

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA – FAEFI
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

ANA FLÁVIA SILVA OLIVEIRA
LETÍCIA CRISTINA DELONG

**AVALIAÇÃO DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS, DADOS ANTROPOMÉTRICOS, TESTE
FUNCIONAL E GRAU DE COMPROMETIMENTO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE
FIBROSE CÍSTICA**

UBERLÂNDIA – MG

2019

ANA FLÁVIA SILVA OLIVEIRA
LETÍCIA CRISTINA DELONG

**AVALIAÇÃO DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS, DADOS ANTROPOMÉTRICOS, TESTE
FUNCIONAL E GRAU DE COMPROMETIMENTO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE
FIBROSE CÍSTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III, do Curso de Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Fisioterapia. Artigo escrito conforme as normas do Jornal Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

UBERLÂNDIA – MG

2019

Avaliação das mutações genéticas, dados antropométricos, teste funcional e grau de comprometimento em indivíduos portadores de Fibrose Cística

Ana Flávia Silva Oliveira¹, Letícia Cristina Delong¹, Gabriella Vieira Carneiro², Hileia Carolina de Oliveira Valente³, Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende⁴, Mara Licia Machado Azevedo Antunes⁵, e Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo⁶

1. Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Uberlândia (MG) Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Uberlândia (MG) Brasil.
3. Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Uberlândia (MG) Brasil.
4. Professora adjunta da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Uberlândia (MG) Brasil.
5. Médica do Centro de Referência em Fibrose Cística da Universidade Federal de Uberlândia – UFU - Uberlândia (MG) Brasil.
6. Professora adjunta da Faculdade de Fisioterapia e Educação Física, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Uberlândia (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivos: Avaliar as variações gênicas, os dados antropométricos, a capacidade funcional e o grau de comprometimento em indivíduos portadores de fibrose cística. **Métodos:** Foram avaliados os dados clínicos, antropométricos e funcionais de indivíduos portadores de fibrose cística de um centro de referência de Minas Gerais/Brasil. As mutações genéticas foram analisadas nos prontuários. As medidas antropométricas consideradas foram: peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Para a avaliação funcional foi realizado teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e para o grau de comprometimento da doença o escore de Shwachman-Kulczycki e a função pulmonar. Os dados foram retratados em média \pm desvio padrão (dp). A análise das variáveis foi feita utilizando o coeficiente de correlação de Pearson. **Resultados:** Participaram do estudo 41 indivíduos, sendo 21 homens. As médias (dp) das variáveis analisadas foram: idade (10,94 \pm 7,69), IMC 16,65 \pm 3,08, volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) 1,60 \pm 0,87 litros, índice de Tiffeneau 66,12% \pm 32,99, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6M) 430,39 \pm 154,47 e SK 85,12 \pm 9,83. Observou-se correlação forte positiva entre a DTC6M e o índice de Tiffeneau ($r_p \approx 0,70$) e entre o IMC e o VEF1 ($r_p \approx 0,70$); correlação moderada positiva entre o escore SK e o VEF1 ($r_p = 0,58$) e entre o escore SK com a porcentagem do valor predito da VEF1 ($r_p = 0,61$).

Conclusão: A mutação de maior prevalência é a Delta F508, que está relacionada com pior prognóstico da doença. As correlações positivas entre o DTC6M e o índice de Tiffeneau, entre o IMC e o VEF1 indicam que essas variáveis são responsáveis pelo comprometimento da aptidão física e qualidade de vida dos indivíduos com FC.

Descritores: fibrose cística; espirometria; mutação.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, cuja mutação ocorre no cromossomo 7, responsável por codificar a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), a qual atua como um canal de cloro na superfície das membranas celulares. Essa alteração gênica produz um desequilíbrio nas glândulas exócrinas, produtoras das secreções corporais.⁽¹⁾ A incidência dessa doença no Brasil é de 1 a cada 10.000 nascidos vivos.⁽²⁾

O aumento da absorção de sódio através da membrana celular, decorrente da mutação do CFTR, acarreta mudanças no muco, que se apresenta mais viscoso e espesso, o que prejudica o *clearance* ciliar e favorece à colonização por bactérias.⁽³⁾ O aumento da viscosidade do muco e o seu acúmulo nas vias respiratórias, resulta em obstruções brônquicas, infecções periódicas ou crônicas, podendo originar uma insuficiência respiratória. Além disso, o excesso de muco provoca complicações no sistema gastrointestinal, que produz secreções insuficientes de enzimas digestivas e pobre absorção de nutrientes. Essas alterações resultam em desnutrição proteica e perda de massa muscular, o que pode comprometer também a resposta desses pacientes ao exercício físico.⁽⁴⁾

Hodiernamente, existem 2.027 mutações genéticas da proteína CFTR listadas no *Cystic Fibrosis Mutation Database*.⁽⁵⁾ Sabe-se que algumas regiões do gene abrange um maior número de mutações, como os domínios *Nucleotid-binding domains* (NBDs) e o Domínio R (*Regulator*).⁽⁶⁾

Pela vasta variação genética da FC, a sua progressão e gravidade variam bastante, consoante as inúmeras combinações de mutações do gene CFTR.⁽⁷⁾ A mutação gênica $\Delta F508$ foi a primeira a ser descoberta, além de ser a mais comum na maioria dos países, estando presente em 66% das estatísticas mundiais.⁽⁸⁾ Segundo estudos, nos estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais, a mutação $\Delta F508$ esteve presente em 45,5 a 50% da população com FC, e no Rio de Janeiro e Pará a presença desse alelo foi de 28,4 e 22,7%, respectivamente.⁽⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar as variações gênicas, os dados antropométricos, a capacidade funcional e o grau de comprometimento em indivíduos portadores de fibrose cística de um centro de referência de Minas Gerais/Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo transversal que avaliou os sujeitos portadores de FC atendidos no Centro de Referência de FC de um Hospital Universitário de Minas Gerais/Brasil.

Os critérios de inclusão do presente estudo foram indivíduos com FC atendido no Centro de Referência em questão com diagnóstico comprovado por meio de dois testes do suor positivos; que concordassem (ou os responsáveis) em participar da pesquisa. Os excluídos foram aqueles que não compareceram na data da consulta e da respectiva avaliação das variáveis clínicas; ou que apresentavam problemas cognitivos e/ou ortopédicos importantes que atrapalhavam a deambulação.

Avaliou-se a função pulmonar, capacidade funcional, medidas antropométricas, gravidade da doença e a mutação gênica. As medidas antropométricas avaliadas foram peso, altura e índice de massa corporal (IMC).⁽¹⁰⁾ Os indivíduos foram pesados e medidos com roupas leves e sem sapatos. Para aferição do peso foi utilizada balança digital (Welmy), e para estatura, em lactentes, régua de madeira, nos demais utilizou-se um estadiômetro com precisão de 0,1 cm. O IMC foi calculado pela divisão do peso (em Kg) pela altura² (em cm).

A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), realizado com os participantes maiores de 6 anos, de acordo com as Diretrizes da *European Respiratory Society and American Thoracic Society*.⁽¹¹⁾ O paciente foi orientado a caminhar o mais rápido possível, sem correr ou pular, durante 6 minutos; e poderia interromper o teste em casos de dor torácica, dispneia insuportável, tontura e/ou câimbras.⁽¹²⁾ O TC6M foi realizado uma única vez com cada participante da pesquisa. A distância predita no TC6M foi calculada utilizando duas fórmulas distintas, a depender da idade do participante: acima de 13 anos, para ambos os sexos [$DTC6_m = 622,461 - (1,846 \times idade_{\text{anos}}) + (61,503 \times \text{gênero}_{\text{homens}=a; \text{mulheres}=0})$].⁽¹³⁾; entre 6 e 12 anos, ambos os sexos [$DTC6_m = 145,343 + (11,78 \times idade_{\text{anos}}) + (0,611 \times \text{diferença absoluta entre frequência cardíaca}) - (2,684 \times \text{peso}_{\text{kg}})$].⁽¹⁴⁾

Para análise da gravidade da doença foram utilizados a espirometria e o escore de Shwachman-Kulczycki (SK). A espirometria é o exame mais utilizado para avaliar a função pulmonar dos pacientes com FC, uma vez que o volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁) e a taxa de declínio do VEF₁ são os principais prognosticadores de mortalidade nestes indivíduos.⁽¹⁵⁾ Para o estudo analisou-se o exame mais recente que o participante portasse, considerando até 1 ano antes da data em que foram abordados.

O escore SK é um instrumento válido para acompanhar a gravidade da FC e indica o grau de comprometimento funcional do paciente, principalmente em indivíduos com pior função pulmonar. Este escore é dividido em quatro domínios: atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos. A soma da pontuação alcançada em cada domínio é definida em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), ruim (41-55) ou grave (≤ 40).⁽¹⁶⁾ No presente estudo, o escore foi calculado pela pneumologista responsável pelo Centro de Referência de FC no dia em que foi realizada a avaliação das outras variáveis clínicas.

A análise estatística foi feita por meio do Software Sagemaker (AWS, Python 3.4.1). Os dados foram relatados com média \pm desvio padrão (dp). Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para cálculo das correlações entre as variáveis. Considerou-se como valores estatisticamente significante $p < 0,05$.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa institucional sob o número do CAAE 01963718.6.0000.5152 e todos os incluídos ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Do total de 53 sujeitos atendidos neste Centro de Referência, foram incluídos na pesquisa 41 participantes, uma vez que 7 indivíduos não compareceram ao Ambulatório no período de coleta de dados, 3 não possuíam variante patogênica identificada no prontuário, 2 não aceitaram participar do estudo e 1 foi transferido para outro Centro de Referência durante a pesquisa.

As características dos participantes da pesquisa são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Características dos Participantes da Pesquisa:

Variáveis	Média \pm dp
Idade (anos)	10,94 \pm 7,69
IMC	16,65 \pm 3,08
VEF1 (litros)*	1,60 \pm 0,87
% Valor Predito VEF1*	67,09 \pm 32,83
VEF1/CVF (%)*	66,12 \pm 32,99
DTC6M (metros)**	430,39 \pm 154,47
SK	85,12 \pm 9,83
Sexo Masculino (%)	54%

*: 18 indivíduos.

** : 26 indivíduos.

IMC: índice de massa corporal; VEF1: volume expiratório forçado do 1º segundo; VEF1/CVF: índice de Tiffeneau; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; SK: escore de Shwachman-Kulczycki.

Os participantes da pesquisa possuíam média de idade de 10,94 \pm 7,69 anos (variação: 0 – 33 anos). A média de estatura dos participantes foi de 137,5 \pm 28,10 centímetros (variação: 70 – 177 cm) e do IMC foi de 16,65 \pm 3,08 (variação: 12,95 – 28,55) entre os indivíduos.

A média do escore SK foi de 85,12 \pm 9,83 (variação: 55 – 95), sendo que 21 indivíduos foram classificados com excelente; 15, como bom; 3, como médio; e 1, como ruim. Não houveram classificações do escore de SK como grave.

Os dados espirométricos considerados para análise foram VEF1, percentual do valor predito do VEF1 e índice de Tiffeneau. A média do VEF1 foi de $1,60 \pm 0,87$ litros (variação: 0,45 – 3,28); do percentual do valor predito do VEF1 foi de $67,09\% \pm 32,83\%$ (variação: 12% - 123%); e do índice de Tiffeneau foi de $66,12\% \pm 32,99\%$ (variação: 47% - 99%).

O TC6M foi realizado com 26 participantes da pesquisa, sendo que um fazia uso de oxigenioterapia durante o teste. Dos participantes do presente estudo, três interromperam o TC6M antes do término, sendo que dois relataram dispnéia (Escala de Borg Modificada = 10) e um referiu dor em membros inferiores. A média de distância percorrida no TC6M foi de $430,39m \pm 154,47m$ (variação: 71m – 616m). Do total de indivíduos que realizaram o teste, apenas três atingiram a distância predita calculada.

Na tabela 2 estão descritas as mutações gênicas presentes no centro de referência.

Tabela 2. Descrição das mutações gênicas dos indivíduos portadores de FC do centro de referência de Minas Gerais/Brasil:

Mutações	Quantidade de indivíduos
Delta F508	8
Delta F508 + pSer*4	5
PSer*4 + pArg1162	4
pSer*4 + Gly542*	2
Alelo 5T	1
Delta F508 + pSer589Asn	1
pGly576Ala + pArg668Cys	1
pGly86GLN + pArg334Trp	1
PSer*4+ intrônica pb éxon	1
DeltaF508 + intrônica 1 pb éxon	1
P1le502Ser	1
DeltaF508+ pGly542	1
pArg334Trp + pTrp1283*	1
Delta F508+ delecao exon 2	1
pGly542*+pVal317GIC	1
Delta F508 +pSer466*	1
pArg1162*+pArg334Trp	1
pSer*4 + pGhs685Thrfs*4	1
Delta F508 + pAla559 Thr	1
Delta F508 + intrônica 1ph do éxon	1
Delta F508 + pSrg 334 Trp	1
Delta F508 + paRG 851	1
pSer549Arg + pGly542*	1
Delta F508 e pSer*4 + p1le506	1

Após análise estatística por meio do coeficiente de correlação de Pearson, foi obtido uma correlação forte positiva entre a DTC6M com o Índice de Tiffeneau ($r_p \approx 0,7$) e entre o IMC com o VEF1 ($r_p \approx 0,7$). Houve correlação moderada positiva entre o escore SK com o VEF1 ($r_p = 0,58$) e do o escore SK com a porcentagem do valor predito da VEF1 ($r_p = 0,61$). Observou-se correlações fracas entre a DTC6M e o VEF1 ($r_p = 0,31$); e entre o IMC e o escore SK ($r_p = 0,25$).

DISCUSSÃO

Com o objetivo de avaliar as variações gênicas, os dados antropométricos, a capacidade funcional e o grau de comprometimento em indivíduos portadores de FC, foi possível observar que entre os indivíduos

atendidos no Centro de Referência e que possuíam confirmação da variante patogênica, foram descritas 24 tipos de mutações para a proteína CFTR, sendo a DeltaF508 com maior prevalência 20,51%, seguido DeltaF508 + pSer*4 com 12,82%, da pSer*4 + Arg1162 com 10,25%, e pSer*4 + Gly542 com 5,12% e o restante das mutações com 2,96%. As mutações no gene da CFTR são classificadas em grupos, sendo as de classes I, II e III consideradas de pior prognóstico. A Classe I envolve a ausência da síntese da CFTR, classe II a proteína CFTR tem uma maturação defeituosa e prematura, e a classe III afetam a regulação do canal do cloro, classe IV comprometem o transporte do cloro, classe V existe um número reduzido das proteínas CFTR e na classe VI ocorre uma instabilidade na membrana apical.⁽¹⁷⁾

Em nossa amostra, 9 indivíduos possuíam a mutação DeltaF508 pertencente a classe II, responsável por expressar o fenótipo da FC, considerada uma mutação grave que implica em declínio da função pulmonar precoce, atraso no crescimento e insuficiência pancreática. Em estudo realizado na região sul do Brasil, com 103 indivíduos com FC em um centro multidisciplinar, 58 (56,3%) que apresentavam teste para a mutação gênica, a DeltaF508 também foi a mais frequente, representada por 71,43%.⁽²⁾

A mutação Arg1162 encontrada em 4 participantes do presente estudo, pertencente à classe I, é responsável pelo desenvolvimento de insuficiência pancreática, alterações pulmonares de leve a moderado, além de teste do suor com valores elevados de cloreto (média de 103 mEq/L). A mutação Gly542 presente em 2 indivíduos deste estudo, também pertence à classe I, sendo responsável por insuficiência pancreática, além de causar alta incidência de íleo meconial.⁽²⁾

Em nossos achados, foi possível observar correlação forte e positiva entre o IMC e o VEF1 ($r_p \approx 0,7$). Sabe-se que o estado nutricional tem forte relação com o surgimento de doenças respiratórias, interferindo diretamente no prognóstico do indivíduo.⁽¹⁸⁾ No sistema digestório da maioria dos pacientes com FC, a manifestação ocorre por meio de insuficiência pancreática exócrina, presença de muco e disfunções na motilidade intestinal, que acarreta em má absorção dos nutrientes, o que leva a desnutrição.⁽¹⁹⁾

Em estudo realizado com 48 crianças e adolescentes com FC, foi avaliado o estado nutricional por meio do IMC, circunferência do braço e medida da dobra cutânea tricipital. Esse mesmo estudo obteve uma relação moderada entre o estado nutricional e o VEF1. Além disso, os autores ressaltaram a importância da fisioterapia respiratória no tratamento destes indivíduos, uma vez que a função pulmonar comprometida não é gerada unicamente pelo estado nutricional,⁽²⁰⁾ mas também pela colonização do trato respiratório, aumento no número exacerbações pulmonares com administração de antibióticos intravenosos, acúmulo de secreção e sibilância.⁽²¹⁾ A fisioterapia respiratória surge com o objetivo de realizar a desobstrução brônquica e facilitar o *clearance* mucociliar utilizando manobras de higiene brônquica, além de ser responsável por prevenir e tratar possíveis complicações, melhorar a condição cardiorrespiratória e, conseqüentemente, contribuir para uma melhor qualidade de vida desses indivíduos.⁽²²⁾

No presente estudo também foi possível observar correlação forte entre a DTC6M e o índice de Tiffeneau. Em estudo feito com 27 indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, em que foi realizado reabilitação pulmonar com duração de seis semanas, foi observado aumento significativo na distância percorrida no TC6M após a intervenção, além de melhora na pressão inspiratória máxima.⁽²³⁾ Tais resultados mostram que uma melhor função pulmonar otimiza o desempenho cardiorrespiratório, e propicia melhora nas atividades funcionais destes indivíduos.

Vale ressaltar que 88,4% dos indivíduos avaliados realizaram uma distância percorrida abaixo do limite previsto, sendo a média total dessa distância de 430,39m \pm 154,47m e, três não conseguiram finalizar o teste. O que demonstra o comprometimento funcional destes sujeitos, provocado por diminuição da função pulmonar, desnutrição e fraqueza muscular,⁽²⁴⁾ o que pode interferir diretamente na qualidade de vida dos mesmos.

Observou-se também correlação moderada positiva entre o escore de SK e as variáveis VEF1 e índice de Tiffeneau de $r_p=0,58$ e $r_p=0,61$, respectivamente. Estudos anteriores evidenciaram correlação forte entre o escore SK com VEF1 e com o FEF25-75 e uma correlação moderada com o CVF, sendo mais sensível a relação do teste com o FEF25-75, o que indica que o escore SK acompanha o declínio da função pulmonar.^(25, 26) O presente estudo, apresentou limitações referentes a análise do escore de SK, uma vez que a análise dos achados radiológicos foi realizada com base em exames prévios e não realizada na data da avaliação dos participantes da pesquisa.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O TC6M foi realizado uma única vez, além disso, houve grande dificuldade pelos indivíduos de menor idade em compreender os comandos do teste, principalmente relacionados ao nível de dispneia, medido pela Escala de Borg Modificada. Também não foi avaliada a medida da circunferência do braço, o que indicaria valores mais fidedignos referentes ao estado nutricional dos indivíduos com FC. No entanto, há poucos estudos que avaliaram crianças nesta faixa etária e que correlacionaram as variáveis clínicas descritas.

Concluimos, portanto, que existem diversas mutações gênicas, sendo a de maior prevalência a Delta F508, a qual está relacionada com o declínio da função pulmonar e pior prognóstico da doença. Além disso, os resultados apresentados no presente estudo mostram que a DTC6M esteve abaixo da distância predita na maioria dos participantes, sendo este resultado correlacionado fortemente ao índice de Tiffeneau, o que indica importante comprometimento da função pulmonar e da capacidade funcional, problemas estes acometidos pela progressão da doença. Foi possível observar ainda uma correlação forte e positiva entre o IMC e o VEF1, o que indica que o estado nutricional interfere diretamente na capacidade pulmonar, e, conseqüentemente, na aptidão funcional e na qualidade de vida destes indivíduos. Entretanto, são necessárias futuras análises sobre as correlações das mutações gênicas com as variáveis clínicas e funcionais dos indivíduos com FC.

REFERÊNCIAS

1. Secretaria de Atenção à Saúde. Anexo I - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares. Portaria Conjunta Nº 8, de 15 de agosto de 2017.
2. Rosa KM, Lima ES, Machado CC, Rispoli T, Silveira VA, Ongaratto R, et al. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018; 44(6):498-504.
3. Hauschild DB, Rosa AF, Ventura JC, Barbosa E, Moreira EAM, Neto NL, et al. Associação do estado nutricional com função pulmonar e morbidade em crianças e adolescentes com fibrose cística: coorte de 36 meses. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(1):31-38.
4. Williams CA, Stevens D. Physical activity and exercise training in Young people with cystic fibrosis: current recommendations and evidence. *J Sport Health Sci*. 2013; (2): 39-46.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. CFMDB, 2011.
6. Gregorio SIM. Cystic Fibrosis: Study of the prevalence of CFTR gene sequence variations in the portuguese population [dissertation]. Porto: Faculdade de Medicina Universidade do Porto;2012.
7. Bieger AM, Marson FA, Bertuzzo CS. Prevalence of $\Delta F508$ mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene among cystic fibrosis patients from a brazilian referral center. *J Pediatr*. 2012;88(6):531-4.
8. Pereira MLS, Fitarelli-Kiehl M, Sanseverino MTV. Genetics of Cystic Fibrosis. *Rev HCPA*. 2011;31(2):160-167.

9. Faucz FR, Souza DAS, Olandoski M, Raskin S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *J Hum Genet.* 2010;55:71-76.
10. Patterson KD, Kyriacou T, Desai M, Carrol WD, Gilchrist FJ. Factors affecting the growth of infants diagnosed with cystic fibrosis by newborn screening. *BMC Pediatrics.* 2019;19:356.
11. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46.
12. Vilaró J, Resqueti VR, Fregonezi GAF. Avaliação clínica da capacidade do exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12(4):249-59.
13. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(11):1080-5.
14. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44 (12): 1174-9.
15. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(11):905-917.
16. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Schwachamn-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics.* 2011;66(6):979-983.
17. Genes modificadores na fibrose cística. Unidos pela Vida - Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística. [Atualizado em 19 de julho de 2013; citado em 11 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://unidospelavida.org.br/genes-modificadores-na-fibrose-cistica/>.
18. Neria LC, Bergamaschia DP, Filho LVRES. Avaliação do perfil nutricional em pacientes portadores de fibrose cística de acordo com a faixa etária. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(1):58-64.
19. Pina DI, Ferreira SR, Vernetta AT, Canton OS, Smith MM, Tizziano LG, et al. Improvement of intestinal function in cystic fibrosis patients using probiotics. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:501-5.
20. Chaves CRMM, Brito JAA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha ALP. Associação pulmonar do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. *J. Bras Pneumol.* 2009;35(5):409-414.
21. Heinzmann JP, Pinto LA, Marostica PJC, Donadio MVF. Variação na função pulmonar está associada com piores desfechos clínicos em indivíduos com fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):509-515.
22. Silva MA, Pfeifer LI. Reabilitação pulmonar de crianças com fibrose cística do Estado do Pará. *Fisioterapia em Movimento, Curitiba, 2007.* (20)4: 73-81.
23. Zanchet RC, Viegas CAA, Lima T. A eficácia da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício, força muscular inspiratória e qualidade de vida de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2005; 31(2):118-24.)
24. Pereira FM, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF, Toro AADC, Hessel G, Ribeiro JD. Desempenho funcional de pacientes com fibrose cística e indivíduos saudáveis no teste de caminhada de seis minutos. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):735-744.
25. Camargos PA, Queiroz MV. Peak expiratory flow rate in the management of cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(1):45-9.
26. Freire ID, Silva FAA, Araújo MA. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2008;34(5):280-287.