



ARTIGO ORIGINAL

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 e José D. Ribeiro^a

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

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

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

Recebido em 17 de julho de 2017; aceito em 20 de outubro de 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 observed in the cystic fibrosis and female participants. The analysis between groups (cystic fibrosis and controls) indicated that Slp3 and Slp3/TV has identified the CF, regardless of age and sex, while the Slp2 showed the CF considering age.

DOI se refere ao artigo:

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

[☆] Como citar este artigo: 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). 2019;95:76–86.

* Autores para correspondência.

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

PALAVRAS-CHAVE

Respiração;
CFTR;
Exercício;
Função pulmonar;
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 com fibrose cística, em um protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira, 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/>).

Introdução

A fibrose cística (FC) (OMIM: n° 219700) apresenta declínio progressivo da função pulmonar, determinante da mortalidade dos pacientes. Entretanto, recentemente a FC tem apresentado prognósticos favoráveis em indivíduos com melhor condicionamento aeróbico e estado nutricional.^{1,2} Por esse motivo, a busca por marcadores que indiquem as limitações ao exercício e que avaliem a deterioração pulmonar progressiva tem sido explorada.^{2,3}

A FC apresenta envolvimento progressivo das vias aéreas periféricas [zona silenciosa do pulmão], considerando que os exames de função pulmonar convencionais são ineficazes para avaliar a região corretamente.^{4,5} Assim, a capnografia volumétrica (VCap) surge como opção para avaliar a pressão parcial de dióxido de carbono (VCO₂) no gás que entra e sai dos pulmões em relação ao tempo e detectar a homogeneização da periferia pulmonar no início da eliminação do gás. A VCap fornece índices de transporte de gás nas vias aéreas alveolares da periferia pulmonar, ou seja, slope 3. Em suma, a VCap apresenta baixo custo, é de

fácil manuseio, bem tolerada e não exige manobras forçadas ou de difícil compreensão. Além disso, ela pode detectar alterações pulmonares precoces.^{5,6}

Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a dinâmica respiratória de crianças e adolescentes controle saudáveis e aquelas com FC em um protocolo de exercício submáximo por seis minutos em esteira (SMWT) considerando os parâmetros da VCap [slope 3, slope3/volume corrente exalado (slope 3/TV) e slope 2].

Métodos

Fizemos um estudo transversal com 128 indivíduos, 64 portadores de FC e 64 voluntários controle saudáveis. Incluímos indivíduos com FC que concordaram em participar do estudo e que atendiam aos critérios de inclusão. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo. O estudo seguiu os critérios éticos da Convenção de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (n° 1182/2009).

Grupo de indivíduos com fibrose cística

Os critérios de inclusão foram: idade entre seis e 25 anos; diagnóstico de FC por dois testes de suor com concentrações de cloreto acima de 60 mEq/L e/ou presença de duas mutações no gene do Regulador de Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (RTFC)^{3,7,8} e estabilidade clínica. A estabilidade clínica foi controlada por dois escores clínicos: Escore Clínico da Fundação de Fibrose Cística e Escore Clínico de Fibrose Cística^{9,10} e a gravidade da doença foi classificada segundo o escore de Shwachman-kulczycki.¹¹

Grupo de controle

Indivíduos saudáveis entre seis e 25 anos foram selecionados aleatoriamente entre estudantes de escolas públicas e particulares localizadas nas proximidades da universidade. Os participantes responderam um questionário sobre condições de saúde e nenhum apresentava doença respiratória aguda ou modificação nas variáveis espirométricas.

Capnografia volumétrica

Os indivíduos passaram por VCap em uma esteira. Na VCap, usamos o monitor Co₂smo Plus Dx-8100 (Novamatrix, Medical Systems, EUA), que avaliou os participantes quatro minutos antes do SMWT, seis minutos durante o SMWT e quatro minutos depois do teste. O sistema não é invasivo e é composto por um monitor que contém um capnógrafo, um oxímetro de pulso e um pneumotacógrafo. As medições de VCap e pneumotacógrafo foram obtidas em tempo real pela análise do gás expirado. O Co₂smo Plus Dx-8100 foi conectado a um computador equipado com o *software* para registrar as medidas de fluxo, volume, pressão, pressão-volume, fluxo de volume, VCap e curvas.

O sensor do monitor foi conectado a uma mangueira e foi usado um clipe nasal para evitar a saída de ar pelo nariz. No fim da coleta, uma sequência off-line de ciclos respiratórios foi selecionada para admitir um coeficiente de variação do TV inferior a 25% do TV médio e foi admitido um coeficiente de variação inferior a 10% em milímetros de mercúrio (mmHg) para tensão de dióxido de carbono no fim da expiração (EtCO₂). Os ciclos respiratórios com valor zero para o slope 3 foram eliminados. O resultado foi obtido da média de variáveis durante o tempo de monitoramento.^{3,5,9}

Neste estudo, analisamos as medidas: (i) TV: volume de ar exalado em uma respiração, medido em mililitros (mL); (ii) Slope da fase II da curva VCap (slope 2): medido em milímetros de mercúrio por litro (mmHg/L); (iii) Slope da fase III da curva VCap (slope 3): medido em mmHg/L.

Exercício submáximo por seis minutos em esteira (SMWT)

Antes de iniciar o SMWT na esteira, foi feita a avaliação antropométrica, que incluiu peso (kg), altura (cm) e cálculo do índice de massa corporal (IMC). Os participantes caminharam em uma esteira (Caloi Electronics® Pro CL 5004, SP, Brasil) por seis minutos para analisar o comportamento das variáveis da VCap. O SMWT começou com a esteira

parada. Houve um aumento progressivo da velocidade, a cada minuto, de acordo com a tolerância do indivíduo para continuar a caminhar, sem correr e com respeito ao esforço submáximo de cada um.^{3,10}

Imediatamente antes do SMWT, o participante permaneceu em repouso por quatro minutos para avaliar a VCap. Então, o SMWT foi iniciado e os dados da VCap foram medidos durante o teste.

O exercício foi acompanhado de estímulos verbais, no primeiro minuto e no fim de cada minuto.

O protocolo de exercício teve como base o SMWT e protocolos desenvolvidos para esteira.^{3,10-15}

Análise estatística

Em todo momento da avaliação durante os exercícios, os dados da VCap são apresentados pela média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança da média. Os momentos avaliados foram: 1: momento inicial do SMWT; 2: 1° e 2° minutos do SMWT; 3: 3° e 4° minutos do SMWT; 4: 5° e 6° minutos do SMWT; 5: após o SMWT. A análise estatística foi feita no *software* Statistical Package for the Social Sciences, versão 24 (IBM Corp. Lançado em 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) pelos testes de Friedman, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. As análises consideraram a idade e o sexo dos indivíduos. Alfa = 0,05.

Resultados

Nos grupos FC e controle, slope 3, slope 3/TV e slope 2 apresentaram diferença entre os momentos analisados ($p < 0,05$). O slope 3 apresentou diferenças entre os valores na FC e nos controles nos momentos 1, 3, 4 e 5 ($p < 0,05$), ao passo que o slope 3/TV apresentou diferença entre os valores na FC e nos controles em todos os momentos ($p < 0,05$) (tabela 1; fig. 1). Considerando os indivíduos por idade, o slope 3 apresentou diferença na FC entre os momentos analisados independentemente da idade, ao passo que os controles apresentaram diferença somente nos indivíduos com idade ≥ 12 anos ($p < 0,05$) (tabela 2 e fig. 1). O slope 3/TV apresentou diferença na FC e nos controles, independentemente da idade, entre os momentos analisados (tabela 2 e fig. 1). O slope 3, slope 3/TV e slope 2 conseguiram diferenciar os grupos (FC e controles) em todos os momentos e análises, quando as faixas etárias foram atribuídas (tabela 2).

Considerando o sexo, não foi observada diferença entre os momentos no slope 3 e no slope 3/TV de controles do sexo feminino ($p > 0,05$) (tabela 3; fig. 1). Por outro lado, o slope 2 apresentou diferença entre os momentos apenas para FC no sexo feminino ($p < 0,05$) (tabela 3). O slope 3 e o slope 3/TV conseguiram diferenciar os grupos (FC e controles) em todos os momentos e análises, quando o sexo foi considerado (tabela 3).

Discussão

Acreditamos que esta é a primeira vez em que a avaliação da resposta dos parâmetros da VCap é destacada durante o exercício em indivíduos saudáveis e portadores de FC. O

Tabela 1 Associação do slope 3, slope 3/TV e slope 2 entre os indivíduos com fibrose cística (n = 64) e os controles saudáveis (n = 64) em diferentes momentos da capnografia volumétrica

Marcadores	Grupo		Momento					Valor de p	
			1	2	3	4	5		
Slope 3	Fibrose cística	Média ± DP	37,61 ± 3,01	35,8 ± 4,52	31,2 ± 2,75	30,98 ± 2,8	38,05 ± 3,75	< 0,001 (1 ≠ 2, 3 e 4; 4 ≠ 1 e 5; 5 ≠ 3 e 4)	
		Mediana	34,5	27,29	26,41	23,74	33,77		
		Mínimo	5	6,05	6,24	6,51	6,85		
		Máximo	140,1	246,48	99,47	99,34	170,58		
		IC 95%	31,58 a 43,64	26,76 a 44,84	25,71 a 36,7	25,36 a 36,59	30,55 a 45,55		
	Controles	Média ± DP	20,95 ± 2,25	20,44 ± 2,65	18,49 ± 2,6	17,55 ± 2,01	18,24 ± 2,77	0,019 (1 ≠ 3, 4 e 5)	
		Mediana	16,15	12,75	13,4	12,31	12,57		
		Mínimo	1,5	4,63	4,58	3,5	1		
		Máximo	91	147,71	97,61	78,08	163,67		
		IC 95%	16,45 a 25,45	15,13 a 25,76	13,28 a 23,7	13,52 a 21,58	12,71 a 23,78		
		Valor de p	< 0,001	0,052	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
	Slope 3/volume corrente	Fibrose cística	Média ± DP	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,04	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,17 ± 0,03	< 0,001 (1 ≠ 2, 3 e 4; 4 ≠ 1 e 5; 5 ≠ 3 e 4)
			Mediana	0,13	0,06	0,06	0,05	0,1	
			Mínimo	0,01	0,01	0	0	0,01	
Máximo			1,4	3,04	0,54	0,52	2,05		
IC 95%			0,11 a 0,21	0,05 a 0,25	0,07 a 0,14	0,07 a 0,13	0,1 a 0,25		
Controles		Média ± DP	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,02	< 0,001 (1 ≠ 3, 4 e 5)	
		Mediana	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02		
		Mínimo	0	0	0	0	0		
		Máximo	0,67	1,74	0,76	0,85	1,41		
		IC 95%	0,04 a 0,09	0,01 a 0,12	0,02 a 0,09	0,02 a 0,08	0,02 a 0,11		
		Valor de p	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Slope 2		Fibrose cística	Média ± DP	487,55 ± 21,57	449,93 ± 20,28	450,8 ± 21,44	443,29 ± 24,02	483,63 ± 24,91	< 0,001 (1 ≠ 2, 3 e 4; 4 ≠ 1 e 5; 5 ≠ 3 e 4)
			Mediana	480,63	439,04	402,71	385,18	462,7	
			Mínimo	140	147,49	167,4	161,66	139	
	Máximo		940,17	1003,17	1070,96	1173,23	1366,24		
	IC 95%		444,43 a 530,68	409,39 a 490,48	407,95 a 493,65	395,28 a 491,3	433,84 a 533,42		
	Controles	Média ± DP	455,95 ± 21,17	415,73 ± 15,35	408,27 ± 16,88	409,1 ± 16,18	428,99 ± 19,65	0,101	
		Mediana	440,06	401,39	380,12	388,58	400,36		
		Mínimo	225,88	228,65	207,82	207,76	240,28		
		Máximo	1215,58	791,22	816,03	779,63	1184,37		
		IC 95%	413,64 a 498,25	385,04 a 446,41	374,53 a 442,02	376,75 a 441,44	389,72 a 468,26		
		Valor de p	0,596	0,596	0,216	0,86	0,052		

1, momento inicial do SMWT; 2, 1° e 2° minutos do SMWT; 3, 3° e 4° minutos do SMWT; 4, 5° e 6° minutos do SMWT; 5, após o SMWT; DP, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; SMWT, exercício submáximo por seis minutos em esteira. Alfa = 0,05.

Usamos os testes de Mann-Whitney e Friedman. Dados com valores de p positivos apresentados em negrito.

Tabela 2 Associação do slope 3, slope 3/TV e slope 2 entre os indivíduos com fibrose cística (n=64) e os controles saudáveis (n=64) considerando a idade em diferentes momentos da capnografia volumétrica

Marcadores	Grupo		Momento					Valor de p
			1	2	3	4	5	
Slope 3	Fibrose cística < 12 anos de idade (A)	Média ± DP	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)
		Mediana	38,04	32,01	27,09	28,51	36,84	
		Mínimo	16,38	15,4	13,25	12,15	11,71	
		Máximo	140,1	246,48	99,47	99,34	135,6	
		IC 95%	34,59 a 54,8	27,6 a 63,98	26,95 a 45,64	28,55 a 46,96	33,9 a 54,87	
	Controles < 12 anos de idade (B)	Média ± DP	24,57 ± 3,51	25,32 ± 4,3	23,35 ± 4,3	21,63 ± 3,16	22,85 ± 4,56	0,445
		Mediana	17,63	19,04	13,5	13,54	14,84	
		Mínimo	1,5	7,17	7,52	6,7	1	
		Máximo	91	147,71	97,61	78,08	163,67	
		IC 95%	17,43 a 31,71	16,58 a 34,05	14,62 a 32,07	15,2 a 28,06	13,6 a 32,1	
	Fibrose cística ≥ 12 anos de idade (C)	Média ± DP	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)
		Mediana	31,6	18,13	24,56	20,06	27,52	
		Mínimo	5	6,05	6,24	6,51	6,85	
		Máximo	102,12	123,5	84,87	85,1	170,58	
		IC 95%	25,11 a 39,78	20,10 a 36,93	20,73 a 34,25	19,09 a 32,96	22,80 a 44,07	
	Controles ≥ 12 anos de idade (D)	Média ± DP	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)
Mediana		13,05	10,84	11,9	9,37	10,21		
Mínimo		4,79	4,63	4,58	3,5	1,21		
Máximo		39,04	36,72	23,6	36,25	32,95		
IC 95%		11,91 a 20,07	10,57 a 16,96	9,77 a 13,9	8,92 a 15	9,08 a 14,77		
		Valor de p	< 0,001 (A ≠ B, C, D; C ≠ A, D; B ≠ A, D; D ≠ A, B, D; B ≠ A, C; D ≠ B, C)					
Slope 3/volume corrente	Fibrose cística < 12 anos de idade (A)	Média ± DP	0,21 ± 0,04	0,25 ± 0,11	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,2 ± 0,03	< 0,001 (1 e 5 ≠ 2, 3, 4; 2 ≠ 1, 3, 5; 3 ≠ 1, 2, 5; 4 ≠ 1, 5)
		Mediana	0,14	0,09	0,07	0,08	0,18	
		Mínimo	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	
		Máximo	1,4	3,04	0,54	0,52	0,98	
		IC 95%	0,11 a 0,32	0,02 a 0,48	0,09 a 0,2	0,09 a 0,2	0,12 a 0,27	
	Controles < 12 anos de idade (B)	Média ± DP	0,09 ± 0,02	0,1 ± 0,04	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,1 ± 0,04	0,005 (1 e 5 ≠ 3, 4; 2 ≠ 4; 3 ≠ 1, 5; 4 ≠ 1, 2, 5)
		Mediana	0,05	0,03	0,02	0,02	0,03	
		Mínimo	0	0,01	0,01	0,01	0	
		Máximo	0,67	1,74	0,76	0,85	1,41	
		IC 95%	0,05 a 0,13	0,01 a 0,2	0,03 a 0,14	0,02 a 0,12	0,02 a 0,18	
	Fibrose cística ≥ 12 anos de idade (C)	Média ± DP	0,12 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,16 ± 0,05	< 0,001 (1 e 5 ≠ 2, 3, 4; 2 e 3 ≠ 1, 4, 5; 4 ≠ 1, 2, 3, 5)
		Mediana	0,07	0,03	0,03	0,03	0,07	
Mínimo		0,01	0,01	0	0	0,01		
Máximo		0,64	0,57	0,51	0,49	2,05		
IC 95%		0,07 a 0,16	0,04 a 0,12	0,04 a 0,11	0,03 a 0,1	0,04 a 0,27		

Tabela 2 (Continuação)

Marcadores	Grupo		Momento					Valor de p
			1	2	3	4	5	
Slope 2	Controles ≥ 12 anos de idade (D)	Média ± DP	0,04 ± 0	0,02 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,02 ± 0	0,001 (1 ≠ 2, 3, 4, 5; 2 e 5 ≠ 1, 4; 3 ≠ 1; 4 ≠ 1, 2, 5)
		Mediana	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	
		Mínimo	0,01	0	0	0	0	
		Máximo	0,15	0,07	0,04	0,08	0,09	
		IC 95%	0,02 a 0,05	0,01 a 0,03	0,01 a 0,02	0,01 a 0,02	0,01 a 0,03	
		Valor de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	Fibrose cística < 12 anos de idade (A)	Média ± DP	562,34 ± 28,52	537,44 ± 29,71	534 ± 32,3	529,34 ± 33,79	551,43 ± 28,59	0,017 (1 e 5 ≠ 3, 4)
		Mediana	548,63	554,58	549,36	566,16	553,21	
		Mínimo	332,84	340,24	279,94	277,46	304,51	
		Máximo	940,17	1003,17	1070,96	919,83	871,09	
		IC 95%	503,7 a 620,97	476,35 a 598,52	467,59 a 600,41	459,87 a 598,8	492,66 a 610,2	
		Valor de p						
	Controles < 12 anos de idade (B)	Média ± DP	517,42 ± 30,66	470,71 ± 20,77	460,03 ± 24,62	462,76 ± 22,44	490,97 ± 28,59	0,497
		Mediana	476,5	450,06	421,89	427	462,52	
Mínimo		273	272,59	287,67	293,25	277,14		
Máximo		1215,58	791,22	816,03	779,63	1184,37		
IC 95%		455,22 a 579,62	428,58 a 512,84	410,09 a 509,97	417,23 a 508,29	432,98 a 548,96		
Valor de p								
Fibrose cística ≥ 12 anos de idade (C)	Média ± DP	432,98 ± 28,01	386,08 ± 22,62	390,08 ± 24,47	380,49 ± 29,75	434,15 ± 35,87	0,003 (4 ≠ 1, 3, 5)	
	Mediana	400,21	381,25	347,12	366,42	430,06		
	Mínimo	140	147,49	167,4	161,66	139		
	Máximo	833,67	708,09	924	1173,23	1366,24		
	IC 95%	376,17 a 489,79	340,18 a 431,97	340,45 a 439,72	320,14 a 440,84	361,39 a 506,92		
	Valor de p							
Controles ≥ 12 anos de idade (D)	Média ± DP	371,7 ± 17,82	340,37 ± 12,55	337,35 ± 12,33	335,55 ± 13,72	344,05 ± 13,67	0,244	
	Mediana	351	334,85	338,1	340,32	341,68		
	Mínimo	225,88	228,65	207,82	207,76	240,28		
	Máximo	602,15	464,55	471,01	519,02	501,23		
	IC 95%	335,07 a 408,33	314,56 a 366,18	311,99 a 362,71	307,34 a 363,76	315,94 a 372,17		
	Valor de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		

1, momento inicial do SMWT; 2, 1° e 2° minutos do SMWT; 3, 3° e 4° minutos do SMWT; 4, 5° e 6° minutos do SMWT; 5, após o SMWT; DP, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; SMWT, exercício submáximo por seis minutos em esteira. Alfa = 0,05.

Usamos os testes de Kruskal-Wallis e Friedman. Dados com valores de p positivos apresentados em negrito.

Tabela 3 Associação do slope 3, slope 3/TV e slope 2 entre os indivíduos com fibrose cística (n=64) e os controles saudáveis (n=64) considerando o sexo em diferentes momentos da capnografia volumétrica

Marcadores	Grupo		Momento					Valor de p
			1	2	3	4	5	
Slope 3	Fibrose cística e masculino (A)	Média ± DP	37,67 ± 4,62	38,16 ± 7,98	27,97 ± 3,46	28,81 ± 3,63	35,45 ± 3,58	0,008 (1 e 5 ≠ 3, 4)
		Mediana	34,5	24,96	19,95	24,02	37,12	
		Mínimo	6,95	9,15	6,65	6,57	6,85	
		Máximo	140,1	246,48	81,12	85,66	84,58	
		IC 95%	28,23 a 47,11	21,88 a 54,44	20,91 a 35,02	21,4 a 36,23	28,14 a 42,75	
	Controles e masculino (B)	Média ± DP	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)
		Mediana	17,25	19,67	12,96	13,72	14,87	
		Mínimo	1,5	4,82	4,58	3,5	4,17	
		Máximo	91	147,71	97,61	78,08	59,21	
		IC 95%	15,81 a 30,91	16,05 a 37,7	12,54 a 34,48	13,87 a 30	14,27 a 25,51	
	Fibrose cística e feminino (C)	Média ± DP	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)
		Mediana	34,1	27,29	27,32	23,74	32,31	
		Mínimo	5	6,05	6,24	6,51	8,14	
		Máximo	104,26	105,14	99,47	99,34	170,58	
		IC 95%	29,5 a 45,6	24,51 a 42,37	25,76 a 43,12	24,36 a 41,92	27,13 a 54,18	
	Controles e feminino (D)	Média ± DP	18,83 ± 2,7	14,77 ± 1,25	14,06 ± 0,91	13,68 ± 1,25	16,79 ± 4,64	0,230
Mediana		15,29	12,32	13,84	11,76	11,37		
Mínimo		4,78	4,63	4,75	4,89	1		
Máximo		90,04	35,56	28,5	36,25	163,67		
IC 95%		13,32 a 24,34	12,20 a 17,33	12,2 a 15,92	11,13 a 16,23	7,34 a 26,24		
	Valor de p	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	0,038 (A, C, B ≠ D)	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)		
Slope 3/volume corrente	Fibrose cística e masculino (A)	Média ± DP	0,21 ± 0,04	0,25 ± 0,11	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,2 ± 0,03	< 0,001 (1 e 5 ≠ 2, 3, 4; 2 ≠ 1, 4, 5; 3 ≠ 1, 5; 4 ≠ 1, 2, 5)
		Mediana	0,14	0,09	0,07	0,08	0,18	
		Mínimo	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	
		Máximo	1,4	3,04	0,54	0,52	0,98	
		IC 95%	0,11 a 0,32	0,02 a 0,48	0,09 a 0,2	0,09 a 0,2	0,12 a 0,27	
	Controles e masculino (B)	Média ± DP	0,09 ± 0,02	0,1 ± 0,04	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,1 ± 0,04	0,001 (1, 2 e 5 ≠ 3, 4)
		Mediana	0,05	0,03	0,02	0,02	0,03	
		Mínimo	0	0,01	0,01	0,01	0	
		Máximo	0,67	1,74	0,76	0,85	1,41	
		IC 95%	0,05 a 0,13	0,01 a 0,2	0,03 a 0,14	0,02 a 0,12	0,02 a 0,18	
	Fibrose cística e feminino (C)	Média ± DP	0,12 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,16 ± 0,05	< 0,001 (1 e 5 ≠ 2, 3 e 4; 2 ≠ 1, 4, 5; 3 ≠ 1, 5; 4 ≠ 1, 2, 5)

Tabela 3 (Continuação)

Marcadores	Grupo		Momento					Valor de p
			1	2	3	4	5	
Slope 2	Controles e feminino (D)	Mediana	0,07	0,03	0,03	0,03	0,07	0,23
		Mínimo	0,01	0,01	0	0	0,01	
		Máximo	0,64	0,57	0,51	0,49	2,05	
		IC 95%	0,07 a 0,16	0,04 a 0,12	0,04 a 0,11	0,03 a 0,1	0,04 a 0,27	
		Média ± DP	0,04 ± 0	0,02 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,02 ± 0	
		Mediana	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	
		Mínimo	0,01	0	0	0	0	
		Máximo	0,15	0,07	0,04	0,08	0,09	
		IC 95%	0,02 a 0,05	0,01 a 0,03	0,01 a 0,02	0,01 a 0,02	0,01 a 0,03	
		Valor de p	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	0,01 (D ≠ A, C)	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	< 0,001 (A e C ≠ B, D; B e D ≠ A, C)	
	Fibrose cística e masculino (A)	Média ± DP	562,34 ± 28,52	537,44 ± 29,71	534 ± 32,3	529,34 ± 33,79	551,43 ± 28,59	0,068
	Controles e masculino (B)	Mediana	548,63	554,58	549,36	566,16	553,21	0,238
		Mínimo	332,84	340,24	279,94	277,46	304,51	
		Máximo	940,17	1003,17	1070,96	919,83	871,09	
		IC 95%	503,7 a 620,97	476,35 a 598,52	467,59 a 600,41	459,87 a 598,8	492,66 a 610,2	
		Média ± DP	517,42 ± 30,66	470,71 ± 20,77	460,03 ± 24,62	462,76 ± 22,44	490,97 ± 28,59	
		Mediana	476,5	450,06	421,89	427	462,52	
		Mínimo	273	272,59	287,67	293,25	277,14	
		Máximo	1215,58	791,22	816,03	779,63	1184,37	
		IC 95%	455,22 a 579,62	428,58 a 512,84	410,09 a 509,97	417,23 a 508,29	432,98 a 548,96	
		Média ± DP	432,98 ± 28,01	386,08 ± 22,62	390,45 ± 24,47	380,49 ± 29,75	434,15 ± 35,87	
	Fibrose cística e feminino (C)	Média ± DP	432,98 ± 28,01	386,08 ± 22,62	390,45 ± 24,47	380,49 ± 29,75	434,15 ± 35,87	0,001 (1 e 5 ≠ 3, 4)
	Controles e feminino (D)	Mediana	400,21	381,25	347,12	366,42	430,06	0,189
		Mínimo	140	147,49	167,4	161,66	139	
Máximo		833,67	708,09	924	1173,23	1366,24		
IC 95%		376,17 a 489,79	340,18 a 431,97	340,45 a 439,72	320,14 a 440,84	361,39 a 506,92		
Média ± DP		371,7 ± 17,82	340,37 ± 12,55	337,35 ± 12,33	335,55 ± 13,72	344,05 ± 13,67		
Mediana		351	334,85	338,1	340,32	341,99		
Mínimo		225,88	228,65	207,82	207,76	240,28		
Máximo		602,15	464,55	471,01	519,02	501,23		
IC 95%		335,07 a 408,33	314,56 a 366,18	311,99 a 362,71	307,34 a 363,76	315,94 a 372,17		
Valor de p		0,222	0,808	0,463	0,801	0,129		

1, momento inicial do SMWT; 2, 1° e 2° minutos do SMWT; 3, 3° e 4° minutos do SMWT; 4, 5° e 6° minutos do SMWT; 5, após o SMWT; DP, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; SMWT, exercício submáximo por seis minutos em esteira. Alfa = 0,05.

Usamos os testes de Kruskal-Wallis e Friedman. Dados com valores de p positivos apresentados em negrito.

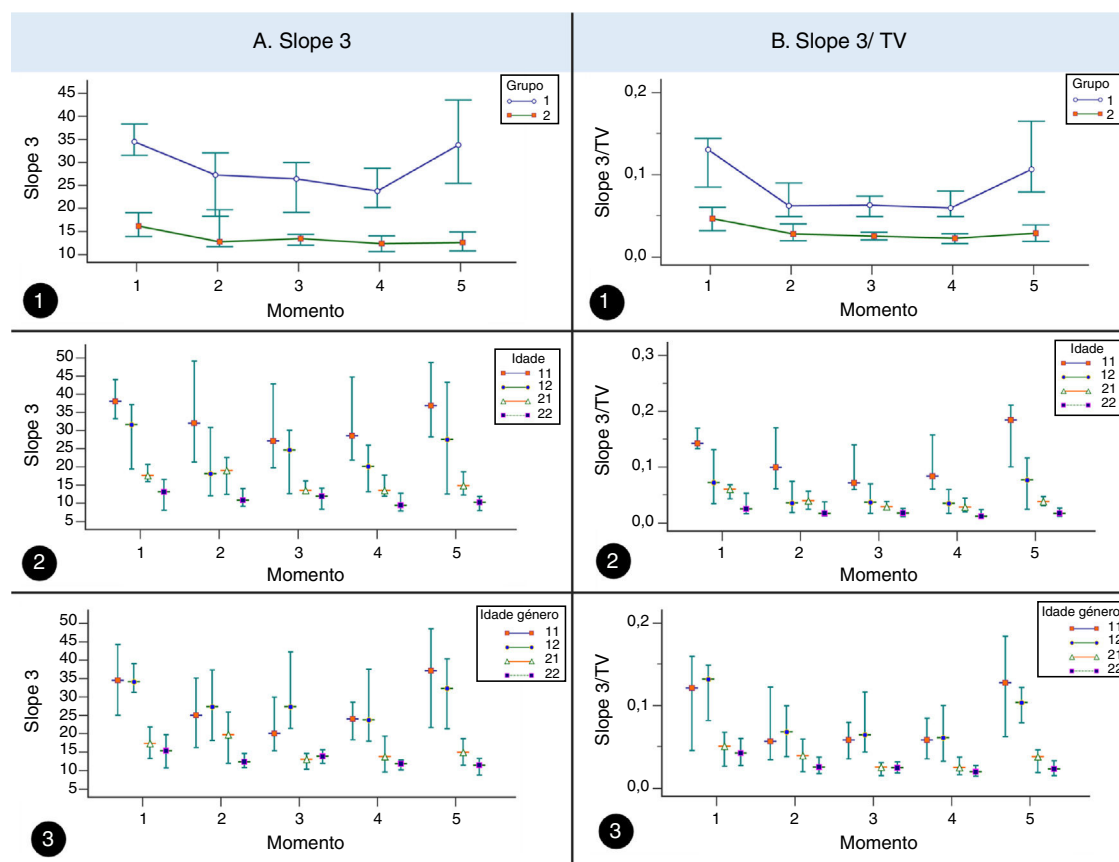


Figura 1 Associação da capnografia volumétrica entre indivíduos com fibrose cística. **A.** Associação do slope 3 entre indivíduos com fibrose cística (FC, 1) (n=64) e os controles saudáveis (2) (n=64) considerando a idade e o sexo em diferentes momentos da capnografia volumétrica. 1. Associação do slope 3 com FC e controles. (momento 1) 1 = 34,5, 2 = 16,15, (momento 2) 1 = 27,29, 2 = 12,75, (momento 3) 1 = 26,41, 2 = 13,4, (momento 4) 1 = 23,74, 2 = 12,31, (momento 5) 1 = 33,77, 2 = 12,57. 2. Associação do slope 3 com FC e controles considerando a idade. (momento 1) 11 (FC + < 12 anos) = 38,04, 12 (FC + ≥ 12 anos) = 31,6, 21 (controles + < 12 anos) = 17,63, 22 (controles + ≥ 12 anos) = 13,05, (momento 2) 11 = 32,01, 12 = 18,13, 21 = 19,04, 22 = 10,84, (momento 3) 11 = 27,09, 12 = 24,56, 21 = 13,5, 22 = 11,9, (momento 4) 11 = 28,51, 12 = 20,06, 21 = 13,54, 22 = 9,37, (momento 5) 11 = 36,84, 12 = 27,52, 21 = 14,84, 22 = 10,21. 3. Associação do slope 3 com FC e controles considerando o sexo. (momento 1) 11 (FC + masculino) = 34,5, 12 (FC + feminino) = 34,1, 21 (controles + masculino) = 17,25, 22 (controles + feminino) = 15,29, (momento 2) 11 = 24,96, 12 = 27,29, 21 = 19,67, 22 = 12,32, (momento 3) 11 = 27,97, 12 = 27,32, 21 = 12,96, 22 = 13,84, (momento 4) 11 = 24,02, 12 = 23,74, 21 = 13,72, 22 = 11,76, (momento 5) 11 = 37,12, 12 = 32,31, 21 = 14,87, 22 = 11,37. **B.** Associação do volume do Slope 3/corrente entre indivíduos com FC (1) (n=64) e controles saudáveis (controles, 2) (n=64) considerado a idade e o sexo em diferentes momentos da capnografia volumétrica. 1. Associação do slope 3 com FC e controles. (momento 1) 1 = 0,13, 2 = 0,04, (momento 2) 1 = 0,06, 2 = 0,02, (momento 3) 1 = 0,06, 2 = 0,02, (momento 4) 1 = 0,05, 2 = 0,02, (momento 5) 1 = 0,1, 2 = 0,02. 2. Associação do slope 3 com FC e controles considerando a idade. (momento 1) 11 (FC + < 12 anos) = 0,14, 12 (FC + ≥ 12 anos) = 0,07, 21 (controles + < 12 anos) = 0,05, 22 (controles + ≥ 12 anos) = 0,02, (momento 2) 11 = 0,09, 12 = 0,03, 21 = 0,03, 22 = 0,01, (momento 3) 11 = 0,07, 12 = 0,03, 21 = 0,02, 22 = 0,01, (momento 4) 11 = 0,08, 12 = 0,03, 21 = 0,02, 22 = 0,01, (momento 5) 11 = 0,18, 12 = 0,07, 21 = 0,03, 22 = 0,01. 3. Associação do volume do slope 3/corrente com FC e controles considerando o sexo. (momento 1) 11 (FC + masculino) = 0,14, 12 (FC + feminino) = 0,07, 21 (controles + masculino) = 0,05, 22 (controles + feminino) = 0,02, (momento 2) 11 = 0,09, 12 = 0,03, 21 = 0,03, 22 = 0,01, (momento 3) 11 = 0,07, 12 = 0,03, 21 = 0,02, 22 = 0,01, (momento 4) 11 = 0,08, 12 = 0,03, 21 = 0,02, 22 = 0,01, (momento 5) 11 = 0,18, 12 = 0,07, 21 = 0,02, 22 = 0,01. (momentos) 1: momento inicial do SMWT; 2: 1° e 2° minutos do SMWT; 3: 3° e 4° minutos do SMWT; 4: 5° e 6° minutos do SMWT; 5: após o SMWT; SMWT: exercício submáximo por seis minutos em esteira; TV: volume corrente. Usamos os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Friedman. Alfa = 0,05. As medianas e o intervalo de confiança de 95% estão representados nos gráficos.

estudo demonstra a possibilidade de se obter marcadores de um modo não invasivo e por meio de um protocolo de esforço submáximo tolerável pelos participantes.

Especificamente, a VCap obteve vários índices, como o slope 3, que fornece dados sobre a dinâmica do transporte de gás nas vias aéreas alveolares da periferia pulmonar. A

inclinação do slope 3 é determinada pela natureza do esvaziamento das unidades alveolares: síncrono ou assíncrono.^{16,17}

O esvaziamento de modo síncrono acontece quando o gás é expirado simultaneamente dos alvéolos, resulta em uma curva horizontal na fase III ou com inclinação mínima. Por outro lado, se as unidades alveolares são esvaziadas

de modo assíncrono, ou seja, com constantes de tempo mais longas e elevam o PCO_2 , ocorre o esvaziamento de forma sequencial ou tardia, resulta em uma inclinação cada vez maior do slope 3. O slope 3 depende dos vários padrões de esvaziamento dos alvéolos com diferentes razões ventilação/perfusão (V/Q), como a eliminação contínua de CO_2 nos alvéolos, faz da VCap uma ferramenta útil na detecção de anomalias no desajuste entre V/Q.^{9,18,19}

O slope 3 apresenta valores maiores na FC, indica heterogeneidade de ventilação nos espaços aéreos distais em comparação com os controles.^{5,17} Veronez et al. descreveram que o aumento no slope 3 em indivíduos com bronquiectasia, relacionada ou não à FC, indicava uma doença difusa nas pequenas vias aéreas.⁶

O comportamento do slope 3 durante o exercício físico feito nessa pesquisa foi semelhante nos grupos FC e controle. Houve uma queda nos valores do índice durante o exercício físico, seguida de uma rápida recuperação. Contudo, os valores maiores da inclinação do slope 3 provavelmente ocorreram na FC devido à retenção maior de dióxido de carbono exalado (VCO_2), porém precisamos considerar outra hipótese, como esvaziamento precoce das regiões do espaço morto alveolar (razão V/Q) e variações no débito cardíaco. Portanto, a FC aumentou os valores do slope 3 durante a avaliação, indicou a heterogeneidade da ventilação inicialmente, durante o repouso. Esse fato justifica-se na FC pela produção e retenção maiores de CO_2 , pelo aumento na resistência das vias aéreas, pela redução na capacidade residual funcional e pelas alterações no débito cardíaco durante o exercício físico – esses fatores podem afetar a razão VQ e influenciar a estatura/slope 3.^{20–23}

Ainda considerando o slope 3, alguns autores sugerem a padronização por TV.^{5,6,9} Almeida et al. observaram maior slope 3/TV em indivíduos com asma em comparação com os controles, sugeriram a heterogeneidade de ventilação nos espaços aéreos distais e indicaram distúrbios estruturais crônicos das vias aéreas e alterações reversíveis agudas observadas no teste de broncoprovocação.⁹ Além disso, Ribeiro et al., ao usar espirometria e a VCap para avaliar a função pulmonar na FC, identificaram um aumento do slope 3/TV, mesmo em indivíduos com espirometria normal.⁵ Essa pesquisa corrobora essas discussões e identificou maior slope 3/TV durante o exercício físico na FC, quando comparado com os controles.

O slope 3 e/ou o slope 3/TV mostram associação até mesmo na FC em idade menor do que 12 anos. Assim, desde muito cedo, a FC apresenta alteração na dinâmica respiratória, porém sem comprometer o desempenho da atividade física.

Foram observadas várias características sobre a fisiologia do esforço físico, considerando a faixa etária e o sexo. Nessa linha, constatamos que os valores mais altos de slope 3 ocorreram em FC do sexo masculino. Contudo, ao normalizar para TV (slope 3/TV), os valores mais altos ocorrem em FC do sexo feminino. Essa observação se deve ao aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_2max) em termos absolutos ao longo do tempo, com maior aceleração em meninos do que meninas. Esse evento está intimamente relacionado ao aumento da massa muscular, de forma que, ao considerar o VO_2max determinado pelos indicadores de massa muscular, não há aumento com a idade em crianças e adolescentes do sexo masculino ($\text{VO}_2\text{max}/\text{kg}$ – peso corporal

constante), ao passo que há uma leve redução em meninas (redução no $\text{VO}_2\text{max}/\text{kg}$ – peso corporal).^{24–26} Assim, a energia anaeróbica não difere entre os sexos nos pré-púberes, porém aumenta proporcionalmente em meninos a partir da puberdade. Tudo isso se deve ao desenvolvimento da massa muscular e ao efeito de maturação hormonal sobre as características musculoesqueléticas funcionais.^{27–30}

Embora a FC tenha apresentado redução da ventilação alveolar e variação na razão V/Q – dados comprovados pela inclinação na curva do slope 3 –, eles conseguiram fazer o protocolo de exercício físico sem complicações.

A VCap não é amplamente usada na prática clínica, principalmente devido ao pouco entendimento dos dados obtidos e à existência de poucos estudos publicados. Neste estudo, foi descrito o comportamento do slope 2 e slope 3 durante o exercício físico submáximo em pacientes com FC e foi identificado que os pacientes apresentam alterações funcionais a partir do período inicial, que se acentuam durante o exercício. Além disso, embora não tenha sido observada homogeneidade de ventilação na periferia pulmonar na FC, os pacientes conseguiram fazer exercícios submáximos em curtos períodos. Os dados do slope 2 e slope 3 mostraram que, mesmo em pacientes assintomáticos, há alterações nas funções pulmonares, que indicam a necessidade de intervenção precoce para minimizar a degradação pulmonar crônica.

Por fim, a análise dos parâmetros de VCap pode demonstrar que os indivíduos com FC têm alterações na dinâmica respiratória durante o exercício físico e que essa alteração está relacionada aos espaços aéreos distais com heterogeneidade de gases liberados.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), apoio à pesquisa e bolsas de estudo (n° 2011/12939-4, 2011/18845-1, 2015/12183-8 e 2015/12858-5 para FALM e JDR); Fundo de Apoio à Pesquisa, ao Ensino e à Extensão da Universidade Estadual de Campinas, apoio à pesquisa (n° 0648/2015 para FALM). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), bolsa de estudo para PLFP.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

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, Silvana Dalge Severino, que contribuíram para os estudos de fibrose cística em nosso centro de referência. Projeto Espaço da Escrita/Coordenadoria Geral da Unicamp pela tradução deste artigo para o inglês.

Referências

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891–904.
8. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis from pediatrician to specialist. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:S171–86.
9. 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.
10. 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.
11. Williams CA, Saynor ZL, Tomlinson OW, Barker AR. Cystic fibrosis and physiological responses to exercise. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8:751–62.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
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. 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.
19. 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.
20. Murias G, Blanch L, Lucangelo U. The physiology of ventilation. *Respir Care*. 2014;59:1795–807.
21. 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.
22. Belenkiy SM, Baker WL, Batchinsky AI, Mittal S, Watkins T, Salinas J, et al. Multivariate analysis of the volumetric capnograph for PaCO_2 estimation. *Int J Burns Trauma*. 2015;5:66–74.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.