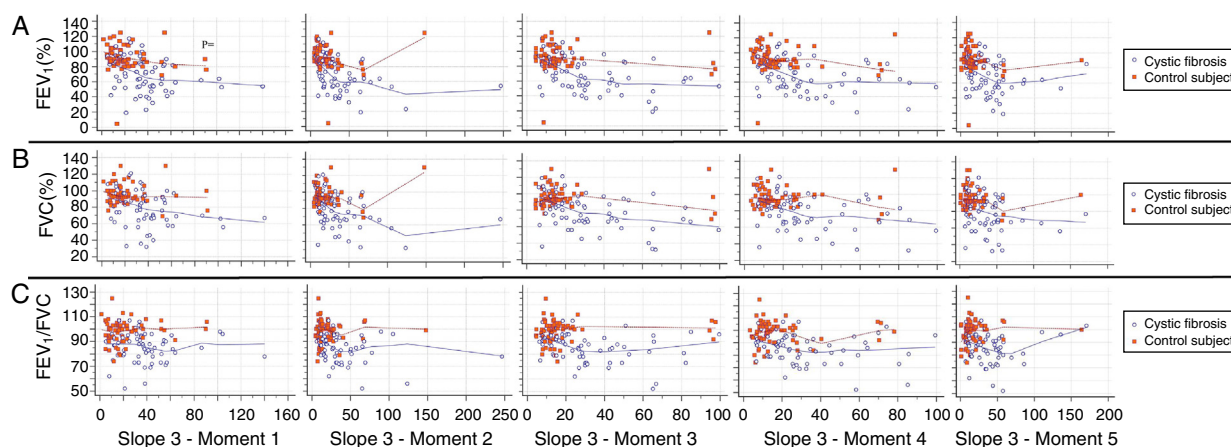


Figure 1 Correlation between slope 3 and spirometry markers. (A) FEV₁: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.468^{**} , p -value < 0.001; (Moment 2) CC = -0.501^{**} , p -value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.455^{**} , p -value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.447^{**} , p -value < 0.001; (Moment 5) CC = -0.445^{**} , p -value < 0.001; [CFG] (Moment 1) CC = -0.338^{**} , p -value = 0.006; (Moment 2) CC = -0.471^{**} , p -value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.462^{**} , p -value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.388^{**} , p -value = 0.002; (Moment 5) CC = -0.293^{*} , p -value = 0.019; [CG] (Moment 1) CC = -0.277^{*} , p -value = 0.027; (Moment 2) CC = -0.305^{*} , p -value = 0.014; (Moment 3) CC = -0.124 , p -value = -0.328 ; (Moment 4) CC = -0.267^{*} , p -value = 0.033; (Moment 5) CC = -0.245 , p -value = 0.051. (B) FVC: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.376^{**} , p -value < 0.001; (Moment 2) CC = -0.394^{**} , p -value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.365^{**} , p -value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.359^{**} , p -value < 0.001; (Moment 5) CC = -0.330 , p -value < 0.001; [CFG] (Moment 1) CC = -0.315^{**} , p -value = 0.011; (Moment 2) CC = -0.411^{**} , p -value = 0.001; (Moment 3) CC = -0.407^{**} , p -value = 0.001; (Moment 4) CC = -0.354^{**} , p -value = 0.004; (Moment 5) CC = -0.236 , p -value = 0.061; [CG] (Moment 1) CC = -0.117 , p -value = 0.359; (Moment 2) CC = -0.098 , p -value = 0.442; (Moment 3) CC = 0.098, p -value = 0.439; (Moment 4) CC = -0.022 , p -value = 0.861; (Moment 5) CC = -0.026 , p -value = 0.838. (C) FEV₁/FVC: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.237^{**} , p -value = 0.007; (Moment 2) CC = -0.282 , p -value = 0.001; (Moment 3) CC = -0.294 , p -value = 0.001; (Moment 4) CC = -0.284 , p -value = 0.001; (Moment 5) CC = -0.249 , p -value = 0.005; [CFG] (Moment 1) CC = -0.138 , p -value = 0.276; (Moment 2) CC = -0.349^{**} , p -value = 0.005; (Moment 3) CC = -0.330^{**} , p -value = 0.008; (Moment 4) CC = -0.239 , p -value = 0.057; (Moment 5) CC = -0.220 , p -value = 0.081; [CG] (Moment 1) CC = 0.064, p -value = 0.616; (Moment 2) CC = 0.039, p -value = 0.758; (Moment 3) CC = 0.152, p -value = 0.231; (Moment 4) CC = 0.063, p -value = 0.624; (Moment 5) CC = 0.255^{*}, p -value = 0.042. CC, correlation coefficient; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; slope 3, slope of phase 3 of capnography; CFG, group with cystic fibrosis ($N = 64$); CG, control group ($N = 64$). All subjects, patients with cystic fibrosis + control subjects ($N = 128$). ^{**} The correlation is significant at the 0.01 level (2 ends). ^{*} The correlation is significant at the 0.05 level (2 ends). Alpha = 0.05. Statistical analysis was performed using Spearman correlation (Rho). In the legend is presented the correlation coefficient of Spearman's rank. Data marked with ^{*} and ^{**} showed statistically significant p -value.

Discussion

The search for markers with higher sensitivity and specificity to assess the damage and consequences deriving from progression of lung disease in patients with CF has been increasingly encouraged and enhanced. In this context, this seems to be the first study that correlates the prognostic indices of spirometry with promising rates of VCap.

It was noted that all indices analyzing VCap such as slope 3, slope 3/VT and slope 3/PetCO₂ correlated with validated spirometric variables such as FEV₁, FVC and FEV₁/FVC demonstrating that VCap can identify early minor changes in airways, both at rest and mainly during exercise.

The CF causes progressive deterioration in the ability to perform physical exercise. With the progression of lung disease, the increased VD requires changes in ventilation to maintain adequate alveolar ventilation during exercise, so changes in lung function over time are correlated with changes in exercise capacity.^{3,4,16}

On the other hand, regardless of severity, both children and adults increase the ability to tolerate and benefit from exercise in the long term.^{28,30} Exercise has been used as

a tool to assess improvement or worsening of markers of cardiac function.²⁹⁻³¹

In this sense, VCap, although widely used in clinical practice, is underutilized in relation to HR, probably from ignorance of the results of this clinical tool and its possibilities for practical applications.^{30,31}

Patients with CF are constantly subjected to numerous procedures, some invasive and others which are noninvasive but require patient effort, such as spirometry. VCap comes as a counterproposal requiring minimal patient effort.^{4,5}

Slope 3 is caused by sequential emptying of lung units with different CO₂ concentrations reflecting the heterogeneity of less ventilated areas such as the lung periphery, while FEV₁ reflects the most proximal airway disease.⁵

Ribeiro et al. (2012) by comparing the values of spirometry and VCap noted that patients with CF had higher slope 3/VT ratios, regardless of the lung disease stage, even in those with normal spirometry results, showing that VCap can identify heterogeneity of ventilation distribution in the peripheral airways of patients with CF even with normal spirometry.⁵ In this context, patients with CF require ventilatory increase during exercise caused by poor ventilation of the lungs resulting in heterogeneity between ventilation and

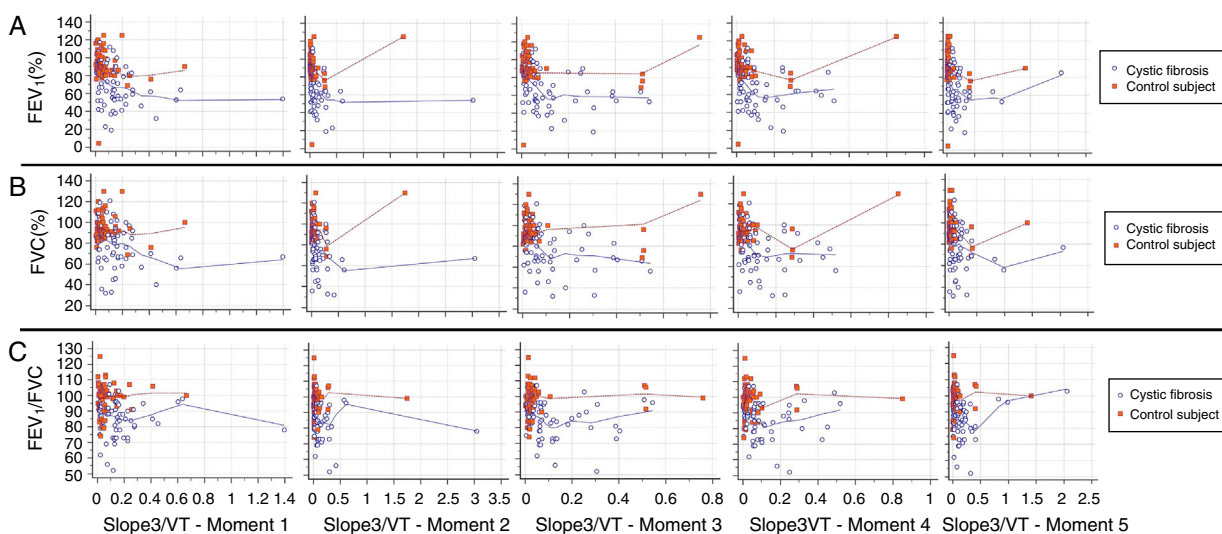


Figure 2 Correlation between slope 3/VT and spirometry markers. (A) FEV₁: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.437**, *p*-value < 0.001; (Moment 2) CC = -0.454**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.422**, *p*-value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.431**, *p*-value < 0.001; (Moment 5) CC = -0.409**, *p*-value < 0.001; [CFG] (Moment 1) CC = -0.273, *p*-value = 0.029; (Moment 2) CC = -0.428**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.406**, *p*-value = 0.001; (Moment 4) CC = -0.351**, *p*-value = 0.004; (Moment 5) CC = -0.213, *p*-value = 0.091; [CG] (Moment 1) CC = -0.300*, *p*-value = 0.016; (Moment 2) CC = -0.292*, *p*-value = 0.019; (Moment 3) CC = -0.164, *p*-value = 0.194; (Moment 4) CC = -0.286*, *p*-value = 0.022; (Moment 5) CC = -0.254*, *p*-value = 0.042. (B) FVC: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.327**, *p*-value < 0.001; (Moment 2) CC = -0.349**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.328**, *p*-value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.340**, *p*-value < 0.001; (Moment 5) CC = -0.291**, *p*-value = 0.001; [CFG] (Moment 1) CC = -0.256*, *p*-value = 0.041; (Moment 2) CC = -0.378**, *p*-value = 0.002; (Moment 3) CC = -0.362**, *p*-value = 0.003; (Moment 4) CC = -0.327**, *p*-value = 0.008; (Moment 5) CC = -0.146, *p*-value = 0.250; [CG] (Moment 1) CC = -0.053, *p*-value = 0.675; (Moment 2) CC = -0.068, *p*-value = 0.592; (Moment 3) CC = 0.083, *p*-value = 0.512; (Moment 4) CC = -0.030, *p*-value = 0.811; (Moment 5) CC = -0.032, *p*-value = 0.803. (C) FEV₁/FVC: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.201*, *p*-value = 0.023; (Moment 2) CC = 0.206*, *p*-value = 0.020; (Moment 3) CC = -0.232**, *p*-value = 0.008; (Moment 4) CC = -0.213*, *p*-value = 0.016; (Moment 5) CC = -0.209*, *p*-value = 0.018; [CFG] (Moment 1) CC = -0.064, *p*-value = 0.616; (Moment 2) CC = -0.263*, *p*-value = 0.036; (Moment 3) CC = -0.246, *p*-value = 0.051; (Moment 4) CC = -0.168, *p*-value = 0.185; (Moment 5) CC = -0.150, *p*-value = 0.236; [CG] (Moment 1) CC = 0.049, *p*-value = 0.699; (Moment 2) CC = 0.110, *p*-value = 0.385; (Moment 3) CC = 0.199, *p*-value = 0.115; (Moment 4) CC = 0.131, *p*-value = 0.304; (Moment 5) CC = 0.259*, *p*-value = 0.039. CC, correlation coefficient; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; slope 3/VT, slope of phase 3 normalized by expired tidal volume; CFG, group with cystic fibrosis (*N* = 64); CG, control group (*N* = 64). All subjects, patients with cystic fibrosis + control subjects (*N* = 128). ** The correlation is significant at the 0.01 level (2 ends). * The correlation is significant at the 0.05 level (2 ends). Alpha = 0.05. Statistical analysis was performed using Spearman correlation (Rho). In the legend is presented the correlation coefficient of Spearman's rank. Data marked with * and ** showed statistically significant *p*-value.

perfusion, since certain regions are hypoventilated while others are hyperventilated.^{32-34,7}

Finally, the spirometry and VCap represents different aspects/elements related to lung function [(spirometry) mainly airway obstruction; (VCap) alveolar ventilation heterogeneity and ventilation/perfusion) and this fact can be visualized by the low correlation coefficients observed in our sample between the two tools. The lung is a complex organ and numerous tools should be used, at the same time, to perform a wide diagnostic of the lung disease – one tool is a complement to another tool.

As a study limitation, VCap reference values were not available in the literature, so we developed a curve of healthy subject values for VCap, as well as, the association regarding age and sex (e.g., these data can be done to spirometry, but the same is not true to VCap). Also, we are not able to perform multiple linear regression procedure regarding the low number of patients with CF and healthy control subjects enrolled and the correlation analysis providing a number that summarizes the degree of

linear relationship between the two variables (spirometry and VCap). Also, the regression analysis provides an equation that describes the behavior of one of the variables as a function of the behavior of the other variable, which is not known in VCap. Thus, to date, knowledge about the cause and effect factor between both tools is limited and the markers of each tool appear to reflect on different phenotypic anomalies of the disease. Thus, in this first step, we believe that the interpretation, even with caution, of the correlation, and later on the regression, is more relevant. In addition, the interpretation of the results with low coefficient correlations and the limits of linear regression method that informs on the intensity of the liaison between two variables is limited, and new studies should be done to prove our findings. But, VCap tracking and monitoring of lung function in patients with CF may be a promising parameter. Also, follow-up studies may show more evidence of the effectiveness of the management of VCap in CF and other diseases. In addition, the VCap shows some limitations in discriminating the severity of the small airways alteration

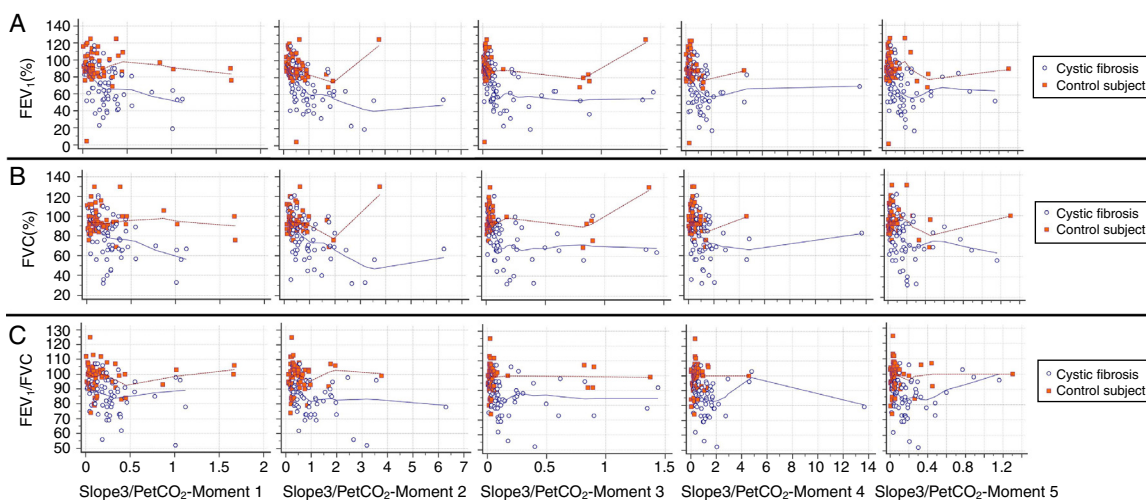


Figure 3 Correlation between slope 3/PetCO₂ and spirometry markers. (A) FEV₁: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.384**, *p*-value < 0.001; (Moment 2) CC = -0.525**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.512**, *p*-value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.463**, *p*-value < 0.001; (Moment 5) CC = -0.431**, *p*-value < 0.001; [CFG] (Moment 1) CC = -0.351**, *p*-value = 0.005; (Moment 2) CC = -0.499**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.503, *p*-value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.280, *p*-value = 0.025; (Moment 5) CC = -0.353**, *p*-value = 0.004; [CG] (Moment 1) CC = -0.093, *p*-value = 0.467; (Moment 2) CC = -0.313*, *p*-value = 0.012; (Moment 3) CC = -0.173, *p*-value = 0.172; (Moment 4) CC = -0.239, *p*-value = 0.058; (Moment 5) CC = -0.156, *p*-value = 0.219. B. FVC: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.336**, *p*-value < 0.001; (Moment 2) CC = -0.435**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.409**, *p*-value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.361**, *p*-value < 0.001; (Moment 5) CC = -0.342**, *p*-value < 0.001; [CFG] (Moment 1) CC = 0.341**, *p*-value = 0.006; (Moment 2) CC = -0.457**, *p*-value < 0.001; (Moment 3) CC = -0.438, *p*-value < 0.001; (Moment 4) CC = -0.238, *p*-value = 0.058; (Moment 5) CC = -0.327**, *p*-value = 0.008; [CG] (Moment 1) CC = 0.036, *p*-value = 0.780; (Moment 2) CC = -0.131, *p*-value = 0.302; (Moment 3) CC = 0.066, *p*-value = 0.603; (Moment 4) CC = -0.044, *p*-value = 0.730; (Moment 5) CC = 0.044, *p*-value = 0.727. C. FEV₁/FVC: [All subjects] (Moment 1) CC = -0.292**, *p*-value = 0.001; (Moment 2) CC = -0.298**, *p*-value = 0.001; (Moment 3) CC = -0.289**, *p*-value = 0.001; (Moment 4) CC = -0.275**, *p*-value = 0.002; (Moment 5) CC = -0.252**, *p*-value = 0.004; [CFG] (Moment 1) CC = -0.177, *p*-value = 0.162; (Moment 2) CC = -0.346**, *p*-value = 0.005; (Moment 3) CC = -0.228, *p*-value = 0.070; (Moment 4) CC = -0.230, *p*-value = 0.068; (Moment 5) CC = -0.134, *p*-value = 0.290; [CG] (Moment 1) CC = -0.119, *p*-value = 0.349; (Moment 2) CC = 0.077, *p*-value = 0.543; (Moment 3) CC = 0.092, *p*-value = 0.471; (Moment 4) CC = 0.278*, *p*-value = 0.026; (Moment 5) CC = 0.133, *p*-value = 0.293. CC, correlation coefficient; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; slope 3/PetCO₂, slope of phase 3 normalized by end-tidal carbon dioxide tension; CFG, group with cystic fibrosis (*N* = 64); CG, control group (*N* = 64). All subjects, patients with cystic fibrosis + control subjects (*N* = 128). ** The correlation is significant at the 0.01 level (2 ends). * The correlation is significant at the 0.05 level (2 ends). Alpha = 0.05. Statistical analysis was performed using Spearman correlation (Rho). In the legend is presented the correlation coefficient of Spearman's rank. Data marked with * and ** showed statistically significant *p*-value.

and it may be worth exploring another index to describe these alterations. In this way, studies should be performed including several indexes achieved from VCap, as well, the comparison between it and some lung function methods.

Although VCap is a tool used mainly for monitoring critically ill and mechanically ventilated subjects, it has been proven to be a valuable tool in the evaluation of patients with CF before and during the exercise. The VCap differences and advantages include the lack of need for forced breathing maneuvers and, unlike spirometry, the possible elimination of bias such as patient effort, technical expertise and reference equations.

Conclusion

The VCap indices had low correlation with parameter already validated in spirometry during submaximal treadmill exercise test such as FEV₁, FVC and FEV₁/FVC demonstrating

that VCap is a useful tool for evaluating the pulmonary status of children and adolescents with CF being a complementary tool – spirometry (airway obstruction) and VCap (alveolar ventilation heterogeneity and ventilation/perfusion) methods do not assess the same element. The use of VCap and application associated with physical exercise provides information about respiratory behavior during this activity in these subjects, and the presence of obstruction, even in patients with unchanged FEV₁.

Ethical approval

The study followed the ethical standards of the Helsinki agreement and was approved by the Ethics Committee of the institution (#1182/2009).

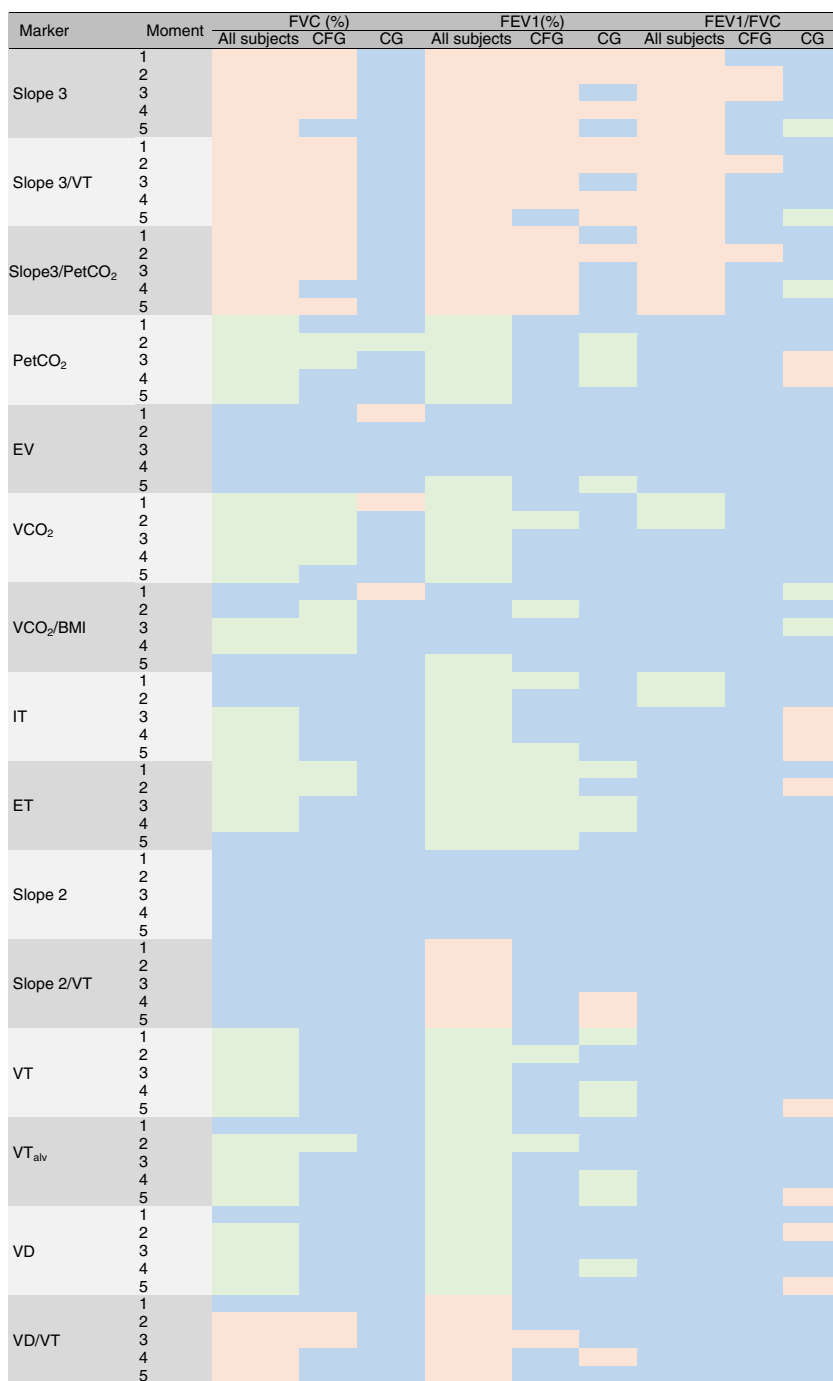


Figure 4 Descriptive overview of correlations between variables obtained from spirometry and volumetric capnography. * G, groups; M, moments; 1, baseline time of the submaximal treadmill exercise test; 2, first and second minutes of the submaximal treadmill exercise test; 3, third and fourth minutes of the submaximal treadmill exercise test; 4, last two minutes of the submaximal treadmill exercise test; 5, measurement after the submaximal treadmill exercise test; CFG, cystic fibrosis group; CG, control group; All subjects, patients with cystic fibrosis + control subjects; IT, inspiratory time; ET, expiratory time; VT, expired tidal volume; VT_{alv}, alveolar tidal volume; VD, anatomic dead space volume; slope 3, slope of phase 3 of capnography; slope 3/VT, slope of phase 3 normalized by VT; slope 3/PetCO₂, slope of phase 3 normalized by partial pressure of carbon dioxide in the expired air; slope 2, slope of phase 2 of capnography; slope 2/VT, slope of phase 2 normalized by VT; VCO₂, fraction of expired CO₂; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; PetCO₂, partial pressure of carbon dioxide in the expired air; EV, expiratory volume. Statistical analysis was performed using Spearman correlation (Rho). Blue, no correlation was observed; red, negative correlation was observed; green, positive correlation was observed.

Funding information

Paloma L.F. Parazzi: Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fernando A.L. Marson: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) for the studies #2011/12939-4 and #2015/12858-5; Fundo de Apoio à Pesquisa ao Ensino e à Extensão da Universidade Estadual de Campinas for the study #0648/2015; José D. Ribeiro: FAPESP for the study #2011/18845-1 and #2015/12183-8.

Authors' contribution

PLFP, FALM, MAGOR, CISS, JDR – made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content; gave final approval of the manuscript version to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors thank all who participated as subjects in this study and in a way contributed to its completion.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.pulmoe.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.04.006).

References

1. Rand S, Prasad AS. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:341–52.
2. Flume PA, Devanter DRV. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med.* 2012;10:2–12.
3. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired aerobic function in subjects with cystic fibrosis during ramp exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46:2271–8.
4. Parazzi PL, Marson FAL, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, et al. Ventilatory abnormalities in subjects with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med.* 2015;15:63.
5. Ribeiro MAGO, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis subjects. *J Pediatr.* 2012;88:509–17.
6. Stahr CS, Samarage CR, Donnelley M, Farrow N, Morgan KS, Zosky G, et al. Quantification of heterogeneity in lung disease with image-based pulmonary function testing. *Sci Rep.* 2016;6:29438.
7. Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves—a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2013;12:277–83.
8. Feiten TS, Flores JS, Farias BL, Rovedder PM, Camargo EG, Dalcin Pde T, et al. Respiratory therapy: a problem among children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2016;42:29–34.
9. Greipel L, Fischer S, Klockgether J, Dorda M, Mielke S, Wiehlmann L, et al. Molecular epidemiology of mutations in antimicrobial resistance loci of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis airways. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6726–34.
10. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, et al. Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:349–59.
11. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Aribas Z, Bosnak-Guclu M, et al. A comparison of the six-minute walk and incremental shuttle walk tests in CF. *Pediatr Int.* 2016;58:887–93.
12. Cunha MF, Simonin J, Sassi A, Freund R, Hatton A, Cottart CH, et al. Analysis of nasal potential in murine cystic fibrosis models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;80:87–97.
13. Maniscalco M, Bianco A, Mazzarella G, Motta A. Recent advances on nitric oxide in the upper airways. *Curr Med Chem.* 2016;23:2736–45.
14. Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anık Y, Erdem E, Gokdemir Y, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:1151–8.
15. Effros RM, Su J, Casaburi R, Shaker R, Biller J, Dunning M. Utility of exhaled breath condensates in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:135–9.
16. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult subjects with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung.* 2010;188:263–8.
17. Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:983–9.
18. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr.* 2017;181S: S4–15, e1.
19. CFF, Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2002 annual data report. Bethesda, MD: Patient Registry; 2002.
20. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther.* 1999;21:1343–56.
21. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics.* 2011;66:979–83.
22. Melia U, Burgos F, Vallverdú M, Velickovski F, Llach-Ariet M, Roca J, et al. Algorithm for automatic forced spirometry quality assessment: technological developments. *PLOS ONE.* 2014;9:e116238.
23. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33:397–406.
24. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders Company; 1971.
25. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in Caucasians

- and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007;33:527–35.
26. ATS – American Thoracic Society ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111–7.
 27. Morales-Blanhir JE, Vidal CDP, Romero MJR, Castro MMG, Villegas AL, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *J Bras Pneumol.* 2011;37:110–7.
 28. Williams CA, Saynor ZL, Tomlinson OW, Barker AR. Cystic fibrosis and physiological responses to exercise. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8:751–62.
 29. Lafortuna CL, Lazzer S, Agosti F, Busti C, Galli R, Mazzilli G, et al. Metabolic responses to submaximal treadmill walking and cycle ergometer pedalling in obese adolescents. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:630–7.
 30. Nemeth BA, Carrel AL, Eickhoff J, Clark RR, Peterson SE, Allen DB. Submaximal treadmill test predicts VO_2 max in overweight children. *J Pediatr.* 2009;154:677–81.
 31. Labadessa IG, Arcuri JF, Sentanin AC, da Costa JN, Pessoa BV, Di Lorenzo VA. Should the 6-minute walk test be compared when conducted by 2 different assessors in subjects with COPD? *Respir Care.* 2016;61:1323–30.
 32. Leroy S, Perez T, Neviere R, Aguilaniu B, Wallaert B. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: Impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros.* 2011;10:159–65.
 33. Pianosi P, Hochman J. End-tidal estimates of arterial PCO_2 for cardiac output measurement by CO_2 rebreathing: a study in subjects with cystic fibrosis and healthy controls. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22:154–60.
 34. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ Jr. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:18–23.

5.3- ARTIGO 3- ARTIGO ORIGINAL

Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS. Use of Phase III Slope of Volumetric Capnography in Outpatient Clinical Practice: A Descriptive Analysis. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2017, 13, 1-7.

A autorização da editora para inclusão do artigo na tese se encontra no **Anexo 10**.

REVIEW ARTICLE

Use of Phase III Slope of Volumetric Capnography in Outpatient Clinical Practice: A Descriptive Analysis

Paloma Lopes Francisco Parazzi^{1,*}, Fernando Augusto Lima Marson^{1,2,*}, José Dirceu Ribeiro¹, Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro¹ and Camila Isabel Santos Schivinski³

¹Department of Pediatrics and Center for Research in Pediatrics – Pulmonary Function Laboratory, School of Medical Sciences, University of Campinas. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, Campinas, São Paulo, Brazil; CEP: 13083-887; ²Department of Medical Genetics, School of Medical Sciences, University of Campinas. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, Campinas, São Paulo, Brazil; CEP: 13083-887; ³Santa Catarina State University, Health and Sports Sciences Center. Coqueiros, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil; CEP: 88080-350.

Abstract: Background: Volumetric capnography (VCap) is an alternative tool in the search for connections between structural damage and early pulmonary functional changes in chronic respiratory diseases. Thus, numerous markers obtained in VCap, including the inclination curve of phase III (Slp3), have been studied to detect early changes in the airways.

Objective: To present the use of Slp3 in different outpatient clinic situations, seeking its better understanding.

Method: We performed searches in electronic databases (LILACS, MEDLINE-PubMed, PEDro, and SciELO) for the descriptor “volumetric capnography”. We considered the presence of the descriptors in the title or abstract as a criterion for initial inclusion. All publications until June 2017 were included.

Results: In total, 130 studies that addressed the use of Slp3 in clinical practice were identified (109 in PubMed, 10 in LILACS, 10 in SciELO, and one in PEDro). 21 were excluded because of duplicity between databases, and 100 because of the absence of the descriptor in the title and/or abstract or for considering only Slp3 in the invasive mechanical ventilation.

Conclusion: In the literature, there is evidence that the evaluation of non-homogeneity of ventilation by Slp3 can identify early lung changes, more specifically of peripheral airways, in individuals with lung disease.

Keywords: Adolescent, child, pulmonary function, Slp3, volumetric capnography.

1. INTRODUCTION

Spirometry has been for years the gold standard for diagnosis and monitoring of lung function in many respiratory diseases. Although the forced expiratory volume in the first second (FEV₁), obtained in the spirometry, is the parameter for diagnosis, evaluation, and monitoring of treatment, both for clinical purposes and in research, it is known that it is an index with limitations to detect obstruction in peripheral airways [1, 2]. Thus, there is a need for simple and sensitive new methods to assess the onset and

progression of lung diseases and to monitor the response to therapeutic interventions [2].

Volumetric capnography (VCap) is a fast, low-cost, and easy-handling tool. The measurement of the exhaled carbon dioxide volume (VCO₂), if performed in a delayed and heterogeneous way, may indicate peripheral airway obstruction [2, 3]. This measurement is performed by the total amount of VCO₂ eliminated by the lungs during each breath, thus providing the capnogram curve [1]. The concentration of VCO₂ expired in function of the volume expired (VCap) divides the expiration into three phases: (i) it reflects the breath of the dead space (DS) and of the conducting airways with low concentrations of gases; (ii) usually a steep upward line that reflects the VCO₂ expired from the proximal airways is formed (Slp2); (iii): the slope of phase III curve [or just phase III slope (Slp3)] reflects the CO₂ expired from the acinar region, known as alveolar plateau related to the lung periphery.

*Address correspondence to these authors at the Department of Pediatrics and Center for Research in Pediatrics – Pulmonary Function Laboratory, School of Medical Sciences, University of Campinas. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP: 13083-887. Campinas, São Paulo, Brazil; Tel: +55 19 32018063; Fax: +55 19 35217322; E-mails: palomaparazzi@yahoo.com.br; and fernandolimamarson@hotmail.com

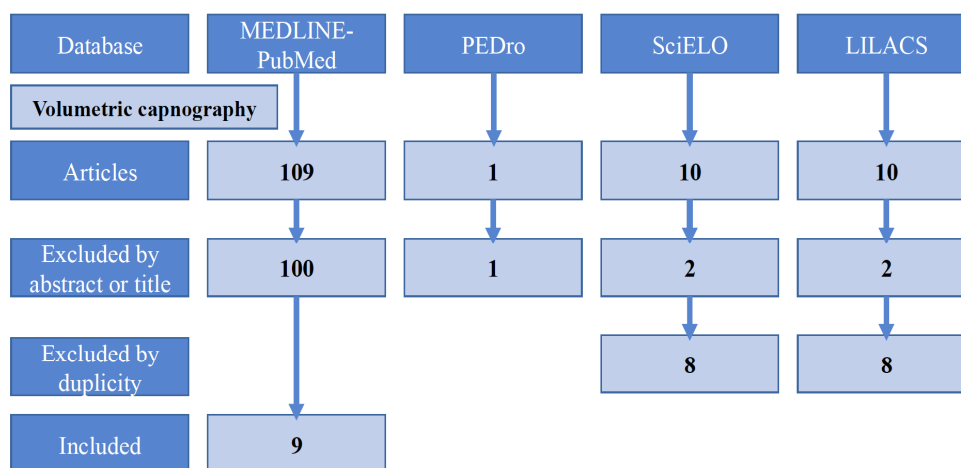


Fig. (1). Organizational chart of the selection of studies.

The poorly ventilated lung area, corresponding to phase III, when sharper, provides information about the increase of peripheral airway obstruction and non-homogenization of ventilation in the region [1, 2, 4]. Hence, the SIp3 varies in different pathological conditions [1] and may be an alternative tool to detect lung dysfunctions [5].

Slp3 has been studied in several clinical situations [4-17], especially in patients under invasive mechanical ventilation (IMV) [6, 16]. Nonetheless, recently, VCap started to be used in outpatient environment on individuals who did not need invasive ventilatory support. The study of SIp3 is important because it is an index that monitors the lung periphery and presents changes even in individuals with apparently asymptomatic structural changes. Thus, the analysis of SIp3 may enable early intervention, monitoring of disease progression in the lung periphery, and evaluation of clinical treatment.

When increased, the SIp3 and the ratio of SIp3 by tidal volume (Slp3/TV) indicate a heterogeneous involvement from the distal air spaces to the terminal bronchioles, leading to heterogeneous air distribution in these regions, thus suggesting structural damage in the lung periphery and reduction of the contact area of the CO₂ that crosses the alveolar-capillary membrane and the inspired air [4, 16]. Studies have observed increase of SIp3 and SIp3/TV in several respiratory diseases such as asthma [12], chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [1], bronchiectasis [4], and cystic fibrosis (CF) [7, 9, 10].

The use of VCap and SIp3 in outpatient context is easy to carry out, has low cost, and does not require complex respiratory efforts from the patient, being feasible for all age ranges and clinical conditions. However, studies evaluating VCap in outpatient context are still rare and new approaches in different clinical situations and with higher number of participants are required. Besides, there is the need to establish reference values for healthy individuals, since conclusions are currently based on comparisons between sick and healthy individuals, and not related to reference values.

Therefore, the studies carried out so far must be judiciously analyzed to systematize the use of SIp3. Thus, this study aimed to present the use of SIp3 in different outpatient clinic situations, seeking its better understanding.

2. METHODS

This is a descriptive analysis of the literature found on the following databases: PEDro (Physiotherapy Evidence Database), MEDLINE-PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – Public Medline), LILACS (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information), and SciELO (Scientific Electronic Library Online). The last access was in June 2017.

The articles selected were published from 1966 to 2017, in English, Portuguese, and Spanish, which corresponded to the preestablished inclusion criteria. Inclusion criteria were: clinical trials involving patients in ambient air, regardless of age and diagnosis, and addressing the SIp3 in the title and/or abstract as a method of evaluation, monitoring, or prognosis. No study with animal model was included.

The survey of studies was carried out by two independent researchers who selected the potentially compatible studies. We evaluated the titles and abstracts of the articles listed, and the studies compatible with the inclusion criteria were read in their entirety.

The search for studies in the databases was conducted by the descriptor “volumetric capnography”.

3. RESULTS

In our research, we identified a total of 130 titles in the four databases. We excluded 100 studies for not presenting (in the title and/or abstract) information on the completion of the SIp3 analysis, or for leading the analysis only on IMV, and 21 for being common to different databases (Fig. 1).

Of the nine articles included, one evaluated the SIp3 in obese individuals [5], two in CF [7,10], three in COPD [1, 4, 17], one in bronchopulmonary dysplasia (BPD) [11], one in healthy individuals [6], and one in asthma [12]. Table 1 describes the types of study, objectives, and conclusions.

4. DISCUSSION

VCap is used since 1966 [14] as an instrument to evaluate the degree of regional heterogeneity of the lung

Table 1. Summary of articles selected for inclusion in the review.

Study	Type of Study	Objective	Sample	Conclusion
1	Control	To evaluate the Slp3/TV in patients with non-CF bronchiectasis and in patients with bronchiectasis and COPD.	20 individuals in each group: non-CF bronchiectasis, COPD, and healthy control. All subjects performed spirometry, SMWT, and VCap.	Patients with COPD had worse values in spirometry and SMWT. All variables of the VCap (Slp2, Slp3/TV, and Slp3/PetCO ₂) were similar in both groups of patients. The curves evaluated may not be sensitive enough to monitor the severity of structural abnormalities.
4	Cross-sectional	To investigate whether the phenotypic analysis by CT scan can identify subsets of patients in individuals with severe COPD and whether there is any association of CT scan with functional variables.	65 individuals with COPD Gold III-IV with and without emphysema.	The group of patients with emphysema presented difference in PetCO ₂ , Slp2, and Slp3. Increases in Slp3 characterize the heterogeneous involvement of distal air spaces.
5	Cross-sectional	To compare the lung function of obese children and adolescents (without asthma) and healthy eutrophic individuals, by spirometry and VCap.	77 individuals (38 obese) aged from 5 to 17 years old.	The Slp3/TV was lower in healthy individuals. Data suggest that obesity does not change the homogeneity, but the flow of ventilation.
6	Prospective	To compare the parameters of VCap among healthy volunteers anesthetized or not.	33 healthy volunteers aged 32 ± 6 years old, compared with a cohort of anesthetized individuals.	In the control group, there was higher value of VCO ₂ /TV and lower value of Slp3/TV compared to anesthetized individuals.
7	Control	To assess the respiratory pattern by VCap and to correlate it with spirometry variables.	24 patients with CF, 21 with idiopathic bronchiolitis, and 114 healthy individuals.	Patients had higher Slp3/TV values and lower VCO ₂ values compared to the healthy individuals, which indicates the presence of diffuse disease of small airways in both conditions, leading to heterogeneity of ventilation.
10	Cross-sectional control	To compare spirometry and VCap to determine whether the value found by VCap provides information about early lung disease in patients with CF.	Patients with CF, younger (42 patients) and older (22 patients) than 12 years old. Healthy control groups (30 and 40, respectively).	Compared to the control group, patients with CF presented higher Slp3/TV values, regardless of the stage of lung disease, and also in the presence of normal spirometry.
11	Cross-sectional control	To evaluate the feasibility of using VCap in the spontaneous breathing of children and its ability to differentiate infants with and without BPD.	231 infants (102 full-term, 52 healthy preterm, 77 with BPD).	The Slp3 was higher in infants with BPD compared to the other two groups, showing the ability of Slp3 to differentiate patients with BPD.
12	Cross-sectional control	To evaluate VCap variables in children and adolescents with asthma compared with control group and to investigate possible changes after use of bronchodilator and bronchial challenge test with methacholine.	103 patients with persistent and controlled asthma and 40 healthy volunteers.	Individuals performed spirometry and VCap. Patients with asthma repeated the tests after use of bronchodilator and 33 of them performed bronchial challenge test. Patients with asthma showed increase in the Slp3/TV compared to the control group and showed decrease of this variable after use of bronchodilator.
17	Cross-sectional	To assess whether VCap can be a second-choice test for identifying the severity of functional disorders.	98 individuals were classified as former smokers (n = 14) or patients with COPD (n = 84).	Slp3 showed good correlation with predicted FEV ₁ %, but it was inconclusive because of a high dependence on TV. The Slp3 curve was lower in the group of former smokers and increased as the classification of COPD worsened.

Caption: BPD, Bronchopulmonary Dysplasia; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CF, Cystic Fibrosis; Gold III-IV, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; PetCO₂, Partial Pressure of Exhaled Carbon Dioxide; Slp2, Phase II Slope Curve; Slp3, Phase III Slope Curve; SMWT, Six-minute Walk Test; VCap, Volumetric Capnography; VCO₂, Volume of Exhaled Carbon Dioxide; FEV₁, Forced Expiratory Volume in the First Second; TV, Tidal Volume.

regarding gas exchange and is a tool in the search for connections between structural damage and pulmonary functional changes in patients with early respiratory diseases [9, 10, 12].

In 2005, the reliability of VCap in spontaneous breathing was verified by Verschuren *et al.* (2005) [15], both in healthy adults and in patients with respiratory diseases. The authors compared VCap with the use of airflow sensor connected to a neoprene pouch, obtaining a correlation coefficient of 0.98 and identifying its reproducibility and safety [10, 12].

Currently, studies have shown the ratio between pulmonary involvements with indexes derived from VCap, such as: TV; VCO₂; DS/TV ratio; partial pressure of exhaled carbon dioxide (PetCO₂); Slp2; ratio of Slp2 by TV (Slp2/TV); Slp3; Slp3/TV [7-17].

When raised, Slp3 and Slp3/TV indicate heterogeneous involvement from the distal air spaces to the terminal bronchioles, leading to the heterogeneous distribution of air in these regions, thus suggesting structural damage in the lung periphery and reduction of the contact area between the CO₂ that crosses the alveolar-capillary membrane and the inspired air [4,16]. Moreover, studies have observed increase of Slp3 and Slp3/TV in several respiratory diseases, such as asthma [12], COPD [1], bronchiectasis [4], and CF [7, 9, 10].

Scientific evidence about the Slp3 in different outpatient clinic situations is described below:

4.1. Obesity

The first and only study that evaluated children and adolescents with obesity by VCap aimed to compare the pulmonary function of 77 individuals, with 38 obese individuals without asthma (20 boys and 18 girls) aged between five and 17 years old and 39 eutrophic healthy individuals (17 boys and 22 girls) of the same age range. The authors chose to use spirometry and VCap to obtain greater precision and reliability with two different but complementary methods for the pulmonary evaluation. The authors observed that the obese group presented higher pulmonary volumes (alveolar TV and VCO₂) and lower DS/TV and Slp3/TV compared to the group of healthy individuals. The study allowed the authors to conclude that obese individuals have flow change in the spirometry, without changes in ventilation homogeneity, presenting low values of Slp3/TV. In the study, it was evident that adipose tissue may lead to respiratory impairment, providing smaller airways in obese patients, and that this group, although having reduced pulmonary flows, does not show impairment of pulmonary volumes and changes of ventilation homogeneity in VCap [5].

4.2. Chronic Obstructive Pulmonary Disease

COPDs are characterized by the progressive impairment of the peripheral airways, a region that is not entirely evaluated in conventional tests of pulmonary function, such as spirometry. Thus, Slp3, considered a sensitive index in the study of lung periphery, was also evaluated in COPD.

A study, aiming to evaluate Slp3 in one group of patients with non-CF bronchiectasis and in another with bronchiectasis associated to COPD, grouped by age and sex, performed the following tests: spirometry, VCap, and six-minute walk test (SMWT). Patients with non-CF bronchiectasis presented, compared to the control group, shorter distances in the SMWT, but within the normal limits defined for the test. Concerning VCap, the authors approached clear and important definitions on the topic. In the study, they stated that the Slp2 represents the removal of CO₂ from the alveoli; thereby, the increased concentration of CO₂ in the exhaled air, at the end of the air elimination from the anatomic DS, determines the inclination of the Slp2, reflecting the behavior of CO₂ elimination in shorter passages. Healthy individuals have a higher Slp2 than those with COPD, who present a shorter conducting passage. Slp3 represents the removal of CO₂ from most alveoli, and it must be virtually a plateau in healthy individuals, with little inclination at most. Increases in Slp3 values occur with the heterogeneous involvement of distal air spaces, thus leading to the heterogeneous distribution of air in these regions and reduction of the contact area between the CO₂ that crosses the alveolar-capillary membrane and the renewed air. Increased values of Slp3, Slp3/TV, or Slp3/PetCO₂ suggest structural damage in the lung periphery, leading to the heterogeneous distribution of ventilation. In the study, the COPD group presented lower values in the spirometry and shorter distance in the SMWT, showing that individuals with COPD are more impaired than those with non-CF bronchiectasis. However, VCap was not able to differentiate the types of structural disease, and thus was not sensitive to the clinical condition of the patient. In short, the capnographic variables (Slp2, Slp3/TV, and PetCO₂) were similar in both groups. The authors observed that the average inclination of Slp3/TV was similar between the groups, indicating that this curve may not be sensitive enough to monitor the severity of structural abnormalities. The authors also suggest that the role of Slp3/TV must be explored as a more sensitive index in the detection of small airways disease, not being equally sensitive in discerning the severity of changes [1].

In addition, Silva *et al.* (2016), when performing the phenotypic analysis by computerized tomography of 65 patients with COPD Gold III-IV, identified two groups: one with emphysema and another classified as phenotype of airway diseases. In the study, 33.8% patients presented bronchiectasis and 69.2%, peribronchial thickening. Comparing both groups regarding the variables of spirometry, SMWT, and VCap, the authors observed that the structural findings of the airways were not correlated with the variables of spirometry. Besides, patients with emphysema presented lower body mass index and shorter distance in the SMWT. Regarding VCap, different values of PetCO₂, Slp2, and Slp3 were found, and Slp3 was the highest in this group. The patients' difficulty in exhaling caused by the reduction of lung elasticity moves the most distal point of equal pressure to the lung periphery, which has walls less thick and more susceptible to collapse with a forced expiration. The decrease of Slp3 may also be caused by the collapse of the shortest passage of the central airways. The phenotype of the airway disease leads to increased Slp3 compared to healthy individuals. The authors found higher Slp3 values in this

group compared to the emphysema group, with shows greater heterogeneity of gas distribution in the most peripheral air spaces of the lungs. Thus, VCap may provide useful information on the heterogenous involvement of the lung structures in COPD [4].

Romero *et al.* (2007) confirm the previously mentioned information. When testing the hypothesis that VCap can be a second-choice test to evaluate the severity of functional disorders in 98 former smokers and in 14 patients with COPD, they observed that Slp3 values are lower in smokers and gradually increase as the COPD classification worsens. The authors tested the hypothesis that, as spirometry is difficult in patients with COPD, VCap could be a second-choice test to evaluate the severity of functional disorders. The authors concluded that VCap parameters are useful to evaluate the functional impairment of patients with COPD when the spirometry is difficult to perform because of technical or clinical restrictions of the patient. According to the authors, VCap can be an alternative test to diagnose the severity of functional impairment in individuals with COPD, considering that the alveolar heterogeneity index is the best parameter in clinical practice to this end [17].

4.3. Healthy Individuals

When the Slp3 was analyzed in 33 healthy individuals with average age of 32 ± 6 years old, and in a similar cohort regarding age, height, and weight of anesthetized individuals, the authors of this study observed that anesthetized patients presented worst CO₂ elimination per mL of TV, higher Slp3 absolute values, and higher DS. Thus, they showed that the IMV and anesthesia changed VCap values. The study is among the first ones that present possible reference values for VCap [6].

4.4. Cystic Fibrosis

In patients with CF, spirometry is used routinely to monitor the progression of the pulmonary disease. However, its use has become increasingly limited. With early diagnosis, spirometry is needed in children younger than five years old. In this context, performing the examination is complex because of the need to understand the forced techniques. Another factor that has made the scientific community search for other tools is that symptomatic patients have presented normal FEV₁ values, showing that this index may not be sensitive in the early detection of peripheral pulmonary disease in some cases [10].

Thus, the Slp3 was also evaluated in CF. In one study, researchers compared the respiratory patterns and the ventilation homogeneity in 24 patients with CF and in 21 with chronic mucus production and idiopathic non-CF bronchiectasis with 114 volunteers of the control group (non-smokers and without history of pulmonary disease). In addition, the authors correlated the Slp3 with spirometry measures. In the study, the authors observed that patients with CF and idiopathic non-CF bronchiectasis presented a greater inclination of the Slp3/TV curve compared to the control groups. Between the two experimental groups, Slp3/TV did not present significant difference, but its values were higher in the CF group. The findings showed that both groups presented increased inclination of Slp3 compared to

the control, which probably indicates the presence of diffuse disease of the small airways in both conditions, leading to the heterogeneity of ventilation. Besides, between the two groups, the variables of spirometry and VCap did not present significant difference. However, the variables of spirometry showed the presence of obstructive defects in the experimental groups, when compared to the healthy groups [7].

In the evaluation of spirometry and VCap to detect early changes in the airways, 64 individuals with CF were divided into two groups, by age: older than 12 years old (22 patients) and younger than 12 years old (42 patients). The authors found that, compared with the respective control groups of healthy individuals, patients with CF presented higher values of Slp3/TV, regardless of the stage of their disease, even in patients who presented normal results in the spirometry. They concluded that VCap, considering its indices as the Slp3/TV, can identify the heterogeneity of the ventilation distribution in the peripheral airways of patients with CF. Besides, they observed important physiologic characteristics concerning the behavior of Slp3 and lung development, verifying that Slp3 progressively decreases from childhood to adulthood because of the increase in the number and total volume of the alveoli [10].

VCap identified, in patients older than 12 years old, the typical respiratory pattern of restrictive disease by the Slp3/TV index, which was greater compared to the control group, showing diffuse disease of the peripheral airways. In the group younger than 12 years old, Slp3 had a behavior inversely proportional to that of spirometry, since this group had the best values of spirometry, but the greater values of Slp3 (even greater when compared to the group older than 12). This was the first study that used VCap to evaluate pulmonary disease in CF [10].

4.5. Bronchopulmonary Dysplasia

It was possible to study the feasibility of use of VCap in the spontaneous breathing of 231 infants [102 full-term, 52 healthy preterm, 77 with bronchopulmonary dysplasia (BPD)] and its capacity of discernment between infants with and without BPD. VCap was considered an alternative to other pulmonary function techniques to evaluate chronic pulmonary disease during babyhood, providing important information on BPD-related functional lung changes. Slp2 values were higher in infants with BPD compared to full-term and preterm healthy infants, and this fact was related to TV, respiratory rate, and gestational age. Slp3 was increased in the group with BPD compared to full-term and preterm control groups. These findings are important because Slp3 was sensitive to discern the BPD group from the control groups. Thus, VCap was capable of monitoring chronic pulmonary disease during babyhood in this group of individuals [11].

4.6. Asthma

The first and only study that evaluated VCap in patients with asthma studied the behavior of VCap variables in 103 children and adolescents with asthma – using bronchodilators or not – and performed a bronchial challenge test with methacholine, comparing these data with those of 40

healthy volunteers. The authors observed an increase of S_{lp3}/TV inclination in patients with asthma, which may reflect structural disorders or reversible changes observed by the bronchial challenge test. S_{lp2}/TV decreased after the use of bronchodilator, without alteration in the S_{lp3}/TV curve. This is because S_{lp2} is directly affected by the anatomical DS, which represents the mixture of the air in the conduction airways with the air that participates in gas exchanges, unlike S_{lp3}. The authors observed that the increased TV cause lower S_{lp2}/TV values because of the slow increase of CO₂ in phase II, caused in turn by the greater volume of air that did not participate in gas exchanges. Regarding the effect of inhaling methacholine, S_{lp3}/TV increased and then decreased after the bronchodilator. This may have occurred because of the asynchrony in emptying alveolar units in peripheral airways caused by the constrictor action of methacholine [12].

S_{lp3}/TV changed in the group of patients with asthma compared to the healthy group, but no changes occurred after the use of bronchodilator. Regarding methacholine, this index presented changes compatible to the resistance of airways and significant reversion after the use of bronchodilator, thus showing the non-reversibility of the airways even after the medicine action and suggesting fixed alterations. The authors concluded that the S_{lp3}/TV in patients with asthma reflects the heterogeneity of ventilation in the distal air spaces, showing chronic alterations and reversible alterations observed in the bronchial challenge test. They showed that VCap is a tool that can evaluate the dysfunction of small airways in children and adolescents with asthma [12].

4.7. Final Considerations

VCap is easy to perform and does not require special effort from the patient, unlike stress techniques, and can also be performed by severely disabled patients. In addition, it requires no training or knowledge of the maneuver, since it is held in TV [17]. However, VCap has limitations, such as: lack of reference values and lack of standardization for analysis of S_{lp3} data – both in healthy individuals and in clinical situations. Another relevant point is that the S_{lp3} is often normalized by the TV, a fact that can be explained because VCap depends on the exhaled TV.

CONCLUSION

S_{lp3} analysis performed on VCap is a useful tool in the diagnosis and monitoring of the clinical profile of outpatients and can diagnose the severity of pulmonary functional impairment in different clinical situations. Increased values of the S_{lp3} curve show regional heterogeneity of the lung regarding gas exchange, with irregular air emptying of the lung periphery, causing CO₂ retention.

LIST OF ABBREVIATIONS

BPD	=	Bronchopulmonary Dysplasia
CF	=	Cystic Fibrosis
COPD	=	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DS	=	Dead Space Volume

FEV ₁	=	Forced Expiratory Volume in the First Second
Gold III-IV	=	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IMV	=	Invasive Mechanical Ventilation
LILACS	=	Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information
MEDLINE-PubMed	=	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – Public Medline
PEDro	=	Physiotherapy Evidence Database
PetCO ₂	=	Partial Pressure of Exhaled Carbon Dioxide
SciELO	=	Scientific Electronic Library Online
S _{lp2}	=	Phase II Slope of the Volumetric Capnogram
S _{lp3}	=	Phase III Slope of the Volumetric Capnogram
SMWT	=	Six-minute Walk Test
TV	=	Tidal Volume
VCap	=	Volumetric Capnography
VCO ₂	=	Carbon Dioxide Volume

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

FALM: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) for the support #2015/12858-5. We thank Capes for the support concerning PLFP's scholarship. We thank Espaço da Escrita/Coordenadoria Geral da Universidade – Unicamp – for the manuscript translation.

REFERENCES

- [1] Veronez L, Pereira MC, Silva SMD, *et al.* Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 983-9.
- [2] Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Use of volumetric capnography in submaximal exercise test: what did we learn? *J Genet Syndr Gene Ther* 2016; 7: 289.
- [3] Belenkiy SM, Baker WL, Batchinsky AI, *et al.* Multivariate analysis of the volumetric capnograph for PaCO₂ estimation. *Int J Burn Trauma* 2015; 5(3): 66-74.
- [4] Silva SMD, Paschoal I, Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 503-13.
- [5] Ferreira MS, Mendes RT, Marson FAL, *et al.* Spirometry and volumetric capnography in lung function assessment of obese and

- normal-weight individuals without asthma. *J Pediatr* 2017; 93(4): 398-405.
- [6] Tusman G, Gognit E, Böhm SH, Scandurra A, Suarez-Sipmann F, Torroba A. Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J Clin Monit Comput* 2013; 27(3): 281-8.
- [7] Veronez L, Moreira MM, Soares ST, *et al.* Volumetric capnography the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 2010; 188(3): 263-8.
- [8] Böhm SH, Maisch S, von Sandersleben A, *et al.* The effects of lung recruitment on the Phase III slope of volumetric capnography in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2009; 109(1): 151-9.
- [9] Parazzi PL, Marson FAL, Ribeiro MA, *et al.* Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 63.
- [10] Ribeiro MAGO, Silva MTN, Ribeiro JD, *et al.* Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr* 2012; 88(6): 509-17.
- [11] Fouzas S, Häcki C, Latzin P, *et al.* Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014; 164(2): 283-8.
- [12] Almeida CCB, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MAGO, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr* 2011; 87(2): 163-8.
- [13] Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1): 9-12.
- [14] Hoffbrand BI. The expiratory capnogram: a measure of ventilation-perfusion inequalities. *Thorax* 1966; 21(6): 518-23.
- [15] Verschuren F, Heinonen E, Clause D, Zech F, Reynaert MS, Liistro G. Volumetric capnography: reliability and reproducibility in spontaneously breathing patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 275-80.
- [16] Tusman G, Scandurra A, Böhm SH, Suarez-Sipmann F, Clara F. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III. *J Clin Monit Comput* 2009; 23(4): 197-206.
- [17] Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(3): 381-91.

5.4- ARTIGO 4- ARTIGO ORIGINAL

Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Use of volumetric capnography in submaximal exercise test: what did we learn? Genet Syndr Gene Ther 2016, 7:2 DOI: 10.4172/2157-7412.1000289

A autorização da editora para inclusão do artigo na tese se encontra no **Anexo 11**.



Use of Volumetric Capnography in Submaximal Exercise Test: What Did We Learn?

Paloma Lopes Francisco Parazzi^{1*}, Fernando Augusto de Lima Marson^{1,2†}, Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro¹, Camila Isabel Santos Schivinski³ and José Dirceu Ribeiro¹

¹Department of Pediatrics, State University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, Brazil

²Department of Medical Genetics, State University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, Brazil

³State University of Santa Catarina, Center of Physical Education and Sports, Brazil

[†]These authors have contributed equally to their work

Abstract

Tools that assess the response of the body to exercise activities have been sought in numerous clinical situations. Chronic obstructive pulmonary diseases such as cystic fibrosis (CF) may lead to reduction or limitation in exercise performance by ventilator factors. Consequently, a reduction in lung function can be observed, characterized by decreased respiratory reserve and dynamic hyperinflation during exercise. Various instruments have been developed and studied in the pediatric population in order to evaluate the functional capacity during exercise, being grouped into maximal tests and submaximal tests. The difference between maximal and submaximal tests depends on whether the test is performed in an open area or laboratory, with ergometers or not. In the maximal test, the individual performs the activity to achieve voluntary exhaustion, leading the participant to the fullest of their oxygen uptake and/or estimated (more than 90%) heart rate (HR). In the submaximal tests, the HR is located around 75% to 90% of the maximum estimated HR. In the study, we used a reproducible exercise test protocol in accordance with the pediatric age group. We used the VCap, as an evaluation feature for lung function in children and adolescents with CF and with various degrees of severity of lung disease. We have identified the inhomogeneity of distribution of ventilation in the peripheral airways of patients with normal spirometry. Our findings collaborate with the idea that the VCap is a respiratory assessment tool that is practical, inexpensive and easy to use. The VCap provides information on the pulmonary involvement by the indices and is considered an assessment tool of the degree of regional heterogeneity of the lung for gas exchange. Thus, the VCap is a tool that can be used for analysis of ventilatory efficiency during exercise, providing evidence that the cardiorespiratory response that can be measured non-invasively during exercise testing.

Keywords: Capnography; Cystic fibrosis; Exercise; Submaximal test

Physical exercise, including games and other modalities are essential for children and adolescents. These activities allow numerous and unquestioned benefits, maximizing physical, psychological and social development. Tools that assess the response of the body to exercise activities have been sought in numerous clinical situations [1].

Chronic obstructive pulmonary diseases such as cystic fibrosis (CF), asthma, and bronchiolitis obliterans may lead to reduction or limitation in exercise performance by ventilatory factors. Consequently, a reduction in lung function can be observed, characterized by decreased respiratory reserve and dynamic hyperinflation during exercise [1-4].

Various instruments have been developed and studied in the pediatric population in order to evaluate the functional capacity (physical and ventilation functional tests) during exercise, being grouped into maximal tests and submaximal tests. The difference between maximal and submaximal tests depends on whether the test is performed in an open area or laboratory, with ergometers (treadmill) or not. In the maximal test, the individual performs the activity to achieve voluntary exhaustion, leading the participant to the fullest of their oxygen uptake and/or estimated (more than 90%) heart rate (HR). In the submaximal tests, the HR is located around 75% to 90% of the maximum estimated HR [3,5].

The maximal test requires well-defined methodological conditions regarding aspects related to the health expert staff, physical space and adequate equipment, and materials and medications for use in an emergency. The responsible professional must have experience with the test and be able to act in emergencies, so the team must include a medical doctor [5].

Submaximal tests are essential for evaluating physical capacity and ventilator [2]. As activity of daily living (ADL) for children and adolescents is considered mostly sub-maximal, submaximal tests can be representative of the patient's clinical presentation in his routine. Several tests can be modified and reproduced for use in children and adolescents in order to improve the reproducibility and reliability. Among them are: (i) six-minute walk test (6MWT)—the cardiopulmonary test with better reproducibility, which evaluates the interaction between the systems: respiratory, cardiac and muscular; (ii) 3 minute step test, (iii) and recently, Glitre ADL test (T Glitre) [3,6].

In an article published by Parazzi and colleagues [2], we discussed the importance of submaximal exercise with the help of volumetric capnography (VCap) as a tool in the cardiorespiratory evaluation of CF. CF causes physical limitations for patients, minimizing the activities to achieve the maximum effort. The specific equipment for measuring gas exchange is expensive, and requires supervision and technical

***Corresponding author:** Paloma Lopes Francisco Parazzi, Department of Pediatrics, State University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo 126, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 13083-887 Campinas, SP, Brazil, Tel: +55 11 988990331; E-mail: paloma.francisco@hotmail.com

Received January 02, 2016; **Accepted** February 17, 2016; **Published** February 24, 2016

Citation: Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD (2016) Use of Volumetric Capnography in Submaximal Exercise Test: What Did We Learn? J Genet Syndr Gene Ther 7: 289. doi:10.4172/2157-7412.1000289

Copyright: © 2016 Parazzi PLF, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

interpretation, and some equipment requires a large physical space. To work around these obstacles, we worked out a submaximal test based on the 6MWT using a treadmill for exercise, with the intention of measuring the gas exchange by VCap. The selected capnography is inexpensive and is easily accessible in hospitals and clinics compared to other equipment. The study confirms the importance of submaximal exercise as a tool for cardiorespiratory evaluation in a clinical setting in CF because CF patients may be unable or unwilling to make a maximum effort. Thus, submaximal exercise, associated with VCap becomes practical, inexpensive and easy to perform, and provides data on pulmonary involvement by indexes, and an evaluation tool for the degree of regional heterogeneity of the lung in relation to gas exchange.

Few studies used the VCap in CF [7-10]. To the best of our knowledge, it is the first and only study comparing the VCap and ventilatory efficacy before, during and after exercise in CF patients (CFG) and healthy subjects (HS). This study provided evidence that cardiorespiratory responses can be measured non-invasively during exercise testing in children, adolescents and young adults with CF [11]. The main objective of the study was achieved by showing the applicability of exercise as an assessment tool, identifying markers of an improvement or a worsening of lung function by VCap.

Among the most relevant results, we note: (i) the volume correlation of forced expiratory volume in one second (FEV_1) with the exhaled carbon dioxide production (VCO_2)—higher FEV_1 values were associated with higher CO_2V exhaled values during the exercise ($p < 0.001$); (ii) VCO_2 , EV (exhaled volume) / CO_2V and $PetCO_2$ showed differences between groups at all-time points analyzed, demonstrating that CFG retained CO_2 when compared to HS ($p < 0.001$); (iii) an increased respiratory rate (RR) ($p \leq 0.001$) and HR ($p \leq 0.001$) in CFG, and a decrease in peripheral oxygen saturation (SpO_2) during the exercise ($p \leq 0.001$) [2].

The CFG had a greater sensation of dyspnea in relation to HS, before and after exercise, on the Borg scale ($p < 0.005$). We attribute this increase in cardiorespiratory variables in the CFG in relation to HSCG ($p = 0.002$) to lung hyperinflation, which contributed to the increased work of breathing. This event requires the inspiratory muscle works at a mechanical disadvantage. During the exercise, there is an increase in oxygen demand to the muscles, with increased demand for the cardiovascular system [2].

It is known that CF causes progressive deterioration in the ability to perform aerobic exercise and to use oxygen [12]. The reasons for this include: impaired lung function, decreased nutritional status, reduced muscle strength, cardiac dysfunction, high level of inflammation lung and low habitual physical activity and low physical fitness. Therefore, it is important to use equipment and techniques to evaluate functional capacity in these patients, especially those using gas exchange [13,14].

Although there is some standardization in different countries regarding the implementation of tests that evaluate functional capacity, there is no consensus on a gold standard test to meet the needs of evaluating CF patients, at different ages and different degrees of disease severity. The exercise may be associated with adverse effects that can be detected during an exercise test, such as hypoxemia, hypercapnia and cardiac arrhythmias, which cannot be predicted from measurements at rest. Hypoxemia is induced by exercise and is generally limited to patients with FEV_1 below 70% of the predicted level. Arrhythmias triggered by exercise may occur in individuals with preserved lung function. Because physical activity and regular exercise are recommended for CF patients, in most centers, it is prudent to

prescribe a submaximal exercise test in these patients and propose progressive physical conditioning under surveillance and monitoring of a team trained in physical exercise [14,15].

We have detected low fitness in our patients. This has enabled us to prescribe and encourage the practice of physical exercise, and to monitor ventilation and gas exchange, which can assess the aerobic capacity, and to know the factors limiting exercise tolerance in these patients. The test can allow us to monitor patients in the long-term, make comparisons between the reference centers in CF, qualitative and quantitative determination gases exhaled as was done by the VCap, and analyze large databases favoring the clinical records of patients. These procedures should be performed in this order: age, severity of lung function at the time of enrollment, and the *CFTR* genotype. Regarding the use of drugs such as beta-blockers prior to the test, we do not use them because we believe that patients who have used them may have an altered performance; this may lead to an improvement in the patient's performance and can lead to achieving maximum effort. Therefore, these patients were excluded from the previous study because they used the medication in 12 hours, considering that the drug has an influence on the environmental factors (treatment) in the evaluation result for the VCap.

In the study, we used a reproducible exercise test protocol in accordance with the pediatric age group. We used the VCap, first described by Ribeiro et al. [7] as an evaluation feature for lung function in children and adolescents with CF and with various degrees of severity of lung disease. We have identified the inhomogeneity of distribution of ventilation in the peripheral airways of patients with normal spirometry [7]. Our findings collaborate with the idea that the VCap is a respiratory assessment tool that is practical, inexpensive and easy to use. The VCap provides information on the pulmonary involvement by the indices and is considered an assessment tool of the degree of regional heterogeneity of the lung for gas exchange. Thus, the VCap is a tool that can be used for analysis of ventilatory efficiency during exercise, providing evidence that the cardiorespiratory response that can be measured non-invasively during exercise testing.

The continuation of the search for markers of cardiorespiratory changes is necessary, in cross and longitudinal mode, at rest, and during exercise, leading to a greater understanding and monitoring of the deterioration of lung function in CF patients and other lung diseases.

Acknowledgement

FALM: Sao Paulo Research Foundation FAPESP grants #2015/12939-4 and #2015/12858-5, and Support Fund for Research, Education and Extension from State University of Campinas (FAEPEX) grant #0648/2015. JDR: FAPESP grants #2011/18845-1 and #2012/05458-2.

References

1. Regamey N, Moeller A (2010) Paediatric exercise testing. *Eur Respir Mon* 47: 291-309.
2. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Almeida CCB, Martins LC, et al. (2015) Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulmonary Medicine* 15:63.
3. Parazzi LFP, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD (2015) Ventilatory Efficiency in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Disease Markers* Article ID 546891.
4. Ribeiro JD, Fischer GB (2015) Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)* 91: S11-25.
5. Massin MM (2014) The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* 107: 319-327.
6. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, et al. (2009) Reference Values for the 6-min Walk Test in Healthy Children Aged 6–12 Years. *Pediatric Pulmonology* 44: 1174–1179.

7. Ribeiro MA, Silva MTN, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CCB, et al. (2012) Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr* 88: 509-517.
8. Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, et al. (2014) Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 23: 983-989.
9. Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M (2013) Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves--a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 12: 277-283.
10. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, et al. (2010) Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung* 188: 263-268.
11. Holmes H, Wood J, Jenkins S, Winship P, Lunt P, et al. (2013) Xbox Kinect™ represents high intensity exercise for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 12: 604-608.
12. Leroy S, Perez T, Nevriere R, Aquilanjú B, Wallaert B (2011) Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: Impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros* 10: 159-165.
13. Van de Weert-van Leeuwen PB, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CL, van der Ent CK, et al. (2012) Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 3: 893-898.
14. Hebestreit H, Arets HGM, Boas PAS, Cerny F, Hulzebos EH, et al. (2015) Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration* 90: 332-351.
15. Holland AE, Rasekaba T, Wilson JW, Button BM (2011) Desaturation during the 3-min step test predicts impaired 12-month outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Care* 56: 1137-1142.

DISCUSSÃO

Há seis anos, em 2012, crescia o nosso interesse e iniciava nossa busca pelo entendimento da fisiologia respiratória em indivíduos com FC durante o exercício físico. Nesse momento, nós sabíamos que a limitação desses indivíduos com FC, no desempenho físico e suas AVDs, seria fator de prejuízo ventilatório e redução precoce da FP.

Entretanto, o entusiasmo pelo entendimento fisiológico de parâmetros fornecidos pela VCap, até então pouco estudados, como: VCO_2 , VE/VCO_2 em indivíduos com FC independente da gravidade, tanto em crianças quanto adultos, durante o exercício físico nos motivou a realizar os estudos apresentados na tese.

Embora vários instrumentos têm sido desenvolvidos e estudados na população pediátrica com o objetivo de avaliar a capacidade funcional (testes funcionais físicos e ventilatórios) durante o exercício, optamos por realizar um protocolo de exercício submáximo, por acreditamos que essa ferramenta é capaz de fornecer respostas ventilatórias de indivíduos com comprometimento funcional compatíveis com o necessário para realizar as AVDs. Com os nossos resultados, podemos afirmar que esse instrumento associado a VCap foi capaz de fornecer respostas aos nossos questionamentos.

A VCap tem sido utilizada desde 1966⁵³ como um instrumento para avaliar o grau de heterogeneidade regional do pulmão em termos de trocas gasosas. É considerada uma ferramenta na busca de conexões entre danos estruturais e alterações funcionais pulmonares em pacientes com doenças respiratórias precoces.⁵⁴⁻⁵⁶ Sua relevância clínica é por se tratar de um método não invasivo, barato, prático e de fácil realização, que fornece parâmetros específicos como o índice S_{lp3}, considerado um biomarcador sensível da periferia pulmonar não antes estudado em indivíduos com FC durante o exercício físico.

Nossos estudos proporcionaram o entendimento da fisiologia respiratória pela avaliação de índices obtidos pela VCap como: VE , VCO_2 , VE/VCO_2 ,

PETCO₂, FR, FC, SpO₂, antes, durante e após protocolo de exercício físico, e da comprovação científica da VCap como instrumento de avaliação da FP durante exercício físico refletindo o aumento da heterogeneidade alveolar com a gravidade da doença pulmonar. A VCap permite cálculos de vários índices entre eles o SIp₃. No melhor do nosso entendimento, nada se sabia sobre o SIp₃ na FC, até as nossas publicações. Esse é o primeiro estudo com essa abordagem. O SIp₃ é uma medida da curva de eliminação de gases e contém informações sobre o transporte de gases nas vias aéreas alveolares da periferia pulmonar, daí o platô alveolar. Além disso, a inclinação do SIp₂ descreve a remoção de CO₂ dos alvéolos, representando a mistura de gás alveolar e do espaço morto (VD). Assim, a inclinação do SIp₂ é determinada pelo aumento abrupto de CO₂ no ar exalado do VD.^{3,21,57}

Até o momento, a espirometria é considerada o melhor teste de FP para monitorar a progressão da doença pulmonar na FC há mais de duas décadas. A VCap surge como uma ferramenta viável, barata e complementar a espirometria.^{3,22} Além disso, recentemente, alterações nas pequenas vias aéreas na FC e espirometria normal foram detectadas pela VCap, mostrando a possibilidade de realizar este teste precocemente, antes de ocorrer alterações graves da estrutura pulmonar.³

A busca de marcadores com maiores sensibilidade e especificidade para avaliar os danos e as consequências oriundas da progressão da doença pulmonar, em pacientes com FC, tem sido mais estimulada e aprimorada. Nesse contexto, esse é o primeiro estudo que correlaciona os índices prognósticos da espirometria com índices da VCap.

Observou-se que todos os índices analisados da VCap como SIp₃, SIp₃/VT e SIp₂, apresentaram correlação com variáveis já validadas da espirometria como o VEF₁, demonstrando que a VCap pode identificar precocemente alterações de pequenas vias aéreas, tanto no repouso como no exercício físico.

Os nossos resultados corroboram a importância do protocolo de exercício físico submáximo como uma ferramenta útil na avaliação cardiorrespiratória em ambiente clínico em pacientes com FC, pois, muitas vezes esses pacientes

podem não ser capazes ou dispostos a fornecer um esforço máximo. Todas as variáveis cardiorrespiratórias, da espirometria e da VCap, foram diferentes nos pacientes com FC quando comparados aos indivíduos saudáveis antes, durante e após exercício físico.

Como principais limitações relacionadas ao artigo 1 e 2 estão:

- Não existir curvas de valores normais para a Vcap para que fosse viável a comparação de nossos dados.
- Não foi realizada uma avaliação de maturidade sexual entre os grupos.
- Estudo unicêntrico.

Diferenças e vantagens da VCap em relação a espirometria incluem:

- A não necessidade de realizar manobras de respiração forçada e, ao contrário da espirometria, pode ser capaz de eliminar vieses como: esforço do paciente, perícia técnica e equações de referência.

Como perspectivas do uso da VCap como ferramenta de avaliação da FP está:

- Realização de curvas de normalidade de acordo com sexo, idade e etnia.
- Realização de estudos que abordem a maturidade sexual.
- Incentivo e financiamento para pesquisas em escolas públicas e privadas.
- Correlacionar índices obtidos pela VCap com variáveis clínicas e biomarcadores laboratoriais bem definidos.

CONCLUSÕES

A VCap mostrou ser uma ferramenta não invasiva que fornece biomarcadores sensíveis na avaliação da FP em pacientes ambulatoriais no repouso, durante e após protocolo de exercício submáximo de seis minutos.

Artigo 1

O GFC em relação ao GC apresentou os maiores valores do SIp3, SIp3/VT e SIp2 antes, durante e após protocolo de exercício submáximo em esteira; inclusive quando separados por idade e sexo indicando a não homogeneidade da distribuição da ventilação nas vias periféricas dos pacientes.

Artigo 2

Os índices da VCap apresentaram baixa correlação com parâmetros já validados da espirometria durante o protocolo de exercício submáximo em esteira, demonstrando que a VCap é uma ferramenta útil para avaliar o estado pulmonar de crianças e adolescentes com FC como ferramenta complementar (obstrução das vias aéreas) e os métodos VCap (heterogeneidade da ventilação alveolar e ventilação/perfusão) não avaliam os mesmos elementos. O uso de VCap e a aplicação associada ao protocolo de exercício físico forneceram informações sobre o comportamento respiratório durante essa atividade e a presença de obstrução, mesmo em pacientes com VEF₁ considerado normal.

Artigo 3

A análise do SIp3 fornecida pela VCap é uma ferramenta útil no diagnóstico e acompanhamento do perfil clínico dos pacientes ambulatoriais e pode diagnosticar a gravidade do comprometimento funcional pulmonar em diferentes situações clínicas. Valores aumentados da curva SIp3 mostram

heterogeneidade regional do pulmão em relação às trocas gasosas, com esvaziamento irregular de ar da periferia pulmonar, causando retenção de CO₂.

Artigo 4

Identificamos a não homogeneidade da distribuição da ventilação nas vias aéreas periféricas de pacientes com FC, mesmo os pacientes com espirometria normal. Nossas descobertas corroboram com a ideia de que a VCap é uma ferramenta de avaliação respiratória prática, barata e de fácil manuseio. Pode ser utilizada para análise da eficiência ventilatória durante o exercício, fornecendo evidências de que a resposta cardiorrespiratória pode ser medida de forma não invasiva durante o teste de exercício submáximo ergométrico.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORADO

I. Artigos completos aceitos e publicados em periódicos

1. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Evaluation of respiratory dynamics by volumetric capnography during submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill in cystic fibrosis patients. *Jornal de Pediatria*. 2017;29:1-12.
2. Bonaldo TCG, Gomez CCS, Parazzi PLF, Almeida CCB, Marson FAL, Oliveira T, Grande RAA, Cohen MA. Use of Non-Invasive Ventilation in Children and Adolescents: Scientific Evidence. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2017;13:82-92.
3. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Use of Volumetric Capnography in Submaximal Exercise Test: What Did We Learn? *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2016; 7(1):1-4.
4. Marson FAL, Hortencio TDR, Aguiar KCA, Ribeiro JD, Group CCFUC, Parazzi PLF. Demographic, clinical, and laboratory parameters of cystic fibrosis during the last two decades: a comparative analysis. *BMC Pulmonary Medicine (Online)*. 2015; 15(1):1-12.
5. Marson FA, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, Toro AA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(63):1-10.
6. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Ventilatory Efficiency in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Disease Markers (Print)*. 2015; 1-10.
7. Eid KAB, Parazzi PLF, Tella MR, Aguiar SSS. Hipertensão pulmonar após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em neuroblastoma. *Pediatria Moderna*. 2015; LI,p.230.
8. Parazzi PLF, Okuro RT, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Basso-Vanelli RP, Schivinski CIS. Teste de caminhada de seis minutos em pediatria: discutindo evidências em situações específicas. *Acta fisiátrica*, 2018.
9. Assumpção MS, Ribeiro JD, Wamosy RMG, Figueiredo FCXS, Parazzi PLF, Schivinski CIS. Impulse oscillometry and obesity in children. *Jornal de Pediatria*, 2017.

10. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS. Use of phase III slope of volumetric capnography in outpatient clinical practice: a descriptive analysis. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2017.
11. Parazzi PLF, Schivinski CIS. Intervenção fisioterapêutica pós cirurgia cardíaca em pediatria. *Pediatria moderna*, 2015.

II. Capítulos de Livro

1. Parazzi PLF. Avaliação da capacidade funcional em crianças e adolescentes. In: Lívia Barbosa de Andrade; Simone Nascimento Santos Ribeiro. (Org.). Profisio Fisioterapia Pediátrica e Neonatal: Cardiorrespiratória e Terapia intensiva. 5ed.São Paulo: Artmed Panamericana, 2016, v. 3, p. 9-156.
2. Parazzi PLF. Cuidados paliativos no paciente oncológico (papel do fisioterapeuta). Programa de Atualização em Fisioterapia Pediátrica e Neonatal: Cardiorrespiratória e Terapia Intensiva – Associação Brasileira de Fisioterapia Respiratória - ASSOBRAFIR. Artmed Panamericana Editora. Previsão para publicação 2018.

III. Prêmios

2017- Prêmio Melhor Pôster Simples- "Evaluation of the respiratory dynamics of healthy children and adolescents with cystic fibrosis through volumetric capnography during a six- minute treadmill protocol". 2º Lugar, VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística.

IV. Apresentações de trabalhos em congressos

1. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Biomarker correlation of volumetric capnography and spirometry during a submaximal exercise protocol on a treadmill in subjects with cystic fibrosis. In: VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, 2017, Curitiba. VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, 2017. p. 81-81.
2. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Evaluation of the respiratory dynamics of healthy children and adolescents with cystic fibrosis through volumetric capnography during a six-minute treadmill protocol. In: VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, 2017, Curitiba. VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, 2017. p. 98-98.
3. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Evaluation of carbon dioxide production during submaximal treadmill stress tests in cystic fibrosis patients. In: XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, 2016, Florianópolis. Pediatric Pulmonology - XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. Hoboken: Wiley Online Library, 2016. v. 51. p. S31-S31.
4. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Volumetric capnography as a ventilatory evaluation instrument in children and adolescents with cystic fibrosis, submitted to a six minutes submaximal test. In: XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, 2016, Florianópolis. Pediatric Pulmonology - XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology, 2016. v. 51. p. S22-S22.
5. Parazzi PLF, Marson FAL, Ribeiro MAGO, Schivinski CIS, Ribeiro JD. Evaluation of the ventilatory efficiency index (VE/VCO_2) as a prognosis marker in patients with cystic fibrosis.. In: XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, 2016, Florianópolis. Pediatric Pulmonology - XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. Hoboken: Wiley Online Library, 2016. v. 51. p. S25-S25.

V. Participações em eventos científicos

1. III Workshop de Fibrose Cística Unicamp. 2018. (Simpósio).
2. "VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística. 2017. (Congresso).
3. VI CONGRESSO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA. EVALUATION OF THE RESPIRATORY DYNAMICS OF HEALTHY CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS THROUGH VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY DURING A SIXMINUTE TREADMILL PROTOCOL. 2017. (Congresso).
4. VI CONGRESSO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA. BIOMARKER CORRELATION OF VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY AND SPIROMETRY DURING A SUBMAXIMAL EXERCISE PROTOCOL ON A TREADMILL IN SUBJECTS WITH CYSTIC FIBROSIS. 2017. (Congresso).
5. XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. EVALUATION OF CARBON DIOXIDE PRODUCTION DURING SUBMAXIMAL TREADMILL STRESS TESTS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS. 2016. (Congresso).
6. XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. EVALUATION OF THE VENTILATORY EFFICIENCY INDEX (VE/ VCO₂) AS A PROGNOSIS MARKER IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. 2016. (Congresso).
7. XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY AS A VENTILATORY EVALUATION INSTRUMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS, SUBMITTED TO A SIX MINUTES SUBMAXIMAL STRESS TEST. 2016. (Congresso).

REFERÊNCIAS

1. Hwang TC, Yeh JT, Zhang J, Yu YC, Yeh HI, Destefano S. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. *J Gen Physiol.* 2018; 150(4):539-570.
2. Lowe CU, May CD, Reed SC. Fibrosis of the pancreas in infants and children: a statistical study of clinical and hereditary features. *Am. J. Dis. Child.* 1949;78(3):349-374.
3. Ribeiro MAGO, Silva MTN, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CCB, Almeida Júnior AA, Ribeiro AF, Pereira MC, Hessel G, Paschoal IA. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr.* 2012;88(6):509-517.
4. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J. Pediatr.* 2002;78(2):171-186.
5. Fila L. Cystic fibrosis in adults. *Vnitr Lek.* Winter 2018;63(11):834-842.
6. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of *CFTR* mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):37-38.
7. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 390.
8. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):419-30.
9. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):662-674.
10. Grasmann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
11. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Engl J Med.* 2015;372(4): 351-362.
12. De Rose V, Molloy K, Gohy S, Pilette C, Greene CM. Airway Epithelium Dysfunction in Cystic Fibrosis and COPD. *Mediators Inflamm.* 2018; 372(4):351-362.
13. Rayment JH, Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Ratjen F. Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2018;73(5):451-458.
14. NICE Guideline NG78. Cystic Fibrosis Diagnosis and management. 2017: 1-769.
15. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, Diggle P. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012;67(10):860-6.

16. Vilozni D, Bentur L, Efrati O, Minuskin T, Barak A, Szeinberg A, Blau H, Picard E, Kerem E, Yahav Y, Augarten A. Spirometry in early childhood in cystic fibrosis patients. *Chest*. 2007;131(2):356-61.
17. Brumback LC, Davis SD, Kerby GS, Kloster M, Johnson R, Castile R, Hiatt PW, Hart M, Rosenfeld M. Lung function from infancy to preschool in a cohort of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):60-6.
18. Szczesniak R, Heltshe SL, Stanojevic S, Mayer-Hamblett N. Use of FEV₁ in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):318-326.
19. Athanazio RA, Silva Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245.
20. Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW, Rowe SM. Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(40):S3-S13.
21. Veronez L, Pereira MC, da Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, Paschoal IA. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:983-9.
22. Almeida CCB et al. Capnografia volumétrica na identificação da Não homogeneidade da Ventilação em crianças e adolescentes com asma Persistente Controlada. *J Pediatr*. 2011, 87(2): 163-168.
23. Schmalisch G. In: Gravenstein JS, Jaffe MB, Paulus DA. *Capnography: aspects clinical. Carbon dioxide over time and volume*. Cambridge: Br. J. Anaesth. 2004;94(5):695-696.
24. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung*. 2010;188(3):263-8.
25. Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass–volume–curves— A suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2013;12:277-283.
26. Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, Toro AA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med*. 2015;15(63):1-12.
27. Rand S, Prasad AS. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev. Respir. Med*. 2012;6(3):341-352.
28. Flume PA, Devanter DRV. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. 2012;10(88)2-12.
29. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JW, Arets HG, van der Ent CK, et al. *Med Sci Sports Exerc*. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. 2014;46(11):2047-52.

30. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired aerobic function in patients with cystic fibrosis during ramp exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(12):2271-8.
31. Vendrusculo FM, Johnstone Z, Dhouieb E, Donadio MVF, Cunningham S, Urquhart DS. Airway clearance physiotherapy improves ventilatory dynamics during exercise in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Arch Dis Child.* 2018; 0:1–6.
32. Elce A, Nigro E, Gelzo M, Iacotucci P, Carnovale V, Liguori R et al. Supervised physical exercise improves clinical, anthropometric and biochemical parameters in adult cystic fibrosis patients: A 2-year evaluation. *ClinRespirJ.* 2018;1–7.
33. Van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HG, van der Ent CK, Beekman JM. Infection, inflammation and exercise in cystic fibrosis. *Respir Res.* 2013, 14(32):1-10.
34. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ Jr. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):18-23.
35. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009; 373(9678):1891-904.
36. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23:545-9.
37. Polgar G, Promadhat V, editors. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards.* Philadelphia: Saunders; 1971. 273p.
38. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958;96(1):6-15.
39. Santos CIS. Efeito da antibioticoterapia e da fisioterapia respiratoria na função pulmonar de pacientes com fibrose cística em exacerbação pulmonar aguda. [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2008
40. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, Lima JA, Brandenburg D. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr.* 2008; 84(4):337-43.
41. Hommerding PX, Donadio MV, Paim TF, Marostica PJ. The Borg scale is accurate in children and adolescents older than 9 years with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2010; 55(6):729-33.
42. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
43. Romero VP, Rodrigues B, Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International Journal of COPD.* 2007;2(3):381-391.

44. Almeida CCB. Capnografia volumétrica na avaliação de crianças e adolescentes com asma persistente [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2010.
45. ATS – American Thoracic Society ATS Statement: guidelines for the sixminute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
46. Williams CA, Saynor ZL, Tomlinson OW, Barker AR. Cystic fibrosis and physiological responses to exercise. *Expert Rev Respir Med* 2014;8(6):751-62.
47. Lafortuna CL, Lazzer S, Agosti F, Busti C, Galli R, Mazzilli G, Sartorio A. Metabolic responses to submaximal treadmill walking and cycle ergometer pedalling in obese adolescents. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20(4):630-7.
48. Nemeth BA, Carrel AL, Eickhoff J, Clark RR, Peterson SE, Allen DB. Submaximal treadmill test predicts VO₂max in overweight children. *J Pediatr* 2009;154(5):677-81.
49. Lobelo F, Pate RR, Dowda M, Liese AD, Ruiz JR. Validity of cardiorespiratory fitness criterion-referenced standards for adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(6):1222-9.
50. Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, et al. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332-51.
51. Elbasan B, Tunali N, Duzgun I, Ozcelik U. Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in young children with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr*. 2012;38(2):1-5.
52. Takken T, Stephens S, Balemans A, Tremblay MS, Esliger DW, Schneiderman J, et al. Validation of the Actiheart activity monitor for measurement of activity energy expenditure in children and adolescents with chronic disease. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(12):1494-500.
53. Hoffbrand BI. The expiratory capnogram: a measure of ventilation-perfusion inequalities. *Thorax*. 1966;21:518-523.
54. Toulou PP. Distribution of ventilation: clinical evaluation by rapid CO₂ analysis. *Dis Chest*. 1966;49:139-45.
55. Wolff G, Brunner JK. Series dead space volume assessed as the mean value of a distribution function. *Int J Clin Monit Comp*. 1984; 1:177–81.
56. Fletcher R, Jonson B. Dead space and the single breath test carbon dioxide during anaesthesia and artificial ventilation. *Br J Anesth*. 1984; 6:109-76.
57. Stahr CS, Samarage CR, Donnelley M, Farrow N, Morgan KS, Zosky G, et al. Quantification of heterogeneity in lung disease with image-based pulmonary function testing. *Sci Rep*. 2016;6:29438.

APÊNDICES

Apêndice 1-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)-Modelo utilizado para menores de 18 anos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS RESPONSÁVEIS PELOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Título do projeto: **EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA POR MEIO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA DURANTE UM TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Senhores Pais:

Será realizada uma pesquisa sobre a função pulmonar em pacientes com fibrose cística através de exercício de esforço físico realizado em esteira eletrônica.

O motivo desta pesquisa está relacionado à importância de verificar a capacidade física e a função pulmonar nesses pacientes objetivando potencializar a importância do exercício físico na rotina e tratamento desses pacientes.

Para participação no trabalho seu filho será submetido a testes que provavelmente já realizou como o teste na esteira, onde seu filho andarà na esteira com esforço progressivo no máximo até 12 minutos e a espirometria que já é feita de rotina no serviço.

Esse estudo não trará ao seu filho (a) risco algum, em nenhum dos procedimentos que ele realizará. É importante ressaltar que durante os procedimentos da pesquisa seu filho deverá continuar com seu acompanhamento médico de rotina assim como seu tratamento, a pesquisa não deve interferir na rotina médica de seu filho.

Com os resultados deste trabalho a equipe multiprofissional e o ambulatório de FC/HC-Unicamp poderá traçar uma meta de tratamento mais

adequada para seu filho (a), podendo assim, melhorar a qualidade de vida do seu filho (a) e de outros pacientes.

Gostaria de deixar claro que as informações obtidas serão mantidas em sigilo e que o(a) Sr.(a) não será identificado(a) pelo nome. Todas as informações obtidas ficarão sob minha responsabilidade e trabalharei com os dados de forma global, isto é, reunindo as informações de todas as pessoas que participarão do estudo.

Por outro lado, é importante lembrar que a sua participação é estritamente voluntária, lhe garanto todos os esclarecimentos necessários durante e após a realização da pesquisa e o(a) Sr.(a) poderá retirar o seu consentimento em qualquer fase da mesma e sem nenhum prejuízo à sua pessoa ou ao seu cuidado.

A pesquisadora responsável por esse estudo é a mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente Paloma Lopes Francisco Parazzi. Qualquer dúvida pode ser tirada no Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone 35218936.

O Sr.(a) concorda que seu filho participe desta pesquisa?

Este termo de consentimento pós-informação é o documento que comprova a sua permissão. Preciso da sua assinatura para oficializar o seu consentimento.

Agradeço, desde já, sua valiosa colaboração e nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos.

Nome: _____

Assinatura: _____

RG: _____

Endereço: _____

Data: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/ GRUPO CONTROLE- INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Título do projeto: **EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA POR MEIO DA
CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA DURANTE UM TESTE DE ESFORÇO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Senhores Pais:

Será realizada uma pesquisa sobre a função pulmonar em pacientes com fibrose cística através de exercício de esforço físico realizado em esteira eletrônica.

O motivo desta pesquisa está relacionado à importância de verificar a capacidade física e a função pulmonar nesses pacientes objetivando potencializar a importância do exercício físico na rotina e tratamento desses pacientes.

Para participação no trabalho seu filho será submetido a testes que provavelmente já realizou como o teste na esteira, onde seu filho andará na esteira com esforço progressivo no máximo até 12 minutos e a espirometria que já é feita de rotina no serviço.

Esse estudo não trará ao seu filho (a) risco algum, em nenhum dos procedimentos que ele realizará. A participação do seu filho(a) se faz necessária para que possamos comparar os resultados obtidos dos pacientes com fibrose cística com indivíduos saudáveis para que com os resultados a equipe multiprofissional e o ambulatório de FC/HC-Unicamp poderá traçar uma meta de tratamento mais adequada para seu filho (a), podendo assim, melhorar a qualidade de vida do seu filho(a) e de outros pacientes.

Gostaria de deixar claro que as informações obtidas serão mantidas em sigilo e que o(a) Sr.(a) não será identificado(a) pelo nome. Todas as informações obtidas ficarão sob minha responsabilidade e trabalharei com os dados de forma global, isto é, reunindo as informações de todas as pessoas que participarão do estudo.

Por outro lado, é importante lembrar que a sua participação é estritamente voluntária, lhe garanto todos os esclarecimentos necessários durante e após a realização da pesquisa e o(a) Sr.(a) poderá retirar o seu consentimento em qualquer fase da mesma e sem nenhum prejuízo à sua pessoa ou ao seu cuidado.

A pesquisadora responsável por esse estudo é a mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente Paloma Lopes Francisco Parazzi. Qualquer dúvida pode ser tirada no Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone 35218936.

O Sr.(a) concorda que seu filho participe desta pesquisa?

Este termo de consentimento pós-informação é o documento que comprova a sua permissão. Preciso da sua assinatura para oficializar o seu consentimento.

Agradeço, desde já, sua valiosa colaboração e nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos.

Nome: _____

Assinatura: _____

RG: _____

Endereço: _____

ANEXOS

Anexo 1- Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PÊSQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 20/05/12
(Grupo III)

2ª VIA

PARECER CEP: N° 1182/2009 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0909.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA POR MEIO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA DURANTE UM TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Paloma Lopes Francisco Parazzi

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/12/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 15/04/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar a eficácia com o auxílio da capnografia volumétrica analisando a ventilação pulmonar; a eficiência ventilatória e a produção de dióxido de carbono durante um teste de esforço físico entre indivíduos com fibrose cística e indivíduos saudáveis.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo e controlado, realizados com pacientes do Ambulatório de Fibrose Cística do HC/UNICAMP. Os pacientes serão encaminhados para o Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) onde serão submetidos aos métodos de avaliação iniciais: coleta de parâmetros cardiorrespiratórios, mensuração dos valores dos gases exalados em repouso, espirometria, teste de esforço associado à capnografia volumétrica, sequencialmente. Os indivíduos que participarão do grupo controle participarão de todas as etapas sendo excluída somente a avaliação dos escores clínicos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

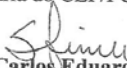
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de fevereiro de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

Anexo 2- Questionário de Qualidade de Vida**Questionário sobre condições de saúde**

Data:___/___/_____

Nome:_____

Data nascimento:___/___/_____

Peso:_____ Altura:_____ Gênero: ___masculino
___feminino

Faz uso de algum medicamento: () sim () não.

Se sim, qual?-

Realizou alguma cirurgia: () sim () não.

Se sim, qual?-

Tem alguma doença respiratória: () sim () não.

Se sim, qual?-

Outras doenças: () sim () não.

Se sim, qual?-

Dificuldade de deambulação: () sim () não.

Sente falta de ar: () sim () não.

Se sim, em qual situação?_____

Realiza atividade física: () sim () não.

Se sim, qual?_____

Qual frequência:

() 1 a 3 dias por semana

() 4 a 5 dias por semana

() 6 ou 7 dias por semana

Duração do exercício físico:

() Menos que 20 minutos

() Entre 20 e 30 minutos

() Mais que 30 minutos

Anexo 3- Escore de Shwachman e Kulczycki

Pontuação	ATIVIDADE GERAL	EXAME FÍSICO
25	<i>Atividade plena; tolerância ao exercício normal; boa disposição; desenvolvimento motor normal; frequência escolar normal</i>	<i>S/ tosse; FC e FR normais; s/ evidências de enfisema; pulmões limpos à ausculta; boa postura; s/ baqueteamento</i>
20	<i>Leve limitação a atividade intensa, cansa ao final do dia ou após exercício prolongado; menos energético; limite inferior do desenvolvimento motor normal; ocasionalmente irritado ou apático; boa frequência escolar</i>	<i>Tosse seca ocasional; FC e FR normais no repouso; enfisema leve; MV rude, roncos e TE prolongado ocasionais; boa postura; baqueteamento leve</i>
15	<i>Descansa voluntariamente; cansa após exercício; moderadamente inativo; leve retardo motor; falta espontaneidade; passivo ou irritável; frequência escolar regular</i>	<i>Tosse leve e crônica matinal após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia; s/tosse noturna; FC e FR levemente; diâmetro AP e diafragma rebaixado; MV rude, crepitantes, roncos/sibilos; baqueteamento ½</i>
10	<i>Atividade física e tolerância ao exercício limitadas; dispneico após exercícios; retardo motor moderado; agitado ou irritado; preguiçoso ou abatido; frequência escolar baixa;</i>	<i>Tosse crônica, frequente, repetitiva, produtiva, raramente paroxística; FC e FR \geq moderado; enfisema moderado a grave, frequentemente c/ deformidade ao RX; crepitantes, roncos e sibilos usualmente presentes e disseminados, baqueteamento 2/3</i>

	<i>pode requerer professor particular</i>	
5	<i>Limitação grave da atividade; dispneia e ortopneia; inativo ou confinado a cama/cadeira; marcado retardo motor; apático ou irritado; não pode assistir às aulas</i>	<i>Tosse severa paroxística, frequente, produtiva, frequentemente c/vômitos e hemoptise; tosse noturna; taquipnéia e taquicardia; enfisema grave; crepitanes, roncosp e sibilos generalizados; expiração audível; má postura; 3/4 baqueteamento; cianose frequente</i>
NUTRIÇÃO		ACHADOS RADIOLÓGICOS
25	<i>Peso e altura acima do %25 ou compatível c/ padrão familiar; tônus e massa muscular normais; gordura subcutânea normal; maturação sexual normal; fezes quase normais; bom apetite</i>	<i>S/ evidências de enfisema; s/ aumento na trama bronco vascular; s/ infiltrações ou atelectasias</i>
20	<i>Peso e altura acima do %10 ou levemente abaixo do padrão familiar; tônus e massa muscular bons; tecido subcutâneo levemente diminuído; maturação sexual levemente retardada; apetite normal e fezes + frequentemente e leve alteração</i>	<i>Evidências mínima de enfisema; leve aumento da trama bronco vascular; s/ infiltrados ou atelectasias</i>
15	<i>Peso e altura acima do %3 ou moderadamente abaixo do padrão familiar; peso usualmente deficiente para altura; tônus e massa muscular regulares; gordura subcutânea deficiente,</i>	<i>Enfisema moderado; diâmetro AP aumentado; campos pulmonares mais radiolucentes,</i>

	<p><i>abdome levemente distendido; maturação sexual retardada; apetite regular; fezes volumosas, mau cheiro, flutuantes formadas</i></p>	<p><i>diafragma moderadamente rebaixado; trama bronco vascular aumentada; atelectasias localizadas ou irregulares; infiltrado ocasional transitório</i></p>
10	<p><i>Peso e altura acima do %3 e deficiente para altura; tônus e massa muscular pobres; deficiência marcada de gordura subcutânea; distensão abdominal moderada; maturação sexual insuficiente, sem estirão; mau apetite; fezes pouco formadas, volumosas, mau cheiro, gordurosas</i></p>	<p><i>Enfisema marcado; aumento do diâmetro AP marcado; marcado rebaixamento do diafragma; silhueta cardíaca estreita; áreas de atelectasias disseminadas; atelectasias segmentares ou lobares ocasionais; focos persistentes de infiltrações; cistos localizados; aumento marcado da trama</i></p>
5	<p><i>Mal-nutrido e baixo; músculos fracos, flácidos e pequenos; s/ gordura subcutânea; perda de peso frequente; fezes frequentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal frequente</i></p>	<p><i>Alterações extensivas; hiperinsuflação grave; infiltrado e atelectasias disseminadas; formação disseminada de cistos; formação de bronquiectasias e abscessos; atelectasias lobares persistentes</i></p>

Anexo 4- Cystic Fibrosis Foundation Score

Os 10 sinais e sintomas da exacerbação pulmonar na fibrose cística

1. Aumento da tosse
2. Aumento da produção de escarro
3. Febre
4. Anorexia e perda de peso
5. Absenteísmo na escola ou trabalho
6. Diminuição da tolerância aos exercícios
7. Diminuição na SpO₂
8. Novos achados à ausculta pulmonar
9. Novos achados ao raio X de tórax
10. Redução de mais de 10% no VEF₁
11. Aumento da frequência respiratória

Anexo 5- Cystic Fibrosis Clinical Score

Componentes do CFCS					
Subjetivos	1	2	3	4	5
Tosse	sem tosse	ao exercício e fisioterapia	frequente	dia e noite	dia e noite + dor torácica
Secreção	sem secreção	ocasional, fisioterapia	pouca quantidade	aumentada, escura	abundante, sangue
Apetite	excelente	Bom	normal	diminuído	Pobre
Dispnéia	sem dispnéia	ao exercício	subir escadas	atividades de vida diária	Sempre
Energia	excelente	Boa	estável	pobre	Letárgico
Objetivos	1	2	3	4	5
Temperatura	< ou = 37.1	37.2 - 37.9	38.0 - 38.3	38.4 - 38.8	> ou = 38.9
peso *	aumento > ou = a 1	aumento de 0.4 - 0.99	= ou - 0.39	queda de 0.4 - 0.99	queda > ou = 1
FR**	normal	+2 SD	+ 3 SD	+ 4 SD	+ 5 SD
Sons respiratórios	normais	alteração 1	" 2	" 3	" 4
Crepitação	Sem	1	2	3	4
Total - subjetivos + objetivos = máximo de 50 (gravidade)					

Anexo 6- Escala de Borg

ESCALA DE ESFORÇO PERCEBIDO	
0,5 mínimo	
1 muito fraco	
2 fraco	
3 moderado	
4	
5 forte	
6	
7 muito forte	
8	
9	
10 extremamente forte	
11 máximo	



Porto Alegre, 23 de maio de 2018

Ref: JPED_2017_562

Título: Evaluation of respiratory dynamics by volumetric capnography during submaximal exercise protocol of six minutes on treadmill in cystic fibrosis patients

Prezada Dra. Paloma Lopes Francisco Parazzi,

Autorizamos a inclusão de seu artigo, conforme título mencionado acima, aceito para publicação no volume 95 N.º 1, Janeiro/Fevereiro 2019, em dissertação ou tese de sua autoria, **desde que o material seja apresentado com as devidas referências**, não infringindo assim a lei de direito autoral aplicável e mantendo as Cláusulas Quinta e Sexta do Termo de Cessão de Direitos assinado pelos autores.

CLÁUSULA QUINTA – Da Titularidade

5.1. O(A) CEDENTE declara ser o titular e detentor dos direitos autorais referentes à OBRA, cedendo, neste ato, à CESSIONÁRIA, em caráter gratuito, total, irrevogável, irretroatável e não exclusivo, os direitos autorais patrimoniais que sobre ela recaem. Assume, portanto, o(a) CEDENTE a responsabilidade de manter a CESSIONÁRIA imune aos efeitos de qualquer eventual reivindicação fundada na autoria da OBRA.

CLÁUSULA SEXTA – Da Responsabilidade

6.1. O(A) CEDENTE assume ampla e total responsabilidade civil e penal, quanto ao conteúdo, citações, referências e outros elementos que fazem parte da OBRA.

6.2. Responsabiliza-se o(a) CEDENTE por eventuais questionamentos judiciais ou extrajudiciais em decorrência de sua divulgação, declarando que o conteúdo da obra cedida é de sua exclusiva autoria.

O Jornal de Pediatria agradece a sua colaboração.

A handwritten signature in black ink that reads 'Renato S. Procianoy'.

Renato S. Procianoy
Editor-chefe, Jornal de Pediatria
assessoria@jped.com.br
(51) 3328-9520

Anexo 8- Carta de Aceite Artigo 2

De: eesserver@eesmail.elsevier.com <eesserver@eesmail.elsevier.com> em nome de Antonio Morais <eesserver@eesmail.elsevier.com>
Enviado: segunda-feira, 16 de abril de 2018 18:50
Para: fernandolimamarson@hotmail.com
Assunto: Your Submission RPP-D-17-00089R2

Ms. Ref. No.: RPP-D-17-00089R2
Title: Correlation between parameters of volumetric capnography and spirometry during a submaximal exercise protocol on a treadmill in patients with cystic fibrosis and healthy controls
Pulmonology

Dear Dr. Fernando Augusto Lima Marson,

I am pleased to inform you that your paper "Correlation between parameters of volumetric capnography and spirometry during a submaximal exercise protocol on a treadmill in patients with cystic fibrosis and healthy controls" has been accepted for publication in Pulmonology.

Below are comments from the editor and reviewers.

Thank you for submitting your work to Pulmonology.

Yours sincerely,

Antonio Martins Morais, M.D., PhD

Anexo 9- Autorização Artigo 2

A revista está providenciando, porém até o momento da impressão desta tese ainda não tínhamos recebido.

Assunto: RE: Encaminhar: FW: [CRMR] Manuscript Acceptance letter | BSP-CRMR-2017-119

De: ambreenirshad@benthamscience.org

Para: palomaparazzi@yahoo.com.br

Data: quarta-feira, 6 de junho de 2018 15:08:03 BRT

Grant of Permission

Dear Dr. Parazzi:

Thank you for your interest in our copyrighted material, and for requesting permission for its use.

Permission is granted for the following subject to the conditions outlined below:

Use of Phase III Slope of Volumetric Capnography in Outpatient Clinical Practice: A Descriptive Analysis, Volume 13 , Issue 3 , 2017.

To be used in the following manner:

1. Bentham Science Publishers grants you the right to reproduce the material indicated above on a one-time, non-exclusive basis, solely for the purpose described. Permission must be requested separately for any future or additional use.
2. For an article, the copyright notice must be printed on the first page of article or book chapter. For figures, photographs, covers, or tables, the notice may appear with the material, in a footnote, or in the reference list.

Thank you for your patience while your request was being processed. If you wish to contact us further, please use the address below.

Sincerely,

AMBREEN IRSHAD

Permissions & Rights Manager

Bentham Science Publishers

Email: ambreenirshad@benthamscience.org

JOURNAL OF GENETIC SYNDROME AND GENE THERAPY

ISSN - 2157-7412

LETTER OF AUTHORIZATION

Dear Paloma Lopes Francisco Parazzi ,

We here by state that the article entitled “ **Use of Volumetric Capnography in Submaximal Exercise Test: What Did We Learn**” can be presented for the inclusion of the articles in the thesis/ E-libraries by stating the copyrights.

Publishing the same work in the third party publisher is strictly not entertained.

Warm Regards,
Cassandra Clare

Cassandra
Journal Coordinator