

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE - UFCSPA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO
À SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Ana Paula da Silva Kasten

**FORÇA E ESPESSURA MUSCULAR ASSOCIADA A
CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2023

Ana Paula da Silva Kasten

**Força e espessura muscular associada a capacidade de
exercício em pacientes pediátricos com fibrose cística**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Pediatria: Atenção à
Saúde da Criança e do Adolescente da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Janice Luisa Lukrafka Tartari

Coorientador: Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Porto Alegre

2023

Catálogo na Publicação

da Silva Kasten, Ana Paula

Força e espessura muscular associada a capacidade de exercício em pacientes pediátricos com fibrose cística / Ana Paula da Silva Kasten. -- 2023.

81 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2023.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Janice Luisa LukrafkaTartari ; coorientador(a): Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer.

1. Fibrose Cística. 2. Dinamômetro. 3. Ultrassonografia. 4. Capacidade de exercício. 5. Qualidade de Vida. I. Título.

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva e evolução crônica, que acomete as glândulas exócrinas e se caracteriza como multissistêmica. Entre as principais manifestações clínicas estão a diminuição progressiva da função pulmonar e da capacidade funcional para o exercício. Além disso, sabe-se que a desnutrição e as alterações metabólicas geradas pelo processo inflamatório pulmonar podem levar à redução da massa e do desempenho muscular, causando descondicionamento físico, gerando assim um importante impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Verificar associação da espessura e força muscular do quadríceps com capacidade de exercício, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes pediátricos com fibrose cística. **Métodos:** estudo transversal com crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos com diagnóstico de fibrose cística. Para avaliar a espessura muscular, utilizou-se a ultrassonografia do músculo quadríceps femoral; para avaliar a força muscular foi utilizado o Dinamômetro Isocinético; para avaliar a capacidade de exercício foi realizado o Modified Shuttle Walk Test e o TGlittre-P, para a função pulmonar foi realizado espirometria e para avaliar qualidade de vida foi aplicado o Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ). **Resultados:** Participaram do estudo 26 pacientes, com média de idade de $10,8 \pm 3,4$ anos. MSWT e TGlittre-P apresentaram redução significativa em relação ao predito ($p < 0,001$). A espessura média do músculo quadríceps correlacionou-se significativamente com o pico de torque ($p = 0,002$) e ambos foram correlacionados com a distância média percorrida no MSWT ($p = 0,001$; $p = 0,004$). O TGlittre-P apresentou correlação negativa com espessura muscular ($p = 0,034$) e pico de torque ($p = 0,043$). A espessura e força muscular também apresentaram correlação com VEF_1 ($p = 0,022$; $p < 0,001$) e CVF ($p = 0,038$; $p < 0,001$). No CFQ, houve correlação entre o domínio físico e a espessura muscular em crianças ($p = 0,006$) e adolescentes ($p = 0,011$). Correlações também foram demonstradas em adolescentes entre a força muscular com o domínio respiratório ($p = 0,037$) e negativamente com o domínio tratamento ($p = 0,024$). **Conclusão:** Crianças e adolescentes com FC apresentam correlação entre espessura e força muscular com a capacidade de exercício, função pulmonar e qualidade de vida.

Palavras-chaves: Fibrose Cística, Dinamômetro, Ultrassonografia, Capacidade de exercício, Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease of autosomal recessive inheritance and chronic evolution, which affects the exocrine glands and is characterized as multisystemic. Among the main clinical manifestations are the progressive decrease in lung function and functional capacity for exercise. In addition, it is known that malnutrition and the metabolic alterations generated by the pulmonary inflammatory process can lead to a reduction in muscle mass and performance, causing physical deconditioning, thus generating an important negative impact on the quality of life of patients. **Objective:** To verify the association of quadriceps muscle thickness and strength with exercise capacity, lung function and quality of life in pediatric patients with cystic fibrosis. **Methods:** cross-sectional study with children and adolescents aged between 6 and 18 years diagnosed with cystic fibrosis. To assess muscle thickness, ultrasound of the quadriceps femoris muscle was used; to assess muscle strength, the Isokinetic Dynamometer was used; the Modified Shuttle Walk Test and the TGlittre-P were used to assess exercise capacity, spirometry was performed for lung function, and the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) was applied to assess quality of life. **Results:** 26 patients with a mean age of $10,8 \pm 3,4$ years participated in the study. MSWT and TGlittre-P showed a significant reduction in relation to the predicted value ($p < 0,001$). Mean quadriceps muscle thickness was significantly correlated with peak torque ($p = 0,002$) and both were correlated with mean distance walked in MSWT ($p = 0,001$; $p = 0,004$). The TGlittre-P showed a negative correlation with muscle thickness ($p = 0,034$) and peak torque ($p = 0,043$). Muscle thickness and strength also correlated with FEV_1 ($p = 0,022$; $p < 0,001$) and FVC ($p = 0,038$; $p < 0,001$). In the CFQ, there was a correlation between the physical domain and muscle thickness in children ($p = 0,006$) and adolescents ($p = 0,011$). Correlations were also demonstrated in adolescents between muscle strength and the respiratory domain ($p = 0,037$) and negatively with the treatment domain ($p = 0,024$). **Conclusion:** Children and adolescents with CF show a correlation between muscle thickness and strength with exercise capacity, lung function and quality of life.

Keywords: Cystic Fibrosis, Dynamometer, Ultrasonography, Exercise capacity, Quality of Life.

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1: Classes de mutações CFTR.....	13
Figura 2: Imagem ecográfica com medição da espessura muscular dos músculos retofemoral e vasto intermedio	32
Figura 3: Desenho esquemático do Shuttle Walk Test Modificado	34
Figura 4: Paciente realizando o Shuttle Walk Test Modificado	35
Figura 5: Teste de Atividade de Vida Diária (TGlittre Pediátrico)	36
Figura 6: Fluxograma de avaliações dos pacientes com Fibrose Cística	39

ARTIGO CIENTÍFICO

Figure 1: Correlations of the distance covered in the Modified Shuttle Walk Test (m) with Muscle Thickness (mean) in CF patients	63
Figure 2: Correlations of the distance covered in the Modified Shuttle Walk Test (m) with Torque Peak (Nm) in CF patients	63

LISTA DE TABELAS

Anexo A- ARTIGO CIENTÍFICO

Table 1. Clinical characteristics of 26 children with cystic fibrosis	59
Table 2. Description of muscle thickness, quadriceps muscle strength, Shuttle Walk Test Modified and TGlittre-P analysis in children and adolescents with CF.....	60
Table 3. Correlations between muscle thickness and strength of knee extensors with clinical variables in children and adolescents with CF	62

LISTA DE ABREVIATURAS

CFCS	<i>Cystic Fibrosis Clinical Score</i>
CFQ	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CVF (%pred)	Capacidade vital forçada (% predito)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FC	Fibrose Cística
FEF_{25-75%}	Fluxo expiratório forçado 25-75%
HCSA	Hospital da Criança Santo Antônio
IGF₁	Fator de crescimento insulina-1
IMC/I	Índice de massa corporal para idade
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
ISCMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
MSWT	<i>Modified Shuttle Walk Test</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SWTM	<i>Shuttle Walk Test Modificado</i>
TA	Termo de Assentimento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC6	Teste de Caminhada de 6 minutos
TECP	Teste de Esforço Cardiopulmonar
TGLITRRE-P	Teste de AVD Glittre Pediátrico
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
VEF₁ (%pred)	Volume expiratório forçado no 1º segundo (% predito)
VEF₁/CVF (%pred)	Índice de Tiffeneau (% predito)
VO₂	Consumo máximo de oxigênio
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	Fibrose Cística	12
2.2	Complicações respiratórias na Fibrose Cística	14
2.3	Força e espessura muscular na Fibrose Cística	16
2.3.1	Avaliação da força muscular.....	17
2.3.2	Avaliação da espessura muscular	18
2.4	Capacidade de exercício na Fibrose Cística	19
2.4.1	Avaliação da capacidade de exercício	21
2.4.1.1	Shuttle Walk Test Modificado	21
2.4.1.2	TGlittre-P	22
2.5	Função Pulmonar	23
2.6	Qualidade de Vida	24
3.	JUSTIFICATIVA	25
4.	OBJETIVOS	26
4.1.	Objetivo Geral	26
4.2.	Objetivos Específicos	26
5.	HIPÓTESES	27
5.1	Hipóteses Alternativas	27
6.	MÉTODOS	28
6.1	Tipo de pesquisa e delineamento do estudo	28
6.2	Local de realização	28
6.3	Aspectos éticos da pesquisa	28
6.4	População e amostra do estudo	29
6.5	Critérios de Inclusão	29
6.6	Critérios de Exclusão	29
6.7	Riscos	29
6.8	Benefícios	30
6.9	Desfechos	30
6.9.1	Desfechos Primários	30
6.9.2	Desfechos Secundários	30
6.10	Variáveis e Instrumentos	30

6.11	Estudo Piloto para utilização da Ultrassonografia	31
6.12	Espessura Muscular.....	31
6.12.1	Ecografia do músculo quadríceps femoral	31
6.13	Força muscular periférica	32
6.13.1	Dinamômetro Isocinético	32
6.14	Capacidade de Exercício	33
6.14.1	Shuttle Walk Test Modificado (SWTM)	33
6.14.2	Teste de Atividade de Vida Diária Pediátrico (TGlitrre-P)	35
6.15	Função Pulmonar	36
6.16	Questionário de Qualidade de Vida (CFQ)	36
6.17	Questionário de Atividade Física	37
6.18	Avaliação Antropométrica e Nutricional	37
6.19	Escore Clínico de Estabilidade	38
6.20	Escore Clínico de Gravidade	38
6.21	Logística do estudo	38
7.	MÉTODO ESTATÍSTICO	40
7.1	Análise Estatística	40
7.2	Cálculo amostral	40
8	CONCLUSÕES	41
	REFERÊNCIAS	42
	Anexo A- ARTIGO CIENTÍFICO	54
	Anexo B- Normas de submissão	71

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, mais comum em caucasianos, que se caracteriza pelo transporte anormal de íons através da membrana epitelial por um defeito na proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR)¹.

A FC é uma doença multissistêmica² que afeta principalmente o sistema respiratório, gastrointestinal e musculoesquelético^{3,4}, causando a tríade clássica: doença pulmonar supurativa crônica, insuficiência pancreática e níveis elevados de cloreto no suor⁵. A sobrevida dos pacientes com FC tem aumentado nas últimas décadas, em virtude do tratamento especializado em centros de referência, da assistência de equipes multiprofissionais e do diagnóstico precoce, contribuindo para que os pacientes alcancem a quarta década de vida^{6,7}.

A progressão da doença pulmonar na FC reduz a participação de crianças e adolescentes em atividades físicas⁸. A hiperinsuflação dinâmica, com consequente diminuição da capacidade ventilatória, contribui para a limitação física e aeróbica desses indivíduos, evidenciada por sintomas relatados durante e após o exercício, como dispneia, fadiga e limitação ventilatória, afastando os pacientes com FC da prática de atividades físicas⁹. Além disso, a desnutrição e as alterações metabólicas geradas pelo processo inflamatório pulmonar levam a alterações musculares significativas⁹.

Em adultos com FC, a fraqueza muscular periférica é prevalente, sendo a redução em torno de 25 a 35% na força de quadríceps femoral em relação a adultos saudáveis de mesma idade^{10,11}. De Meer, Gulmans, Laag¹² (1999) demonstraram em pacientes graves de 10 a 18 anos que há redução significativa na massa muscular e sinais de fraqueza muscular, reduzindo assim a capacidade de exercício. Mais recentemente, alguns estudos em pediatria foram realizados avaliando espessura muscular¹³ e/ou a força muscular^{14,15} e associando à capacidade de exercício^{16,17}. Contudo, boa parte dos estudos são antigos e com diferentes métodos e instrumentos de avaliação utilizados que se visem avaliar variáveis de força e espessura muscular e como elas podem influenciar na capacidade de exercício, atividades de vida diária e qualidade de vida desses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fibrose Cística

A FC é uma doença genética, de herança autossômica recessiva, mais comum em caucasianos, que geralmente se manifesta nos primeiros anos de vida¹⁸. A alteração genética no braço longo do cromossomo 7, no *locus7 q32*, acarreta a disfunção da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*- CFTR), responsável pela regulação do transporte de íons através das membranas de células epiteliais^{1,19}. Uma vez que a excreção de cloro e água não ocorrem de forma adequada, há aumento da eletronegatividade no interior da célula^{1,2,20}, ocasionando secreções mais espessas, dificultando a sua eliminação e, em alguns casos, aumentando a susceptibilidade a infecções e a respostas inflamatórias persistentes^{21,22}.

A disfunção da proteína CFTR resulta em uma doença sistêmica com grande variabilidade de sinais e sintomas, acometendo, principalmente, o sistema respiratório e gastrointestinal¹. Atualmente há mais de 2000 mutações descritas, gerando diferentes graus de perda funcional da CFTR²³. A mutação mais frequente e a mais estudada é a F508del que corresponde à deleção da fenilalanina na posição 508 da CFTR, que é uma proteína composta por 1.480 aminoácidos^{23,24}.

A gravidade da FC é dependente e modulada por fatores ambientais, genes modificadores e classes das mutações no gene CFTR^{25,26}. As mutações no gene CFTR são divididas em seis classes associadas à gravidade da doença, sendo as mutações de classe I, II e III mais graves do que mutações de classes IV, V e VI^{25,26} (Figura 1).

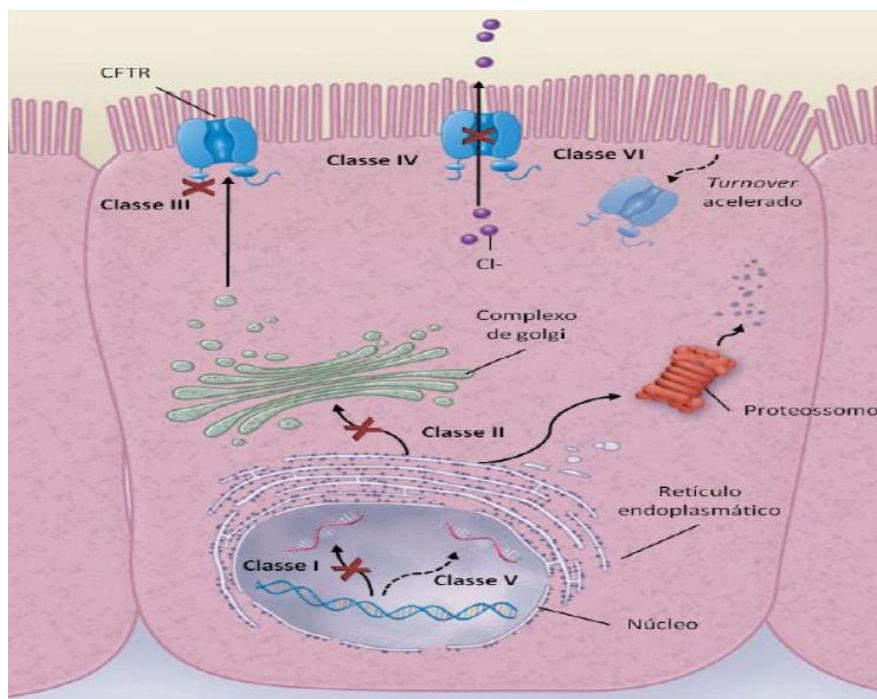


Figura 1. Classes de mutações CFTR

Mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) podem ser divididas em seis classes. Classe I: ausência de síntese; Classe II: maturação proteica defeituosa e degradação prematura; Classe III: regulação desordenada tais como a diminuição de ligação e hidrólise de ATP; Classe IV: condutância ao cloro defeituosa ou a abertura do canal alterada; Classe V: número reduzido de transcritos CFTR; Classe VI: “turnover” acelerado e precoce na superfície celular. Modificado de Steven *et al* (2005).

A FC afeta cerca de 30.000 crianças e adultos nos Estados Unidos da América (EUA) e 70.000 no mundo todo, mais comumente em caucasianos, e sua incidência varia em diferentes países ou regiões²⁷. Na América Latina, a composição étnica da população é bastante heterogênea. Em países como Uruguai e Argentina, cerca de 90% da população é de origem caucasóide, enquanto em outras como, México, Colômbia e Chile, 57 a 87% são mestiços²⁸. No Brasil, estima-se que a incidência seja de 1:7.576 nascidos vivos, porém apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nas regiões Sul e Sudeste^{29,30}. Conforme dados do último relatório emitido pelo Registro Brasileiro de Fibrose Cística no Brasil (2019)³¹, existiam no Brasil 5.773 casos, sendo os estados de São Paulo (1.444 pacientes), Minas Gerais (674 pacientes) e Rio Grande do Sul (594 pacientes), os locais com maior prevalência³¹. Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da FC mudaram o cenário da doença, com aumento expressivo

da expectativa de vida, no entanto, ainda apresenta diferenças discrepantes relacionados ao nível de desenvolvimento de cada região^{30,32}.

A FC é suspeitada diante da presença de um ou mais sintomas clínicos e/ou história familiar de FC e/ou teste de triagem neonatal positivo (Teste do Pezinho) nos primeiros dias de vida, realizado através da dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT)³³. Em caso de IRT positivo (acima de 70ng/ml) em dois testes realizados em 30 dias após o nascimento, a confirmação diagnóstica é realizada através do teste do suor, mediante a dosagem quantitativa de cloretos no suor obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina³³. Este teste é o padrão-ouro para o diagnóstico (duas amostras positivas), apresentando elevada sensibilidade e especificidade (>95%) e baixo custo, embora não amplamente disponível. Níveis considerados normais de cloreto vão até 40 mEq/L e, valores acima de 60 mEq/L confirmam o diagnóstico³⁴. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à fibrose cística e os testes de função da proteína CFTR³⁴. O Teste Genético é utilizado principalmente no diagnóstico de indivíduos com suspeita de FC que apresentam níveis intermediários de cloretos no suor (entre 40-60 mEq/L). Além disso, se mostra útil para auxiliar no aconselhamento familiar, e mais atualmente vem sendo muito utilizado para determinar a possibilidade de tratamento com moduladores da proteína CFTR³¹.

No período de 2009 a 2019 foram diagnosticados 3.106 casos de FC no Brasil, dos quais 1.611 (51,9%) por meio da triagem neonatal. Nos últimos cinco anos a triagem neonatal já é responsável por mais da metade dos novos diagnósticos³⁴. Atualmente, o Brasil dispõe de um programa de ampla cobertura para a triagem neonatal dessa doença e centros de referência distribuídos na maior parte dos estados para o seguimento desses indivíduos. Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento precoce da fibrose cística modificaram o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida e ganho em qualidade de vida^{30,35}.

2.2. Complicações respiratórias na Fibrose Cística

Embora a FC seja uma doença multissistêmica, o acometimento pulmonar é responsável por 90% das causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes³⁶. Tal fato decorre da alteração no transporte iônico na membrana das células epiteliais pulmonares,

gerando um ciclo em que o acúmulo constante de muco nas vias aéreas gera inflamação crônica, associada a infecções recorrentes, levando a danos epiteliais, remodelamento do tecido pulmonar e, conseqüentemente, deterioração progressiva da função pulmonar³⁵.

Estudos demonstram que as alterações anatomopatológicas do tecido pulmonar se instalam já nos primeiros meses de vida, com dilatação e hipertrofia de glândulas produtoras de muco, acometimento das pequenas vias aéreas e subsequente obstrução bronquiolar^{37,38}. Aos três anos de idade, quase um terço das crianças apresentam alterações como obstrução mucosa, bronquiectasias e inflamação causada por neutrófilos, conforme achados de tomografia computadorizada³⁹.

Com o passar dos anos, são comuns episódios de piora aguda dos sintomas (“exacerbação pulmonar”), no qual são necessários a implementação de antibióticos orais, e em casos mais graves, hospitalização para a administração de medicação intravenosa⁴⁰. Em razão disso, os pacientes também costumam apresentar hiperinsuflação pulmonar, secreção purulenta, taquipneia, dificuldade ventilatória, cianose periungueal, baqueteamento digital e dispneia⁴¹. As exacerbações frequentes impactam diretamente no prognóstico e aceleram rapidamente o declínio da função pulmonar⁴². A doença pulmonar evolui com piora progressiva em grande parte desses pacientes, podendo apresentar *cor pulmonale* em fase avançada⁴².

A função pulmonar, avaliada por meio da espirometria, é um dos principais preditores de mortalidade em pacientes com FC⁴³. Nesse teste é possível mensurar volumes e capacidades pulmonares, sendo o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) fortemente relacionado à sobrevida desses pacientes⁴⁴⁻⁴⁶. Além disso, estudos afirmam que o VEF₁ é fundamental para determinar o prognóstico da FC, bem como para detecção precoce de exacerbações pulmonares agudas. O fluxo expiratório forçado 25%-75% (FEF_{25%-75%}) também deve ser valorizado, pois pode ser indicativo de alterações de vias aéreas de menor calibre, mais precocemente afetado em comparação com VEF₁. Conforme as Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da FC³⁴ (2017), recomenda-se que os testes de função pulmonar sejam realizados a partir dos 5 anos de idade como parte da rotina de visita clínica ou, no mínimo, duas vezes ao ano com e sem o uso de broncodilatadores.

Com a evolução da doença e a perda da função pulmonar progressiva, pacientes em estágio avançado podem ser encaminhados para avaliação de transplante pulmonar em centros especializados. No entanto, a decisão envolve uma equipe multidisciplinar em

que vários fatores são discutidos com a finalidade de verificar os reais benefícios na qualidade de vida e sobrevida do paciente. De qualquer forma, a principal causa de óbito nos pacientes com FC é a insuficiência ventilatória^{6,47,48}. Segundo a Cystic Fibrosis Foundation⁴⁷ (2012), nas últimas décadas a taxa de mortalidade de pacientes com FC tem diminuído constantemente. Apesar da mediana de idade de óbito ter aumentado nos últimos anos no Brasil para 19,4 anos³¹, ainda é menor em comparação aos EUA⁴⁷ e à Europa⁴⁸ cujos dados são de 32,4 e 29,0 anos, respectivamente.

2.3. Força e Espessura Muscular na Fibrose Cística

O descondicionamento físico aliado às alterações metabólicas geradas pelo processo inflamatório pulmonar afetam diretamente a estrutura e massa muscular esquelética desses pacientes⁹. O declínio da força e da espessura muscular esquelética são complicações importantes da doença respiratória crônica⁴⁹ que estão associadas a pior prognóstico, maior número de hospitalizações e piora na qualidade de vida⁵⁰.

Dentre os fatores que contribuem para a redução da força muscular esquelética estão a inflamação sistêmica crônica, o estresse oxidativo, a hipóxia, a desnutrição, o distúrbio eletrolítico e a inatividade⁵¹. Contudo, não se sabe ao certo qual mecanismo está mais relacionado à perda de massa e força muscular nesses pacientes. De Meer⁵² (1995) avaliou bioquimicamente o tecido muscular de pacientes com fibrose cística e encontrou redução de 19 a 25% na eficiência do desempenho oxidativo do músculo esquelético. Alteração na função mitocondrial, secundária a fatores clínicos ou nutricionais que afetam a densidade e o metabolismo mitocondrial, foram apontados como possíveis mecanismos para esse achado.

Outro fator possivelmente associado seria o estado inflamatório crônico, comum nestes pacientes. As citocinas pró inflamatórias locais podem exercer efeito negativo na massa muscular por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio que induzem a proteólise muscular, além de suprimir a ação do fator de crescimento insulina-1 (IGF1), estimulador da síntese muscular proteica muscular⁵³.

Ainda, alguns estudos também demonstram que a presença da proteína CFTR nas fibras musculares esqueléticas podem gerar quantidades elevadas de cálcio e inflamação nos músculos, podendo ser um possível mecanismo responsável pelas alterações musculares⁵⁴, limitando a capacidade de desempenho no exercício e no estado

nutricional^{12,55}. Essas alterações diferem de acordo com o tipo de mutação da CFTR e reforçam o impacto da presença do defeito funcional primário na célula muscular esquelética^{55,56}.

Em pacientes adultos com DPOC, pesquisas vêm demonstrando por meio de biópsias musculares que, quando comparados a um grupo controle, esses pacientes apresentam atrofia tanto das fibras musculares do tipo I (contrações lentas/ resistentes à fadiga) quanto do tipo II (contrações rápidas/ suscetíveis ao cansaço). No entanto, a hipoxemia e a diminuição crônica do condicionamento físico podem, em parte, explicar a maior proporção de fibras tipo II encontradas em portadores de DPOC⁵⁷. Sendo assim, pode-se sugerir que em pacientes com FC ocorram alterações semelhantes pela patologia crônica pulmonar.

2.3.1 Avaliação da Força Muscular

O declínio da força muscular esquelética é uma importante complicação da doença respiratória crônica^{49,58} e pode ser observado também em muitos pacientes com FC^{10,11} estando associado a pior prognóstico^{50,59}. Assim, pode-se relacionar o hipotrofismo e a redução da composição muscular como limitações na capacidade de exercício físico e nas atividades de vida diária⁵⁶. Adicionalmente, a força muscular é um aspecto importante da aptidão física e do estado de saúde de qualquer indivíduo e sua diminuição pode causar limitações funcionais significativas⁶⁰.

A força muscular pode ser mensurada de diferentes formas e equipamentos desde a mensuração manual, até a utilização de dinamômetros portáteis e isocinéticos^{61,62}. Os dinamômetros isocinéticos podem ser usados como dispositivos para testar, comparar e confirmar hipóteses em um membro específico. Assim, diante dos constantes avanços tecnológicos dos últimos anos, dinamômetros altamente eficazes foram desenvolvidos e tornaram-se extremamente úteis para a avaliação e reabilitação clínica^{63,64}.

A dinamometria isocinética é amplamente utilizada na pesquisa e na prática clínica para a avaliação objetiva da força, potência e resistência muscular de um indivíduo. Força é a capacidade máxima de um músculo ou grupamento muscular de gerar tensão⁶⁵. Potência é a contração do músculo no menor tempo possível, combinando esforço com velocidade e coordenação dos movimentos⁶⁶. Resistência é a capacidade de sustentar determinada potência durante o maior tempo possível (ou sustentar uma grande potência

em um determinado tempo)⁶⁷. Os dinamômetros computadorizados são considerados o padrão ouro mais aceito na literatura, tanto para fins de pesquisa, quanto para análise clínica⁶⁸. Ainda são poucos os estudos utilizando o dinamômetro isocinético em crianças e adolescentes para avaliação da força muscular^{60,69}. Contudo sabe-se que essa variável está relacionada a medidas antropométricas uma vez que aumenta conforme ocorre o amadurecimento cronológico e físico, levando a modificações na massa muscular e no tamanho da fibra muscular^{60,70}. Ainda assim, alguns estudos relataram a confiabilidade, segurança e viabilidade dos testes isocinéticos nessa população^{63,71}.

Em pacientes adultos com FC, a fraqueza muscular periférica é uma variável prevalente com valores reduzidos em torno de 25% a 35% na força do quadríceps, em comparação com adultos saudáveis pareados por idade^{10,11,72,73}. A redução de força do quadríceps está associada à intolerância ao exercício¹¹ e a redução da massa muscular está associada a pior prognóstico⁵⁹. De Meer et al¹² (1999) sugeriu que haveria redução na força muscular em adolescentes de 10 a 18 anos com FC em comparação com controles pareados, e que essa redução era ainda mais significativa em pacientes com doença moderada. Hussey et al⁷⁴ (2002) avaliaram a força muscular em crianças com FC e controles pareados e também encontraram redução na força muscular dos extensores de joelho, além de forte correlação com redução do VEF₁. Sendo assim, ainda são poucos os estudos realizando avaliações objetivas e fidedignas em crianças e adolescentes com FC, bem como as possíveis relações com outras variáveis clínicas.

2.3.2 Avaliação da Espessura Muscular

A avaliação e quantificação da espessura muscular pode ser realizada com diferentes instrumentos tais como ressonância magnética nuclear (RMN), tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia. Apesar da RMN e da TC serem os instrumentos considerados padrão-ouro para esse tipo de avaliação, limitações como alto custo, exposição à radiação ionizante e necessidade de suporte para interpretação das imagens são aspectos negativos para avaliação rotineira⁷⁵. Recente Revisão Sistemática, aponta que a ultrassonografia é um método útil para a estimativa do tecido muscular, apresentando boa correlação com métodos padrão-ouro como RMN e TC⁷⁶.

Em 1980 foram realizadas as primeiras imagens ecográficas através de ultrassonografia⁷⁷ e atualmente, tem sido considerada como uma técnica útil para

visualizar o músculo esquelético normal e patológico⁷⁸. Dessa forma, a avaliação muscular através do ultrassom tem sido utilizada como um método alternativo e não invasivo. Além disso, pode representar uma ferramenta promissora e clinicamente útil para avaliar a massa muscular bem como para detectar resposta a estratégias terapêuticas, clínicas, físicas e nutricionais, principalmente em crianças e adolescentes^{75,79}. O instrumento pode ser portátil e facilmente operado diante de treinamento específico, sendo possível identificar e diferenciar o tecido conjuntivo, que se apresenta mais claro (hiperecótico), do tecido muscular, mais escuro (hipoecótico)⁸⁰. Estudo de Novais et al⁷⁶ (2022), realizou uma Revisão Sistemática em uma amostra de adultos jovens e obteve forte correlação do US com RM utilizando medidas de nove grupos musculares para homens ($r=0,96$) e mulheres ($r=0,91$).

Diferentes áreas musculares podem ser avaliadas através da ultrassonografia, porém a musculatura do quadríceps tem sido mais explorada devido a sua apresentação superficial, de fácil acesso e com bordas musculares bem definidas que facilitam a realização do exame⁸¹. Além disso, é um grupo muscular comumente estudado, visto que apresenta excelentes associações ($r=0,88$) com a massa muscular de corpo inteiro em populações saudáveis⁸² e sugere-se que seja um grupamento muscular com maior potencialidade de ser um marcador de doença na FC¹³. Heckmatt et al⁷⁹ (1988) descreveram valores normais de espessura muscular utilizando ecografia conforme idade e sexo em crianças de 0 a 12 anos. Scholten et al⁸³ (2003) apresentou uma equação de referência conforme o peso em 59 crianças de 11 meses a 16 anos de idade.

2.4 Capacidade de Exercício na Fibrose Cística

Crianças e adolescentes com doença pulmonar crônica podem apresentar limitações no desempenho de atividades lúdicas e na prática de esportes devido à reduzida capacidade de exercício^{12,50}. As principais causas da intolerância ao exercício estão associadas à redução na capacidade e reserva ventilatória, à perda da massa muscular esquelética periférica e ao prejuízo da função cardiovascular⁸⁴. Os sintomas limitantes apresentados por pacientes com FC durante o exercício incluem fadiga, dispneia, broncoespasmo, limitação ventilatória e disfunção cardíaca⁸⁴. A capacidade ventilatória reduzida provoca alterações adaptativas no sistema muscular esquelético, como a redução da capilaridade e do número de enzimas oxidativas, diminuindo a capacidade aeróbica

nesses pacientes⁸⁵.

Na FC, a limitação da capacidade de exercício pode ser influenciada por vários fatores, como estado nutricional^{52,86}, massa muscular⁸⁶, função pulmonar^{52,86}, além de força e resistência muscular respiratória e periférica^{11,12}. No estudo de Klijn et al⁸⁷ (2003) observou-se por 2 anos, 65 crianças com FC, demonstrando que alterações no consumo máximo de oxigênio (VO₂) estão associadas a alterações na função pulmonar, e em menor grau, a alterações no estado nutricional. Fielding et al⁸⁸ (2015) demonstraram que a cinética de captação de oxigênio é reduzida em pacientes com FC, gerando assim uma tendência de fadiga muscular precoce diante de um teste de esforço máximo, contribuindo assim, para a redução da capacidade de exercício.

Avaliações completas e rotineiras da tolerância ao exercício e da capacidade funcional permitem a identificação das limitações funcionais, quantificam o impacto da doença nas atividades de vida diária e na qualidade de vida dos pacientes com FC. Também, podem ser utilizadas como estratégia segura para prescrição de exercícios e para o prognóstico de sobrevida da doença⁸⁴.

Apesar das limitações físicas, estudos têm sugerido que indivíduos com FC submetidos a programas de regulares de exercício físico apresentam melhora na condição cardiorrespiratória⁸⁴, na *endurance* da musculatura respiratória⁸⁹, aumento na densidade mineral óssea⁹⁰, além de aumento na sobrevida e na maior tolerância às atividades de vida diária⁹¹. Recomendações atuais incluem avaliações anuais da capacidade de exercício em pacientes com FC⁹². O Teste Ergométrico Cardiopulmonar (TECP) é considerado o padrão-ouro para avaliação da aptidão física, no entanto, o equipamento não está disponível na maioria dos centros de tratamento da FC, além de possuir alto custo e necessidade de equipe treinada para utilizá-lo⁹³.

Há diversos testes disponíveis para avaliação da capacidade submáxima de exercício, como Teste de Caminhada de 6 minutos, Teste do Degrau, Senta e levanta, Shuttle Walk Test Modificado, entre outros. Apesar da grande variabilidade de testes disponíveis, o SWTm, pode ser considerado um teste máximo, uma vez que possui um protocolo incremental com velocidade crescente, semelhante aos protocolos de TECP, levando os sujeitos à níveis máximos de exaustão⁹⁴. Além disso, estudos recentes⁹⁵, vêm demonstrando que é possível prever o VO₂pico usando o SWTm, tornando-se alternativa

para avaliação e monitoramento da capacidade de exercício máximo em crianças e adolescentes com FC.

2.4.1 Avaliação da Capacidade de Exercício

2.4.1.1 Shuttle Walk Test Modificado

O *Shuttle Walk Test Modificado (SWTM)* foi desenvolvido em 1992 por Singh et al⁹⁶ (1992), e nomeado originalmente como *Shuttle Walking Test*, como instrumento de avaliação para pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica. O teste consiste em percorrer um circuito de 10 metros delimitado por 2 cones, em que um sinal de áudio é parte do teste e delimita progressivamente a velocidade que o indivíduo irá percorrer. Após alguns anos, modificações ocorreram a partir do teste original, sendo validados diferentes tipos de “Shuttle Tests” em crianças e adolescentes, podendo ser utilizados como medidas sensíveis e específicas para avaliar a capacidade de exercício⁵⁵. O *Shuttle Walk Test Modificado (SWTM)* é a versão mais comum utilizada pois apresenta três níveis extras de execução, contribuindo para obter uma resposta máxima através de um protocolo incremental com velocidade crescente, levando os sujeitos a níveis próximos da exaustão⁵⁴. O SWTM é um teste validado, reprodutível e confiável^{97,98} para ser aplicado na população de crianças e adolescentes para avaliação da capacidade funcional.

O SWTM pode ser aplicado com diferentes finalidades: avaliação de resposta às intervenções, avaliação da capacidade funcional e avaliação de prognóstico. Trata-se de um teste simples, incremental e com velocidade controlada por sinais sonoros o qual tem como finalidade avaliar o desempenho do indivíduo levando em consideração os sintomas limitantes⁹⁹. As variáveis fornecidas pelo SWTM são a distância máxima percorrida, a velocidade máxima alcançada, a pressão arterial sistêmica, a frequência cardíaca, a percepção subjetiva de esforço, além do estágio e respectivo percurso no qual o teste foi interrompido⁹⁹.

O estudo de Coelho et al¹⁰¹ (2007), afirma que o MSWT é um bom teste de esforço para ser realizado tanto em crianças normais quanto em crianças portadoras de fibrose cística, pois não diferiu em relação à sobrecarga cardíaca (FC pré e pós teste) em ambos os grupos. Em estudo recente⁹⁵, o SWTM foi considerado um preditor alternativo do pico de captação de oxigênio em crianças e adolescentes, considerando a forte correlação encontrada entre a distância percorrida no SWTM e o VO_2 pico medido no TECP. Sendo

assim, apesar do teste de *Shuttle* ser caracterizado originalmente como teste submáximo em indivíduos saudáveis, em pacientes com FC o SWT_M se apresenta como um teste máximo de esforço. Além disso, o SWT_M pode ser considerado um teste bem tolerado, de baixo custo e que requer poucos equipamentos para sua aplicação. Dessa forma, tem sido considerado de maneira satisfatória para aplicação na prática clínica dessa população⁹⁹.

2.4.1.2 TGlittre-P

O Teste de AVD-Glittre foi descrito pela primeira vez em 2006 por Skumlien, Hagelund, Bjortuft, Ryg¹⁰² (2006), com o objetivo de avaliar as atividades de vida diária de pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Diferentemente do Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6), que avalia apenas a atividade de caminhada, este teste permite avaliar outros aspectos do desempenho funcional dos indivíduos tais como sentar e levantar de uma cadeira, subir e descer degraus, carregar objetos com peso e desempenhar atividades com os membros superiores. Desta forma, possibilita retratar de forma mais completa o desempenho nas atividades de vida diária¹⁰².

Em 2015, Arikan et al¹⁶ (2015) compararam pacientes com FC e indivíduos saudáveis de 7 a 25 anos de idade em relação a capacidade funcional e atividades de vida diária e observaram que pacientes com FC apresentaram maior tempo para concluir o TGlittre, sendo este achado também associado à diminuição de força muscular periférica. No entanto, o teste foi originalmente descrito para adultos, não apresentando as modificações necessárias ao público infantil. Mais recentemente, o teste foi adaptado para a população pediátrica, sendo chamado TGlittre-P⁹⁷, e alguns ajustes foram realizados como o peso da mochila a ser transportada durante o teste (de 2,5kg a 5kg no protocolo original para 0,5kg a 2,5kg), a altura da prateleira (da altura dos ombros no teste original para a altura dos olhos), do peso dos objetos a serem movidos na prateleira (de 1kg no teste original para 0,5kg) e da permissão para uma única verbalização. Essas adaptações do TGlittre mostraram resultados satisfatórios, pois todas as crianças demonstraram grande entusiasmo, engajamento e realizaram adequadamente. Demonstrou ser um teste válido e confiável para a população de 6 a 14 anos⁹⁷ sendo que atualmente, equações de referência do TGlittre-P já estão disponíveis para crianças saudáveis⁹⁷.

Recentemente, Almeida et al, 2021 conduziram o primeiro estudo na população pediátrica com FC utilizando o TGlittre-P. O tempo médio gasto no teste se assemelhou

a crianças saudáveis de mesma idade (2,94 min vs 2,96 min). O estudo não encontrou correlações significativas entre o tempo médio no TGlittre-P e variáveis nutricionais, espirométricas ou de gravidade da doença. Os pacientes completaram o teste em um tempo médio de 99,4% do tempo previsto por uma equação proposta em um estudo brasileiro com crianças saudáveis¹⁰³. Tais resultados foram explicados devido à baixa gravidade da doença na maioria dos pacientes, sugerindo a integridade da capacidade funcional. Sendo assim, o TGlittre-P não parece ser sensível quando aplicado a pacientes com doença pulmonar leve. No entanto, alguns estudos estão sendo desenvolvidos utilizando essa ferramenta de avaliação em crianças saudáveis¹⁰⁴ e com doenças crônicas^{105,106}, a fim de elucidar a real aplicabilidade do teste como forma de avaliação em diferentes populações e gravidades de doença.

2.5 Função Pulmonar

A espirometria tem sido reconhecida ao longo dos anos como o teste de função pulmonar mais utilizado tanto para o diagnóstico e quantificação de distúrbios ventilatórios, como para avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou que possuem alguma predisposição a alterações pulmonares¹⁰⁷. O teste pode ser utilizado em crianças a partir de 3 anos de idade, quando costumam ter capacidade de compreensão suficiente para o exame, desde que sejam estimuladas e orientadas pelo examinador¹⁰⁸.

A avaliação periódica da função pulmonar em pacientes com FC e a detecção precoce das alterações presentes nas vias aéreas desempenham um papel importante no tratamento, contribuindo na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade¹⁰⁹.

A espirometria é utilizada regularmente na avaliação e no acompanhamento dos pacientes com FC. Em geral, a avaliação espirométrica é realizada em cada consulta ambulatorial e permite identificar a presença de distúrbio ventilatório, assim como avaliar o grau de comprometimento das vias aéreas. Também é útil para monitorizar a resposta a intervenções terapêuticas. A avaliação e a monitorização dos fluxos aéreos terminais permitiriam a detecção precoce e a prevenção de alterações funcionais maiores^{110,111}.

2.6 Qualidade de Vida

Nas últimas duas décadas, a mensuração da Qualidade de Vida (QV) relacionada à saúde tem sido mais utilizada, havendo progresso quanto a sua mensuração, tanto em indivíduos saudáveis, quanto nos portadores de doenças crônicas¹¹². Segundo o consenso de alguns especialistas, os relatos de QV devem sempre incluir domínios fundamentais, como condição da doença, sintomas físicos, sintomas psicológicos, sintomas emocionais, estado funcional e estado social^{112,113}.

Existem basicamente dois tipos de instrumentos para a mensuração da QV: os instrumentos específicos e os genéricos¹¹³. Os instrumentos genéricos podem ser aplicados em diferentes populações e doenças, permitindo a comparação de pessoas doentes com aquelas saudáveis, mas sua sensibilidade para detectar pequenas mudanças na parte clínica e no tratamento de uma doença específica é pequena^{114,115,116}. Em contraste, os questionários específicos estão voltados para os sinais e sintomas de uma única enfermidade, permitindo avaliar a eficácia de novas medidas terapêuticas, ajudando no planejamento econômico e contribuindo para a melhoria na adesão ao tratamento e como a doença afeta as funções diárias de cada indivíduo^{117,118}.

3. JUSTIFICATIVA

A triagem neonatal possibilitou a detecção cada vez mais precoce do diagnóstico de Fibrose Cística, aumentando consideravelmente sua incidência na população. Os avanços em pesquisas juntamente com o suporte de uma equipe multiprofissional, possibilitaram que esses pacientes fossem melhor assistidos e assim, conseguissem atingir a vida adulta. No entanto, a progressão da patologia multissistêmica aliada a degradação clínica progressiva e à reduzida capacidade ventilatória, podem afetar diretamente a musculatura periférica desses pacientes e resultar em limitações nas atividades de vida diária, na tolerância a exercícios físicos e na qualidade de vida.

Sendo assim, a temática abordada nesse estudo possui importante relevância científica, uma vez que visa elucidar de forma mais atualizada e com instrumentos fidedignos se há relação entre força e espessura muscular de quadríceps com a capacidade de exercício em pacientes pediátricos com FC, além de verificar associações das variáveis musculares com função pulmonar e qualidade de vida. É de suma importância o conhecimento desses fatores nessa população, sendo esse estudo com característica original, uma vez que avalia aspectos físicos específicos com instrumentos confiáveis, bem como o impacto global dessas alterações no desempenho funcional desses indivíduos. Assim, pode-se identificar prejuízos no desenvolvimento muscular e possíveis alternativas de cuidado que possam ser utilizadas para proporcionar maior benefício a esses pacientes, reduzindo o impacto da progressão da doença.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral:

Correlacionar espessura e força muscular com capacidade de exercício em pacientes pediátricos com fibrose cística.

4.2. Objetivos Específicos:

- Correlacionar espessura com a força muscular em pacientes pediátricos com fibrose cística.
- Correlacionar a espessura e força muscular com a função pulmonar em pacientes pediátricos com fibrose cística.
- Correlacionar a espessura e força muscular com a qualidade de vida em pacientes pediátricos com fibrose cística.

5. HIPÓTESES

5.1 Hipóteses Alternativas

- Há relação entre espessura e força muscular em pacientes com fibrose cística
- Há relação entre espessura muscular e capacidade de exercício em pacientes com fibrose cística.
- Há relação entre força muscular e capacidade de exercício em pacientes com fibrose cística.
- Há relação entre espessura muscular e função pulmonar em pacientes com fibrose cística.
- Há relação entre força muscular e função pulmonar em pacientes com fibrose cística.
- Há relação entre espessura muscular e qualidade de vida em pacientes com fibrose cística.
- Há relação entre força muscular e qualidade de vida em pacientes com fibrose cística.

6. MÉTODOS

6.1 Tipo de pesquisa e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico, transversal, conduzido de maio de 2021 a julho de 2022. Os pacientes foram recrutados de forma consecutiva, conforme comparecimento nas consultas ambulatoriais de rotina. Todos os pacientes do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), potencialmente elegíveis, foram avaliados quanto à inclusão no estudo.

6.2 Local de realização

O estudo foi realizado com pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), pertencente à Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). As avaliações foram conduzidas no Ambulatório de Pneumologia e no Laboratório de Reabilitação Funcional e Metabólica, nas dependências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

6.3 Aspectos éticos da pesquisa

O presente estudo seguiu como referência os aspectos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta pesquisas científicas com participação de seres humanos. O estudo teve início após aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) (nº4.445.329) e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (nº 4.766.765). Os participantes e seus responsáveis legais foram informados quanto aos objetivos do trabalho, justificativa e avaliações aos quais os pacientes seriam submetidos, sendo incluídos no estudo somente após aceitarem a participação com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE por seus responsáveis legais, bem como do Termo de Assentimento-TA pelos pacientes.

6.4 População e amostra do estudo

A amostra do estudo foi recrutada a partir de uma população de crianças e adolescentes de ambos os sexos com diagnóstico de fibrose cística em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA). A seleção dos sujeitos foi do tipo não probabilística, a partir da lista de atendimentos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, a fim de avaliar todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

6.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes entre seis e 18 anos incompletos com diagnóstico de FC confirmado pela presença de duas mutações no gene da CFTR, conhecidas como causadoras da doença, conforme consenso da *Cystic Fibrosis Foundantion*¹¹⁹. Foram elegíveis ainda pacientes com estabilidade clínica e hemodinâmica há pelo menos 30 dias, avaliados pela ausência de hospitalização ou de modificação do tratamento terapêutico neste período (antibióticos, enzimas, nebulizações, fórmulas nutricionais, alimentação e atividades físicas) e pontuados segundo o Escore de Fuchs¹²⁰, o qual identifica o início de uma exacerbação pulmonar aguda (≥ 4 critérios). Além disso, os pacientes deveriam possuir liberação médica para a realização dos testes propostos.

6.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com alterações musculoesqueléticas, neurológicas, auditivas ou visuais que impedissem a compreensão e realização dos testes, aqueles com comprometimento motor que impossibilitasse a realização de marcha sem auxílio, bem como cardiopatas e pacientes com incapacidade cognitiva de responder os questionários propostos.

6.7 Riscos

Os riscos foram relacionados à possibilidade de desenvolver alguns sintomas cardiorrespiratórios e fadiga muscular durante a realização dos testes tais como dessaturação, dispneia, taquicardia, além de desconfortos como dor ou fadiga muscular nos membros inferiores e sudorese. Os testes foram realizados por profissional da área da saúde (APSK) treinado e apto a prestar atendimento à eventual intercorrência ou solicitar auxílio médico imediato, caso fosse necessário.

6.8 Benefícios

Os participantes deste estudo se beneficiaram de avaliações específicas que não haviam sido realizadas até então ou que não são realizadas rotineiramente. O mais recente *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*¹²¹ destaca a importância da avaliação da capacidade funcional e muscular nos pacientes com FC, uma vez que as evidências vinculam a capacidade do exercício a uma melhor sobrevida e, portanto, o exercício deve ser incorporado na vida do paciente precocemente. Assim, os profissionais de saúde obtêm ferramentas úteis para entendimento do processo de evolução clínica da doença, podendo manejar da melhor forma as orientações e propostas terapêuticas.

6.9 Desfechos

6.9.1 Desfechos primários

- Ecografia Muscular
- Dinamômetro Isocinético
- Modified Shuttle Walk Test
- TGlittre-P

6.9.2 Desfechos secundários

- Espirometria
- Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ)

6.10 Variáveis e Instrumentos

O presente estudo foi executado em dois dias de acompanhamento de rotina dos pacientes com FC no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HCSA, com intervalo de no máximo seis meses entre as coletas. Os pacientes foram avaliados por meio de uma ficha padronizada de dados demográficos e clínicos. Adicionalmente, foram avaliados através dos seguintes instrumentos: Ultrassonografia para avaliação da espessura muscular, Dinamometria Isocinética para avaliação da força muscular, SWTM para avaliação da capacidade de exercício, TGlittre-P para avaliação da atividade de vida diária, Espirometria para avaliação da função pulmonar; CFQ para avaliação da Qualidade de Vida. Além disso, foram aplicados os “*Escore de Fuchs*”¹²⁰, o “*Cystic Fibrosis Clinical Score- CFCS*”¹²², o Questionário de Atividade Física (IPAQ) e o Escore

de Shwachman- Kulczycki. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

6.11 Estudo Piloto para utilização da Ultrassonografia

Antes da realização do estudo, foi realizado um estudo piloto no qual um médico ecografista experiente capacitou a pesquisadora (APSK) na captura e interpretação das imagens. Durante o treinamento, o médico experiente demonstrou como utilizar o aparelho, além de ensinar/treinar a identificação das estruturas e a captura das imagens. Após, foi selecionada uma amostra aleatória de 10 pacientes acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, com idade de seis a 18 anos, que concordaram em participar durante as consultas de rotina. Foi realizada a captura de três imagens através do aparelho portátil de ultrassom (Vivid *i* portátil, GE Medical Systems) em um único plano no local anatômico marcado, conforme treinamento realizado pelo médico experiente. Após a captura das imagens, cada avaliador (médico experiente e pesquisadora), separadamente, realizaram a mensuração das três imagens através do programa RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3. Para análise interexaminador, foi calculada a média das três medidas realizadas por cada examinador, analisando-se as diferenças obtidas através de análise de concordância por meio do coeficiente de correlação intraclassa (ICC). Sendo assim, a confiabilidade interexaminador das medidas de espessura muscular do músculo quadríceps encontrada foi excelente (ICC 0,998).

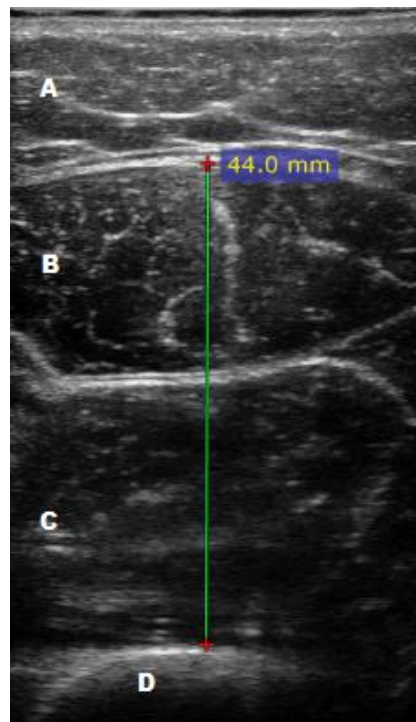
6.12 Espessura Muscular

6.12.1 Ecografia do músculo quadríceps femoral

O exame ecográfico foi realizado utilizando ultrassonografia através do aparelho Vivid *i* portátil (GE Medical Systems) (Figura 2). A musculatura do quadríceps foi avaliada na perna dominante com o paciente posicionado em decúbito dorsal, pernas estendidas e musculatura relaxada, a fim de evitar possíveis vieses de aferição da contração muscular. A avaliação foi realizada através de um transdutor linear com frequência de 8MHz, com captação de imagens em modo B. A referência anatômica de captação da imagem foi demarcada como sendo o ponto médio entre a espinha ílaca ântero-superior e o centro da patela⁸³. O transdutor foi posicionado perpendicularmente à musculatura analisada, sendo utilizado o mínimo de pressão para que não ocorressem deformidades na imagem e utilizando uma quantidade generosa de gel de contato. A

espessura muscular foi definida entre a margem inferior do tecido subcutâneo e a margem superior do osso femoral^{13,83}. Para cada paciente coletado três imagens foram captadas, para que posteriormente fosse realizado a medição e definido o valor médio das 3 imagens¹²³. Para comparar os valores realizados com os preditos, a equação utilizada como referência foi a descrita no estudo de Scholten et al⁸³ (2003), 11 meses a 16 anos.

Figura 2: Imagem ecográfica com medição da espessura muscular dos músculos retofemoral e vasto intermedio



Fonte: de autoria própria

Legenda: A- Tecido subcutâneo; B- Músculo reto femoral; C: Músculo vasto intermédio; D: Tecido ósseo; Linha verde: medida da espessura muscular do quadríceps.

6.13 Força muscular periférica

6.13.1 Dinamômetro Isocinético

Para avaliação muscular isocinética dos músculos extensores do joelho, foi utilizado o dinamômetro isocinético da marca Biodex™ Multi Joint System 4 Pro (Biodex Medical System, EUA), calibrado antes de cada avaliação seguindo as especificações do manual do fabricante. Foram realizados testes nos membros inferiores dominantes e os valores das variáveis isocinéticas foram automaticamente ajustados pelo software do equipamento.

Para avaliação dos extensores de joelho, os pacientes foram posicionados sentados em uma cadeira com quadril e joelho à 90° graus de flexão, sendo estabilizados com tiras na altura da coxa, cintura e tronco. O eixo rotacional do braço da alavanca foi alinhado com o eixo rotacional da articulação do joelho, localizado no côndilo femoral lateral, sendo o ponto de resistência fixado à aproximadamente três centímetros acima do maléolo medial¹²⁴.

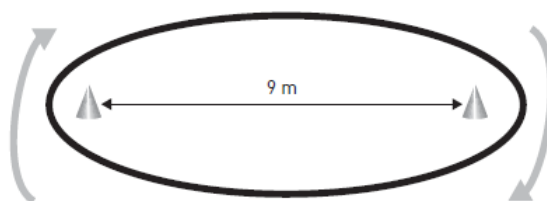
Todos os participantes realizaram aquecimento prévio da musculatura envolvida com movimentos ativos dos grupos musculares envolvidos na avaliação, em uma única série de 10 repetições no dinamômetro, na velocidade angular de 90°/s atingindo um nível submáximo de esforço. Após, cada participante foi submetido a uma avaliação com o protocolo concêntrico para a musculatura extensora de joelho na velocidade angular de 60°/s com 1 série de 5 repetições¹²⁵. Foi realizado um intervalo de repouso de 1 minuto entre o aquecimento e o teste. No momento da avaliação foi solicitado a cada participante força máxima, por meio de feedback visual e auditivo¹²⁵. Os parâmetros utilizados para análise foram o pico de torque (PT) medido em Nm (Newton-metro). Foram imputados os dados de 1 paciente para o teste de força muscular, visto que não foi possível realizar no dia dos demais testes previstos por motivos pessoais e posteriormente excederia o tempo planejado previamente. Foi utilizado o estudo de Wiggin et al⁶⁹ (2006), de 6 a 13 anos, para comparação dos valores de normalidade, utilizando percentil 50 como média e de acordo com idade e sexo.

6.14 Capacidade de Exercício

6.14.1 Shuttle Walk Test Modificado (SWTM)

Para realização do SWTM foram seguidas todas as recomendações sugeridas pela ERS/ATS¹⁰⁰ (2014), exceto o fato de ter sido realizado apenas uma vez devido a estudos anteriores demonstrarem que não há efeito de aprendizado com dois ou mais testes¹²⁶. Foi necessário um corredor de 10 metros, demarcado por dois cones, com distância de nove metros entre eles e meio metro além de cada cone para o retorno do paciente⁹⁶ (Figura 4). Um sinal de áudio foi parte integrante do teste que representa a mudança de nível e o aumento da velocidade do paciente durante o teste⁹⁵. A velocidade inicial de caminhada foi de 0,5 m/s, com aumento de 0,17 m/s a cada minuto; o incremento de velocidade foi indicado por um sinal sonoro (bip) triplo (Figura 3). O teste é composto por 15 níveis e foi realizado por profissional treinado, autora da pesquisa⁹⁵.

Figura 3: Desenho esquemático do Shuttle Walk Test Modificado



Fonte: ERS/ATS¹⁰⁰ (2014)

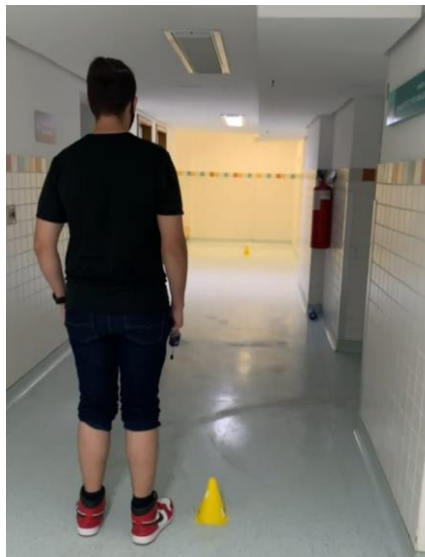
O indivíduo foi instruído a caminhar de um cone ao outro, de acordo com o ritmo determinado pelos sinais sonoros até o final do teste ou até a apresentação de sinais de fadiga ou sintomas limitantes. Um dos critérios de interrupção do teste foi a incapacidade de manter o ritmo de deslocamento, ou seja, quando o indivíduo não alcançava o cone subsequente, por duas vezes consecutivas, dentro do tempo estabelecido pelos sinais sonoros⁹⁵. Além disso, o teste deveria ser interrompido caso o indivíduo apresentasse valores de frequência cardíaca superiores a 85% da máxima prevista ou queda da saturação⁹⁶. A FC máxima prevista foi calculada através da fórmula: $208 - (0,7 * \text{idade})$ para crianças e adolescentes¹²⁷.

Os seguintes equipamentos foram utilizados para aplicação do SWTm: software do teste (licença adquirida pela orientadora), cronômetro, cones para demarcação da pista, aparelho de som contendo a gravação do SWTm, esfigmomanômetro e estetoscópio, cardiofrequencímetro, oxímetro de pulso e escala de percepção subjetiva de esforço (Escala de BORG)¹²⁸.

Durante a realização do SWTm, o avaliador poderia caminhar ao lado do indivíduo no primeiro estágio com objetivo de melhor compreensão da dinâmica do teste⁹⁶. Antes e após a realização do teste foram aferidas a pressão arterial sistêmica, a frequência cardíaca, a saturação periférica de oxigênio, a frequência respiratória, a dispneia e a fadiga nas pernas⁹⁵. A frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foram medidas continuamente durante o teste, e a dispneia e a fadiga nas pernas¹²⁸ foram avaliadas antes e após o teste.

Em relação às variáveis fornecidas pelo SWTm, foram registrados a distância máxima percorrida, os sinais vitais, a percepção subjetiva de esforço, o estágio e o respectivo percurso no qual o teste foi interrompido⁹⁹. A avaliação da capacidade de

exercício foi baseada na distância total percorrida no final do teste⁹⁵. A fim de comparar os dados coletados com o predito, foi utilizada como referência a equação descrita por Lanza et al⁹⁸ (2015), de 6 a 18 anos.



Fonte: de autoria própria

Figura 4: Paciente realizando o *Shuttle Walk Test Modificado*

6.14.2 Teste de Atividade de Vida Diária Pediátrico (TGlitre-P)

O teste consistiu em completar um circuito enquanto o paciente carregava uma mochila com peso variável de 0,5kg a 2,5 kg, conforme idade e sexo da criança (Figura 5). Essa faixa de peso seguiu as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, a qual recomenda que crianças e jovens em idade escolar (seis a 18 anos) carreguem mochilas com menos de 10% do peso do seu corpo, a fim de garantir a condição de saúde das crianças na escola. No circuito do teste, foram realizadas as seguintes tarefas: da posição sentada, a criança se levantava com a mochila nas costas e caminhava ao longo de um curso plano de 10 metros, subindo e descendo 2 degraus na metade da distância (17 cm de altura x 27 cm de largura) para chegar em uma estante. Na estante, estavam posicionados na prateleira superior (nível dos olhos) 3 objetos coloridos com 0,5kg cada, os quais deveriam ser removidos, um a um, e colocados na prateleira inferior (nível do umbigo), e em seguida, retirados, um a um, e colocados no chão. Após, os objetos deveriam ser colocados na prateleira inferior e, posteriormente na superior, seguindo ordem inversa. Ao fim desta etapa, o paciente retornava pelo mesmo caminho, sentava na cadeira e imediatamente iniciava a próxima volta^{97,102}.

O tempo necessário para completar o circuito de 5 voltas foi registrado, ou seja, quanto menor o tempo gasto, melhor o desempenho no teste^{97,102}. Os parâmetros de frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio (SpO₂), índice dispneia (Escala de Borg), frequência respiratória (FR) e pressão arterial (PA) foram monitorados no início e final do teste, sendo que os três primeiros foram também verificados no final de cada volta realizada¹⁰². O descanso de 30 minutos entre os testes parece ter sido suficiente para a recuperação de pacientes com FC^{16,129}. Apesar disso, não foi possível realizar o re-teste no mesmo dia, sendo este realizado na próxima consulta (em média 2-6 meses após), no qual foi utilizado o menor tempo obtido pelo paciente entre teste e re-teste para análise. O desempenho no teste foi avaliado diante de equações de referência em crianças saudáveis⁹⁷ de 6 a 14 anos.



Fonte: Martins et al¹⁰³ (2018)

Figura 5: Teste de Atividade de Vida Diária (TGlitter Pediátrico)

6.15 Função Pulmonar

A espirometria foi realizada conforme as recomendações da *ATS/ERS*¹³⁰, utilizando o equipamento *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha), realizada no primeiro dia de testes ou até um mês antes, visto que é um exame de rotina realizado pelo serviço. As variáveis coletadas foram: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF), a relação VEF₁/CVF e o FEF_{25-75%} (fluxo expiratório forçado de 25% a 75%). Os valores foram expressos em porcentagem do previsto para sexo, idade e altura¹³¹.

6.16 Questionário de Qualidade de Vida (CFQ)

Foi utilizado o questionário de qualidade de vida específico para pacientes com FC, validado para o Brasil¹³². Este instrumento permite avaliar o impacto da doença quanto ao aspecto físico, emocional e social do tratamento do doente e seus familiares. O questionário apresenta quatro versões: para a população de 6 a 11 anos, 12 a 13 anos,

menores de 14 anos e maiores de 14 anos, além de uma versão destinada aos pais das crianças menores de 13 anos. Por meio desses instrumentos foram avaliados os seguintes domínios: físico, imagem corporal, digestivo, respiratório, emocional, social, nutrição, tratamento, vitalidade, saúde, papel social e peso. Os escores de cada domínio podem variar de 0 a 100 sendo o resultado de maior a pontuação, associado à melhor qualidade de vida. O estudo de Cohen et al¹³³ (2011), que teve como objetivo avaliar a QV de 75 pacientes de 6 a 24 anos de idade com FC, descreveu escores acima de 50 em cada domínio como sendo considerados com boa qualidade de vida.

6.17 Questionário de Atividade Física (IPAQ)

O nível de atividade física foi avaliado de acordo com *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ- Questionário Internacional de Atividade Física), versão curta, validado e reproduzível na população brasileira em maiores de 12 anos¹³⁴. O instrumento contém oito questões relacionadas à frequência (em dias por semana) e à duração (em minutos por dia), das atividades físicas vigorosas, moderadas e de caminhada. Para o cálculo do tempo despendido em diferentes domínios de atividade física, foi realizado o produto entre a duração (minutos/dia) e a frequência (dias/semana) da atividade relatada pelos pacientes e, a partir desses resultados, o paciente foi classificado quanto ao seu nível de atividade física: muito ativo, ativo, irregularmente ativo ou sedentário¹³⁴.

6.18 Avaliação Antropométrica e Nutricional

Para avaliação antropométrica foram utilizadas as medidas de peso e estatura. A pesagem foi realizada em balança eletrônica da marca Filizola, com carga máxima de 150 kg. Os pacientes foram pesados com o mínimo de roupa possível, descalços e posicionados em pé. Para aferição da estatura foi utilizado um antropômetro da marca Sanny®, fixo na parede lisa e sem rodapé, com haste móvel, graduado em centímetros e menor divisão em milímetros. A estatura foi medida posicionando o paciente no centro do equipamento, com a cabeça livre de adereços, em pé, ereto, com calcanhares unidos, braços estendidos ao longo do corpo, cabeça em plano de Frankfurt, estando os calcanhares, ombros e glúteos em contato com o antropômetro¹³⁵.

O estado nutricional dos pacientes foi avaliado de acordo com o programa WHO AnthroPlus, da Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁷, através dos dados de escore Z

do índice de massa corporal para idade (IMC/I). A classificação do estado nutricional foi definida segundo os pontos de corte definidos pela OMS¹³⁶.

6.19 Escore Clínico de Estabilidade

O escore de estabilidade clínica utilizado foi o “*Cystic Fibrosis Clinical Score-CFCS*”¹²². Este sistema de avaliação clínica considera cinco critérios subjetivos (tosse, escarro, apetite, dispneia e energia) e cinco critérios objetivo (temperatura, peso, frequência respiratória, diminuição dos sons pulmonares e crepitanes), sendo cada um dos itens pontuado em uma escala de 1 a 5 pontos (quanto pior desempenho, maior a pontuação), sendo que um escore final de dez pontos representaria o paciente em ótima condição clínica. A utilização deste escore clínico de referência para avaliação da estabilidade clínica entre o primeiro e o segundo dia de coletas, uma vez que ele sugere como sinal de exacerbação pulmonar uma mudança de 10 a 15 pontos no escore final¹²².

6.20 Escore Clínico de Gravidade

O escore de avaliação clínica de gravidade utilizado foi o Escore Shwachman-Kulczycki¹³⁷. Este sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), sendo cada uma delas pontuadas em uma escala de 5 a 25 pontos. Pode ser utilizada a seguinte classificação, conforme as pontuações obtidas: escore < 40, grave; de 41-55, moderado; de 56-70, médio; de 71-85, bom; e de 86-100, excelente¹³⁸.

6.21 Logística do estudo

Durante as consultas de rotina, juntamente com o médico responsável, foi realizada uma revisão dos dados e análise dos pacientes conforme critérios de inclusão e exclusão. Os participantes potencialmente elegíveis foram convidados a participar da pesquisa e, caso aceitassem, foram convidados a assinar o Termo de Assentimento, por se tratar de menores de idade, e os pais, convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As avaliações foram realizadas em dois dias de consultas de rotina (dia 1 e dia 2), em no máximo seis meses entre os dois momentos, conforme organização de agendamentos do serviço, devido à incompatibilidade de tempo da realização das consultas de rotina e realização dos testes em um único dia. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador (APSK), nos dois momentos de coleta.

Assim, no dia 1 o pesquisador preencheu uma ficha de avaliação com dados pessoais, nutricionais, antropométricos e demográficos, além dos dados coletados da espirometria mais recente. Em seguida foram realizados os testes de TGlittre-P e *Shuttle Walk Test Modificado*. No dia 2 de avaliação foi repetido o TGlittre-P e realizada a avaliação da espessura muscular com Ecografia, da força muscular com Dinamômetro Isocinético e aplicados os questionários de Qualidade de Vida (CFQ) e Questionário de Nível de Atividade Física (IPAQ). Nos dois dias de avaliação foram aplicados o Escore de Fuchs¹²⁰, o “*Cystic Fibrosis Clinical Score- CFCS*”¹²² e o Escore de Shwachman-Kulczycki¹³⁷ (Figura 6).

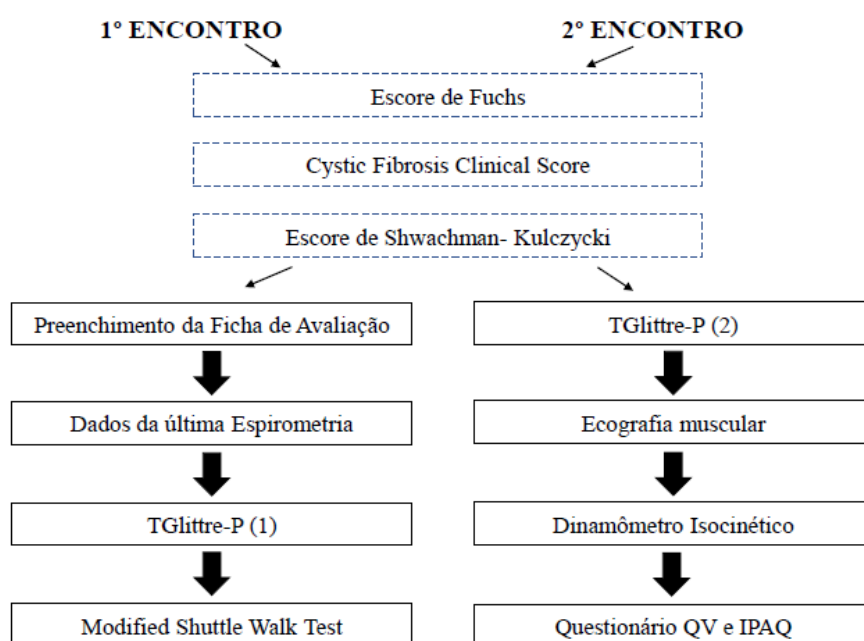


Figura 6: Fluxograma de avaliações dos pacientes com Fibrose Cística.

7 MÉTODO ESTATÍSTICO

7.1 Análise Estatística:

Os resultados das variáveis qualitativas foram apresentados através de frequência absoluta e relativa, e as variáveis quantitativas através de média e desvio-padrão. A normalidade foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk e inspeção de histogramas. A diferença entre os testes CFCS, espessura muscular, força muscular, SWTM e TGlittre-P foram avaliados pelo teste *t-student* para dados pareados. Foi utilizado algoritmo *expected maximization* (EM) para imputar o resultado do pico de torque extensor de um participante. As correlações da espessura e força muscular com as variáveis foram verificadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. As correlações com a qualidade de vida foram realizadas nas sub-amostras de crianças com 6-13 anos e 14-17 anos. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no software estatístico SPSS (IBM SPSS *Statistics for Windows*, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

7.2 Cálculo amostral:

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) *versão 11.65* e baseado nos estudos de De Meer et al (1999) e Moser et al (2000). Considerando um nível de significância de 5%, poder de 90% e um coeficiente de correlação mínimo de 0,6 entre a espessura e força muscular com a capacidade de exercício, obteve-se uma amostra mínima de 25 pacientes.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que crianças e adolescentes com FC apresentam correlação entre espessura e força muscular com a capacidade de exercício. Além disso, as variáveis musculares também foram associadas com alguns domínios da função pulmonar e da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Ratjen, F, Doring, G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681–689. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12567-6).
2. Simmonds NJ. Cystic fibrosis in the 21st century. *Respir Med*. 2010;24: 85-96.
3. Zanni RL, Sembrano EU, Du DT, Marra B, Bantang R. The impact of re-education of airway clearance techniques (REACT) on adherence and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *BMJ Qual Saf*. 2014; 1:i50-i55. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002352>.
4. Marks J, Pasterkamp H, Tal A, Leahy F. Relationship between respiratory muscle strength, nutritional status, and lung volume in cystic fibrosis and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133(3): 414-417. doi: 10.1164/arrd.1986.133.3.414
5. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MI, Magalhães PK, et al. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24(4):S475-S484. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008001600002>
6. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [Internet]. c2021 [cited 2021 Mar 1]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Relatório Anual de 2018. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf
7. Cystic Fibrosis Foundation (CFF) [Internet]. Bethesda: CFF; c2021 [cited 2021 Mar 1]. Patient Registry. Annual Data Report 2019. Available from: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-RegistryAnnual-Data-Report.pdf>
8. Barker M, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit H. Exercise testing and training in German CF centers. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(4):351-355. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10430>
9. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*. 2011;38(6):1336-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00192510>
10. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):989-994. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200303-398OC>
11. Troosters T, Langer D, Vrijnsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009;33(1):99- 106. doi: 10.1183/09031936.00091607.
12. De Meer K, Gulmans VAM, Laag JVD. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):748–754. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9802112>

13. Souza RP, Donadio MVF, Heinzmann-Filho JP, Baptista RR, Pinto LA, Epifanio M, et al. Uso da ultrassonografia para avaliar a espessura muscular e a gordura subcutânea em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(4):457-465. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;4;00015>.
14. Sahlberg ME, Svantesson U, Thomas EM, Strandvik B. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2005;127(5):1587-1592. doi: 10.1378/chest.127.5.1587.
15. Wieboldt J, Atallah L, Kelly JL, Shrikrishna D, Gyi KM, Lo B, et al. Effect of acute exacerbations on skeletal muscle strength and physical activity in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):209-215. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.12.001>.
16. Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil.* 2015;45-46:147-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.020>.
17. Gruet M, Peyré-Tartaruga LA, Mely L, Vallier J-M. The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength. *Respir Care.* 2016;61(12): 1620-1628. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04821>.
18. Strausbaugh SD, Davis PB, Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathology. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):279-288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.011>.
19. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. 2004. Disponível em http://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf. Acessado em 22 de maio de 2021.
20. Pinto ICS, Silva CP, Britto MCA. Perfil nutricional, clínico e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(2): 137-143. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000200006>.
21. Coutinho CAAC, Marson FAL, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Mutações no gene CFTR em um centro de referência para fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):555-561.
22. Bernardi, DM, Ribeiro AF, Mazzola TN, Vilela MMS, Sgarbieri VC. The impact of cystic fibrosis on the immunologic profile of pediatric patients. *J. Pediatr;* 2013;89(1), 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.007>.
23. Clinical and Functional Translation of CFTR [Internet]. Baltimore, Maryland, USA; c2022 [cited 2022 Apr 20]. Available from:<http://cftr2.org>

24. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease: Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19): 1992–2001. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra043184>.
25. Knowles MR, Drumm M. The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a009548. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009548>.
26. Drumm ML, Ziady AG, Davis PB. Genetic variation and clinical heterogeneity in cystic fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:267-82. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-120900>.
27. World Health Organization. WHO Anthro - Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO; 2011.
28. Firmida MC, Lopes AJ. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto UERJ* 2011;10(4):12-22.
29. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>.
30. Vendrusculo FM, Donadio MVF, Pinto LA. Conquistas em relação à sobrevivência de pacientes com fibrose cística no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2021;47(2):e20210140. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210140>.
31. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [Internet]. c2021 [cited 2021 Mar 3]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Relatório Anual de 2019.
32. Haag A, Fatuch, MOC. Fibrose Cística no Brasil: expectativa de vida e seus desafios. *Braz. J. Dev.* 2021; 7(6):60094-60102. <https://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n6-409>.
33. 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(3):545-549. PMID: 13633369.
34. Athanazio RA, Filho LVRFS, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065>.
35. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2020;10:1662. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01662>.
36. Cordeiro NG, Castro MC, Rios JBM. Fibrose cística x asma. *Cadernos de Alergia, Asma e Imunologia.* 1999. 21(1): 8-10.

37. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007; 28(2):331-346. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.002>.
38. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):289-96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.014>.
39. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet.* 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
40. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-367. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060889>.
41. Ribeiro JD, Ribeiro, MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística- do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(2):S171-S186. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000800008>.
42. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):627-632. doi:10.1164/rccm.200909-1421OC.
43. Heinzmann-Filho, 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000006>.
44. Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(3):420-428. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-393OC>.
45. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(2):S1-S11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201301-017ST>.
46. Tridello G, Volpi S, Assael BM, Meneghelli I, Passiu M, Circelli M. Lung function comparison between two decades in cystic fibrosis children: A single centre study. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(12):1237-1243. <https://doi.org/10.1002/ppul.23314>.
47. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012.
48. European Cystic Fibrosis Foundation (ECFS) [Internet]. Denmark: ECFS; c2021 [cited 2021 Mar 15]. Patient Registry Annual Data Report 2018. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-PR_Report_2018_v1.4.pdf.

49. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WDC, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81-88. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104909>.
50. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):50–54. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008102>.
51. Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;28(4):734-739. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00128605>.
52. De Meer K, Jeneson JAL, Gulmans VAM, Laag JVD, Berger A. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1995;50(9):980-983. <https://doi.org/10.1136/thx.50.9.980>.
53. Debigaré R, Côté CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1712–1717. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2104035>.
54. Divangahi M, Balghi H, Danialou G, Comtois AS, Demoule A, Ernest S, et al. Lack of CFTR in Skeletal Muscle Predisposes to Muscle Wasting and Diaphragm Muscle Pump Failure in Cystic Fibrosis Mice. *PLoS Genet*. 2009;5(7):e1000586. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000586>.
55. Selvadurai H, Blimkie C, Cooper P, Asperen PPV. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2004; 89(10):928-933. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.034249>.
56. Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1823-1827. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.2003057>.
57. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): what we know and can do for our patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(2):175-186. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2140CI>.
58. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127(6):2028-2033. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2028>.
59. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest*. 2012;142(3):712-717. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2124>.
60. Holm I, Fredriksen PM, Fosdahl M, Vøllestad N. A normative sample of isotonic and isokinetic muscle strength measurements in children 7 to 12 years of age. *Acta Paediatr*. 2008;97(5):602–607. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00709.x>.

61. Jones MA, Stratton G. Muscle function assessment in children. *Acta Paediatr* 2000;89(7):753-761. <https://doi.org/10.1080/080352500750043567>.
62. Benfica PA, Aguiar LT, Brito SAF, Bernardino LHN, Teixeira-Salmela LF, Faria CDCM. Reference values for muscle strength: a systematic review with a descriptive meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2018;22(5):355-369. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.02.006>.
63. Tsiros MD, Grimshaw PN, Shield AJ, Buckley JD. The Biodex Isokinetic Dynamometer for knee strength assessment in children: Advantages and limitations. *Work.* 2011;39(2):161–167. <https://doi.org/10.3233/WOR-2011-1162>.
64. Jee YS. Usefulness of measuring isokinetic torque and balance ability for exercise rehabilitation. *J Exerc Rehabil.* 2015;11(2):65-66. <https://doi.org/10.12965/jer.150197>.
65. Pereira CAC. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar: Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(3):45–51.
66. Barros CC, Caldas CP, Batista LA. Influência do treinamento da potência muscular sobre a capacidade de execução de tarefas motoras em mulheres idosas. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2013; 16(3): 603-613. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232013000300017>
67. Billat, LV, Koralsztejn, JP, Morton RH. Time in Human Endurance Models: from empirical models of physiological models. *Sports Med.* 1999;27(6):359-379. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927060-00002>.
68. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(1):11-24. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181ebf302>.
69. Wiggin M, Wilkinson K, Habetz S, Chorley J, Watson M. Percentile Values of Isokinetic Peak Torque in Children Six Through Thirteen Years Old. *Pediatr Phys Ther.* 2006;8(1):3-18. <https://doi.org/10.1097/01.pep.0000202097.76939.0e>.
70. Eek MN, Kroksmark AK, Beckung E. Isometric muscle torque in children 5 to 15 years of age: normative data. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(8):1091–1099. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.05.012>.
71. Johnsen MB, Eitzen I, Moksnes H, Risberg MA. Inter- and intrarater reliability of four single-legged hop tests and isokinetic muscle torque measurements in children. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(7):1907–1916. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2771-x>.

72. Elkin SL, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(4):309–314. <https://doi.org/10.142/CS20000020>.
73. Rovedder PME, Borba GC, Anderle M, Flores J, Ziegler B, Barreto SSM, et al. Peripheral muscle strength is associated with lung function and functional capacity in patients with cystic fibrosis. *Physiother Res Int*. 2019;24(3);e1771. <https://doi.org/10.1002/pri.1771>.
74. Hussey J, Gormley J, Leen G, Greally P. Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(3):116–121. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(02\)00074-7](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(02)00074-7).
75. Sekiguchi H. Tools of the trade: Point-of-care ultrasonography as a stethoscope. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(1):68–87. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570353>.
76. Novais RLR, Silveira ALO, Diniz IA, Almeida NA, Café ACC, Neto JSB, et al. Ultrasonografia como método para avaliação da composição corporal: uma revisão sistemática. *Res Soc Dev*. 2022;11(2):1-17. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.26221>.
77. Heckmatt JZ, Dubowitz V, Leeman S. Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. *Lancet*. 1980;1(8183):1389–1390. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92656-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92656-2).
78. Scott DL, Kingsley GH. Use of imaging to assess patients with muscle disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(6):678–683. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000141924.14317.8a>.
79. Heckmatt JZ, Pier N, Dubowitz V. Measurement of Quadriceps Muscle Thickness and Subcutaneous Tissue Thickness in Normal Children by Real-Time Ultrasound Imaging. *J Clin Ultrasound*. 1988;16(3):171–186. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870160305>.
80. Walker FO, Cartwright MS, Wiesler ER, Caress J. Ultrasound of nerve and muscle. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(3):495–507. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.022>.
81. Rodrigues CN, Henrique JR, Vilela DN, Rocha APC, Toledo DO, Ferreira ÁRS, et al. Ultrasonography to assess body composition: Relevance of training. *Nutrition*. 2020;70:110523. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.004>.
82. Lee SJ, Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Relation between wholebody and regional measures of human skeletal muscle. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1215-1221. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.5.1215>.
83. Scholten RR, Pillen S, Verrips A, Zwarts MJ. Quantitative ultrasonography of skeletal muscles in children: normal values. *Muscle Nerve*. 2003;27(6):693–698. <https://doi.org/10.1002/mus.10384>.

84. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr*. 2002;140(2):156-64. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.120269>.
85. Silva AB, Di Lorenzo VAP, Jamami M, Sampaio LMM, Demonte A, Cardello L, et al. Efeitos da suplementação oral da L-carnitina associada ao treinamento físico na tolerância ao exercício de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol*. 2003;29(6):379-385. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000600010>.
86. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 1992;83(4):391-397. <https://doi.org/10.1042/cs0830391>.
87. Klijn PHC, Net JVD, Kimpen JL, Helders PJM, Van der Ent CK. Longitudinal Determinants of Peak Aerobic Performance in Children With Cystic Fibrosis*. *Chest*. 2003;124(6):2215-2219. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2215>.
88. Fielding J, Brantley L, Seigler N, McKie KT, Davison GW, Harris RA. Oxygen Uptake kinetics and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(7):647-654. <https://doi.org/10.1002/ppul.23189>.
89. Almajed A, Lands LC. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(4):195-199. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.01.001>.
90. Brookers DSK, Briody JN, Munns CF, Davies PSW, Hill RJ. Cystic fibrosis-related bone disease in children: Examination of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) data. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):668-677. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.04.005>.
91. Radtke T, Hebestreit H, Gallati S, Schneiderman JE, Braun J, Stevens D, et al. CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):209-216. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201707-570OC>.
92. Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EHJ, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332-351. <https://doi.org/10.1159/000439057>.
93. Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shepherd AI, Bright V, Connett G, et al. Cardiopulmonary exercise testing with supramaximal verification produces a safe and valid assessment of $\dot{V}O_{2max}$ in people with cystic fibrosis: a retrospective analysis. *J Appl Physiol*. 2018;125(4):1277-1283. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00454.2018>.
94. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54(5):437-439. <https://doi.org/10.1136/thx.54.5.437>.
95. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Campos NE, Gheller MF, Almeida IS, Donadio MVF. Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in

- children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(4):386-392. <https://doi.org/10.1002/ppul.24237>.
96. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47(12):1019-1024. <https://doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>.
97. Martins R, Bobbio TG, Mayer AF, Schivinski CI. Reference Equations for the ADL-Glittre Test in Pediatric Subjects. *Respir Care.* 2019 Aug;64(8):937-944. doi: 10.4187/respcare.06619. Epub 2019 Apr 16.
98. Lanza FC, Zagatto EP, Silva JC, Selman JP, Imperatori TB, Zanatta DJ, et al. Reference Equation for the Incremental Shuttle Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2015;167(5):1057-1061. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.068>.
99. Monteiro DP, Britto RR, Carvalho MLV, Montemezzo D, Parreira VF, Pereira DAG. Shuttle walking test como instrumento de avaliação da capacidade funcional: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde.* 2014;7(2):92-97. <https://doi.org/10.15448/1983-652X.2014.2.16580>.
100. Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1390-1413. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1211ST>.
101. Coelho CC, Aquino ES, Almeida DC, Oliveira GC, Pinto RC, Rezende IMO, et al. Análise comparativa e reprodutibilidade do teste de caminhada com carga progressiva (modificado) em crianças normais e em portadoras de fibrose cística. 2007;33(2):168-174. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000200011>.
102. Skumlien S; Hagelund T; Bjørtuft Ø; Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;100(2):316-323. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1457747>.
103. Martins R, Assumpção MS, Bobbio TG, Mayer AF, Schivinski C. The validity and reliability of the ADL-Glittre test for children. *Physiother Theory Pract.* 2019;35(8):773-780. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1457747>.
104. Montemezzo D, Sonza A, Fernandes AA, Alexandre HF, Pereira DAG, Britto RR. Confiabilidade interavaliador e teste re-teste do teste de AVD-Glittre em indivíduos saudáveis. *ASSOBRAFIR Ciência.* 2019.10(1):11-19. <http://dx.doi.org/10.47066/2177-9333.AC.2019.0002>.
105. Gianfrancesco L, Malheiro APG, Matsunaga NY, Oliveira MS, Grotta MB, Morcillo AM, et al. Are there differences in the physical activity level and functional capacity among children and adolescents with and without asthma? *J Pediatr.* 2021;97(3):295-301. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.04.004>.

106. Hena R, Alaparthi GK, Krishnan KS, Anand R, Acharya V, Acharya P. Cardiorespiratory Responses to Glittre ADL Test in Bronchiectasis: A Cross-Sectional Study. *Can Respir J*. 2018;7470387. <https://doi.org/10.1155/2018/7470387>.
107. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
108. Rodrigues JC, Cardieri JA, Bussamra MHC, Ferreira d, Nakaie CMA, de Almeida MB, et al. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002;28(3).
109. Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest*. 1998;113(1):217-226. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.217>.
110. Rosenthal M. Annual assessment spirometry, plethysmography, and gas transfer in cystic fibrosis: do they predict death or transplantation. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):945-952. <https://doi.org/10.1002/ppul.20879>.
111. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2):134-139, 139.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.006>.
112. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(8):535-545. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsg044>.
113. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-2354. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2347>.
114. Tullis DE, Guyatt GH. Quality of life in cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics*. 1995;8(1):23-33. <https://doi.org/10.2165/00019053-199508010-00005>.
115. Clarke AS, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QoL) in pediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;22(2):66. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-66>.
116. Monti F, Lupi F, Gobbi F, Agostini F, Miano A, Gee L, et al. Validation of the Italian version of the Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire (CFQoL), a disease specific measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(2):116-122. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.06.003>.
117. Abbott J, Webb K, Dodd M. Quality of life in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1997;90(31):37-42. <https://doi.org/10.1177/014107689709031s08>.

118. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3):S64-S68. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.09.001>.
119. Farrel PM et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.
120. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
121. Brompton R & Harefield. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis.* Royal Brompton Hospital. 2020;8th ed:1-311.
122. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther.* 1999;21(8):1343-1356. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(99\)80035-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(99)80035-6).
123. Kay WP, Dietz AR, Johnson R, Shoykhet M, Zaidman CM. Reliability of bedside ultrasound of limb and diaphragm muscle thickness in critically-ill children. *Muscle Nerve.* 2019;59(1):88–94. <https://doi.org/10.1002/mus.26327>.
124. SYSTEM 3 PRO APPLICATION/OPERATION MANUAL – BIODEX, 2002.
125. Sule S, Fontaine K. Abnormal body composition, cardiovascular endurance, and muscle strength in pediatric SLE. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0110-8>.
126. Labadessa IG, Borghi-Silva A, de Araujo ASG, Rizzatti FPG, Di Lorenzo VAP. Reliability of Cardiorespiratory and Metabolic Responses During Incremental Shuttle Walk Test in Adult Subjects With Asthma. *Respir Care.* 2019;64(1):55-62. <https://doi.org/10.4187/respcare.06112>.
127. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-156. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8).
128. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-381. PMID: 7154893.
129. Almeida AC, Wamosy RMG, Neto NL, Mucha FC, Schivinski CIS. Pediatric Glittre ADL-test in cystic fibrosis: Physiological parameters and respiratory Mechanics. *Physiother Theory Pract.* 2021;37(1):81-88. <https://doi.org/10.1080/09593985.2019.1616341>.

130. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates R, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
131. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
132. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr*. 2006;82(2):151-156. <https://doi.org/10.2223/JPED.1463>.
133. Cohen MA, Ribeiro MÂGO, Ribeiro AF, Ribeiro D, Morcillo AM. Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):184-192. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000200008>
134. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2001;6(2):5–18. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>.
135. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: manual de Orientação. Rio de Janeiro: SBP; 2009.
136. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep;85(9):660-7. <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>.
137. 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. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>.
138. Santos CI, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. *J Bras Pneumol*. 2004;30(3):286-298. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000300016>.

ANEXOS**ANEXO A- Artigo Científico****MUSCLE STRENGTH AND THICKNESS ASSOCIATED WITH EXERCISE
CAPACITY IN CYSTIC FIBROSIS PEDIATRIC PATIENTS****Muscle and exercise assessment in cystic fibrosis**

(To be submitted to the Journal of Cystic Fibrosis– Qualis: A2, Fator de Impacto: 5.482)

Ana Paula da Silva Kasten¹, Issis Scottá², Gilberto Bueno Fischer³, Janice Luisa Lukrafka
Tartari⁴.

¹ Federal University of Health Sciences of Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-6494>

² Federal University of Health Sciences of Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0969-956X>

³ Federal University of Health Sciences of Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1377-1889>

⁴ Federal University of Health Sciences of Porto Alegre Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9218-9204>

CORRESPONDING AUTHOR:

Ana Paula da Silva Kasten. anapaulakasten@hotmail.com. Rua Sarmento Leite, 245 -
Centro Histórico, Porto Alegre - RS, Brasil - 90050-170.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a genetic condition, chronic and multisystemic. The progressive decrease in lung function and exercise capacity is its main clinical manifestation among many others. In addition, malnutrition and metabolic changes can lead to reduced muscle mass and performance, causing physical deconditioning and impacting the quality of life.

Objective: To verify the association of quadriceps muscle thickness and strength with exercise capacity, pulmonary function and quality of life (QoL) in children and adolescents with CF.

Methods: Children and adolescents samples with CF. The instruments used were: ultrasound to assess muscle thickness; isokinetic dynamometer to evaluate muscle strength; Modified Shuttle Walk Test and the TGlittre-P to assess exercise capacity, spirometry to assess lung function, and CFQ to evaluate quality of life.

Results: Twenty-six patients with a mean age of 10.8 ± 3.4 years participated. Muscle thickness correlated with muscle strength, and both correlated with SWTM and with pulmonary function. The TGlittre-P showed a significant negative correlation with muscle thickness and muscle strength. In the quality of life questionnaire, some domains also correlated with muscle variables.

Conclusion: Children and adolescents with CF show a correlation between muscle thickness and strength with exercise capacity, lung function, and quality of life.

Keywords: Cystic Fibrosis, Dynamometer, Ultrasonography, Exercise capacity, Quality of Life.

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic condition characterized by the abnormal flow of ions across the epithelial membrane due to a defect in the *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* [1]. It is a multisystemic disease² that affects respiratory, gastrointestinal, and musculoskeletal systems [1,2,4].

Children and adolescents with chronic lung disease can show some limitations of recreational activities performance, also in sports practice due to reduced exercise capacity [2,3,4]. This limitation can be influenced by many factors, such as nutritional status, muscle mass, pulmonary function, peripheral muscle strength (PMS), and muscle resistance [3,4,5,6]. With physical exercise, some symptoms may come up, for example, fatigue, dyspnea, and ventilatory limitation [1,2,3,4]. In addition, reduced ventilatory capacity causes adaptive changes in the skeletal muscle system, reducing aerobic capacity [3,4].

In adults with CF, it is well-known, that peripheral muscle weakness is prevalent [3]. In children, some studies assume there may be a reduction in muscle strength [2,5,6], but it is not known whether there is an impact on exercise performance. Muscle thickness (MT) in this population is also still being determined, since few studies have evaluated muscle mass in this population, finding no significant differences [6,7].

Considering that the assessment of muscle variables associated with exercise capacity in pediatric patients with CF is little explored, the objective of this study was to evaluate and correlate muscle thickness and strength with tests of exercise capacity, pulmonary function and quality of life (QoL) in children and adolescents with CF.

2. Methods

2.1 Subjects and data collection

This is a cross-sectional study of patients aged 6 to 18 years with CF, recruited consecutively according to their attendance at outpatient appointments. The study included patients with CF according to *Cystic Fibrosis Foundation* [8]. Patients with clinical and hemodynamic stability for at least 30 days of hospitalization absence or treatment modification and scored according to the “*Fuchs Criterion*” [9] were eligible. Patients with musculoskeletal, neurological, auditory and visual changes, motor

impairment, heart disease, and cognitive incapacity to answer the questionnaires were excluded.

The study was executed in two distinct periods, following the patient's routine, with a break between 2 and 6 months. The patients were evaluated through a standard form with private and clinical information. Hence, the following instruments were used: Ultrasonography for evaluation of MS; Isokinetic dynamometer to evaluate the FMP; Modified Shuttle Walk Test (MSWT) and TGlittre-P to assess exercise capacity; Spirometry to evaluate lung function and “Cystic Fibrosis Questionnaire” [10] (CFQ) to evaluate quality of life. In addition, the “*Fuchs Criteria*” [9] were applied to assess pulmonary exacerbation, the “*Cystic Fibrosis Clinical Score-CFCS*” [11] to assess disease stability, and the “*Shwachman-Kulczycki Score*” [12] to evaluate its severity. All assessments were performed by the same researcher (APSK) after previous training.

For ultrasound usage, a pilot study was carried out with ten patients with chronic lung disease. An experienced sonographer trained the researcher (APSK) in capturing and interpreting the images.

2.2 Muscle thickness

To rate MT, ultrasound was performed using a portable Vivid *i* device (GE Medical Systems)[®]. The quadriceps musculature was evaluated in the dominant leg with the patient positioned in dorsal decubitus, legs extended, and muscles relaxed. A linear transducer with a frequency of 8MHz was used, with image capture in B-mode. The anatomical reference was the midpoint between the anterosuperior iliac spine and the center of the patella [13]. The transducer was positioned perpendicular to the demarcated musculature, using minimal pressure and contact gel. The measurement was defined between the inferior margin of the subcutaneous tissue and the superior margin of the femoral bone [13]. For each patient, three images were taken, the measurement was performed and the mean value was defined. Reference equation was used in children aged 11 weeks to 16 years [13].

2.3 Peripheral muscle strength

To the muscle strength of the knee extensor muscles evaluation, an isokinetic dynamometer (Biodex[™] Multi-Joint System 4 Pro- Biodex Medical System, USA)[®] was

used in the dominant limbs and the variables were generated by the equipment *software*. Patients were seated with hip and knee at 90° of flexion and stabilized with straps. The rotational axis of the lever arm was aligned with the lateral femoral condyle, and the point of resistance was fixed above the medial malleolus [14].

The participants performed a pre-warm-up with active knee extension movements (1 series of 10 repetitions at 90°/s angular velocity), a 1-minute rest interval. Then the concentric protocol was performed at 60°/s angular velocity with 1 set of 5 repetitions [14]. When performing the assessment, maximum strength was requested with visual and auditory feedback [14]. The study by Wiggin et al. [15], from 6 to 13 years of age, was used for normality.

2.4 Exercise capacity

The SWTm was performed in a 10-meter aisle. An audio signal is part of the test, representing level change and speed increase [16]. The test has 15 levels, and the patient had to walk from one cone to the other, according to the sound signals, until the end or in the presence of limiting symptoms, as recommended by ATS/ERS [17]. The test was performed only once because, in a previous study, no “learning effect” was found. The interruption criteria were the inability to maintain the rhythm two consecutive times [18], a heart rate greater than 85% of the predicted maximum or a drop in saturation [16]. The distance covered in the test was compared with the reference equation for 6 to 18 years old [19].

A TGlittre-P was used assess activities of daily living (ADLs). The test consisted of completing a circuit while the patient carried a bag with some floatable weight [20]. The following tasks were done: from the sitting position, the patient got up with the backpack on his back and walked a distance of 10 meters, going up and down two steps until he reached a shelf. On the shelf, the patient moved the objects to the lower shelf and to the floor, then carried out the reverse order, going through the stairs and sitting in the chair. The time to complete five rounds was checked [20]. The “before” and “after” were verified: Heart Rate (HR), Respiratory Rate (RR) and BORG dyspnea, and fatigue scale (21). The second test was performed 3 to 4 months after the first, with the shortest time being used. The execution was compared with the younger from 6 to 14 years old [20].

2.5 Lung function

Spirometry was performed according to the *ATS/ERS* [22]. We evaluated: forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC , and forced expiratory flow from 25% to 75% ($FEF_{25-75\%}$). Values were expressed in liters and percentage of predicted for sex, age, and height [22].

2.6 Quality of life

A specific quality-of-life questionnaire for CF patients was used (CFQ). The questionnaire has four versions: 6 to 11 years old, 12 to 13 years old, over 14 years old, and for parents under 13 years old. In addition, the physical, body image, digestive, respiratory, emotional, social, nutrition, treatment, vitality, health, social, and weight domains were evaluated. The scores for each range from 0 to 100, and above 50 are considered “good QoL” [23].

2.7 Physical activity level

The physical activity level was rated according to the *Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), valid and reproducible in individuals above 12 years old [24]. Eight questions are related to the frequency and duration of vigorous, moderate, and walking physical activities. To calculate the time spent in different areas of physical activity, the product between the duration and the frequency of the activity reported was performed. Patients were classified as: very active, active, irregularly active, or sedentary [24].

2.8 Statistical Analysis

In the pilot study, the RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3 program was used to evaluate the evaluators' images. For the inter-examiner analysis, the mean of the three measurements performed by each examiner was calculated, analyzing the differences obtained through the study of agreement using the intraclass correlation coefficient (ICC). Therefore, the inter-examiner reliability of the quadriceps muscle thickness measures was excellent (ICC 0.998).

Qualitative variables were presented through absolute and relative frequency; quantitative variables through mean and standard deviation. Normality was verified by the Shapiro-Wilk Test and inspection of histograms. The t-student test for paired data

assessed the difference between CFCS, MT, PMS, MSWT and TGlittre-P. The expected maximization (EM) algorithm was used to impute the PMS of a participant. Pearson's correlation coefficient verified the correlations of MT and PMS with the other variables. Correlations with QoL were performed in the 6-13 years old and 14-17 years old subsamples. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$) and analyzed using SPSS software, version 25.0.

The calculation of the sample size was performed using the WinPEPI program (Programs for Epidemiologists for Windows) version 11.65 and based on the studies by De Meer et al. (1999)² and Moser et al. (2000)⁶. Considering a significance level of 5%, power of 90%, and a minimum correlation coefficient of 0.6 between muscle thickness and strength with exercise capacity, a minimum sample of 25 patients was obtained.

3. Results

3.1 Characteristics of the subjects

The demographic and clinical characteristics of the 26 participants are described in Table 1. The subjects had a mean age of $10,8 \pm 3,4$ years; most were female and eutrophic. Most had the F508del CFTR mutation (83,6%) and had an excellent score z (BMI/A). In the analysis of pulmonary function, the patients had normal to mild ventilatory disturbance. Regarding physical activity, ten patients were analyzed according to age compatible with the instrument, 60% were classified as very active/active and 40% as irregularly active. The expected maximization (EM) algorithm was used to impute the PMS of a participant. In addition, data from 1 patient were imputed for the muscle strength test, since it was impossible to perform it on the day of the other tests scheduled for personal reasons and later, it would exceed the previously planned time. The CFCS score showed no significant difference between the assessment days ($p=0,928$).

Table 1. Clinical characteristics of 26 children with cystic fibrosis

	CF (n=26)
Female, n (%)	14 (53,8)
Age (years), mean (SD)	10,8 \pm 3,4
Score z (BMI/A), mean (SD)	56,50 \pm 31,59
Mutation	

F508del Homozygous	15 (57,7)
F508del Heterozygous	7 (25,9)
Others	4 (16,4)
Shwachman-Kulczyki score, mean (SD)	81,3 ± 14,8
Pulmonary Function, mean (SD)	
FEV ₁ %predicted	80,1 ± 25,7
FVC %predicted	90,1 ± 21,1
FEV ₁ /FVC %predicted	86,7 ± 12,6
FEF ₂₅₋₇₅ , %predicted	55,5 ± 31,6

Legend: BMI/A, body mass index/age; FVC %predicted, %predicted forced vital capacity; FEV₁ %predicted, %predicted forced expiratory volume in one second; FEV₁/FVC %predicted, %predicted tiffeneau index; FEF₂₅₋₇₅, %predicted, %predicted forced expiratory flow from 25% to 75%.

3.2 Analysis and description of the variables

The MT was 2.8 ± 0.5 cm in the general sample. Of these, 23 were included in the reference equation and kept the same average; that is, there is a significant reduction about the predicted value ($p=0.007$). The KEPT (knee extensor peak torque) was $67,8 \pm 35,2$ Nm in the general sample, showing a reduction in the rate value for the 20 subjects included in the reference equation¹³, corresponding to 94,3% of the predicted, but not significant ($p=0,095$) (Table 2).

In SWTm, participants showed significantly lower than predicted distance covered ($p<0,001$). In the TGlitre-P, the participants had an average time of 3,4min, with no difference in relation to the 22 patients included in the reference equation [20], corresponding to 86,3% of the predicted, with this reduction being significant ($p<0,001$) (Table2).

Table 2. Description of muscle thickness, quadriceps muscle strength, Shuttle Walk Test Modified and TGlitre-P analysis in children and adolescents with CF

	Participants	<i>p</i>
MT (cm)	$2,8 \pm 0,5$	
MT (cm) ^a	$2,8 \pm 0,4^a$	0,007
MT (pred cm) ^a	$3,2 \pm 0,8^a$	
MT (%pred) ^a	$90,7 \pm 18,9^a$	

KEPT (Nm)*	67,8 ± 35,2	
KEPT (Nm) ^{*b}	54,0 ± 13,2 ^b	0,095
KEPT (pred Nm) ^{*b}	61,8 ± 22,9 ^b	
KEPT (%pred) ^{*b}	94,3 ± 30,3 ^b	
MSWT (m)	638,8 ± 238,2	<0,001
MSWT (pred dist, m)	976,5 ± 187,8	
MSWT(%pred)	68,4 ± 23,7	
TGlittre-P (min)	3,4 ± 0,6	
TGlittre-P (min)^c	3,3 ± 0,5 ^c	<0,001
TGlittre-P (pred, min)^c	2,8 ± 0,2 ^c	
TGlittre-P (% pred)^c	86,3 ± 12,8 ^c	

Data are presented with mean ± standard deviation

Legend: MT, muscle thickness; KEPT, Knee extensor peak torque; MSWT, Modified Shuttle Walk Test; cm, centimeters; %pred, % of predicted; Pred dist, predicted distance; Pred min, predicted minutes; *, imputed data from 1 subject; a, n=23; b, n=20; c, n=22; Nm, Newton meters; %, percentage; L, liters; m, meters; predict, predicted; min, minutes.

In the age group from 6 to 13 years old (n=20), the most compromised areas in QoL were “social” (59,0 ± 17,1) and “physical” (64,2 ± 20,5), with all fields with scores meaning “good QoL”. In the age group above 14 years (n=6), the most compromised areas were “health” (38,9 ± 9,3) and “treatment” (40,7 ± 25,0); however, the scores were lower in relation to children. In addition, “vitality”, “emotional”, “treatment” and “health” indicated “poor QoL”.

3.2 Correlations of muscle thickness and quadriceps strength with exercise capacity tests, lung function and quality of life

The correlations between MT and PMS with the other analyzed variables are described in Table 3.

Table 3. Correlations between muscle thickness and strength of knee extensors with clinical variables in children and adolescents with CF

	MT (cm)		KEPT (Nm)*	
	r	p	r	p
Age (years)	0,400	0,043	0,672	<0,001
Percentil (BMI/A)	0,164	0,425	0,138	0,501
MT (cm)	-	-	0,572	0,002
MSWT (m)	0,633	0,001	0,543	0,004
TGlittre-P (min)	-0,418	0,034	-0,400	0,043
FVC (L)	0,409	0,038	0,816	<0,001
FEV ₁ (L)	0,449	0,022	0,710	<0,001
FEV ₁ /FVC (L)	0,185	0,365	-0,161	0,431
FEF _{25-75%} (L)	0,381	0,055	0,410	0,037

Pearson correlation (r and p-value).

Legend: BMI, Body Mass Index; BMI/A, body mass index/age; MT, muscle thickness; KEPT, Knee extensor peak torque; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FEV₁/FVC, Tiffeneau index; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow from 25% to 75%; MSWT, Modified Shuttle Walk Test; cm, centimeters; %pred, % of predicted; *, imputed data from 1 subject (n=25); Nm, Newton meters; %, percentage; L, liters; m, meters; predict, predicted; min, minutes.

The mean distance covered on the MSWT also showed a moderately significant correlation with muscle thickness (r=0,633; p=0,001) (Figure 1) and strength (r=0,543; p=0,004) (Figure 2), demonstrating that those patients who walked shorter distances on the MSWT had lower values for muscle mass and function.

The lower the MT, the lower the peak values of knee extensor torque (r=0,572; p=0,002). MT had moderate significant correlations with FEV₁ (r=0,449; p=0,022) and FVC (r=0,409; p=0,038) and muscle strength had strong correlations with FEV₁ (r=0,710; p<0,001), FVC (r=0,816; p<0,001) and FEF_{25-75%} (r=0,410; p=0,037).

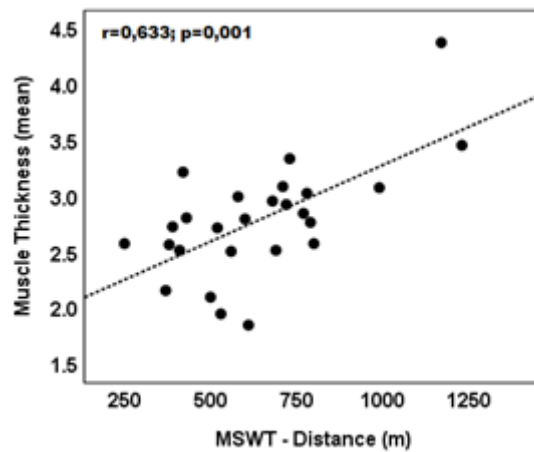


Figure 1. Correlations of the distance covered in the Modified Shuttle Walk Test (m) with Muscle Thickness (mean) in CF patients.

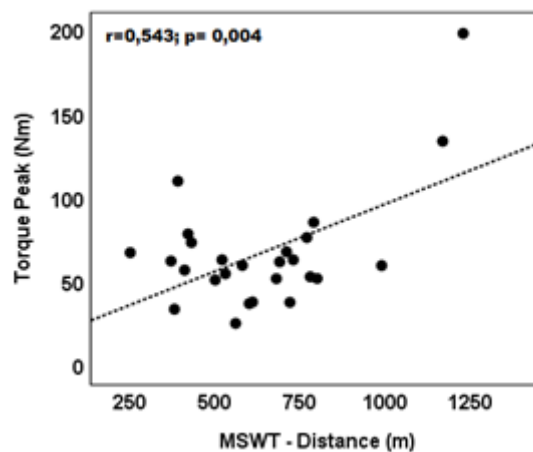


Figure 2. Correlations of the distance covered in the Modified Shuttle Walk Test (m) with Torque Peak (Nm) in CF patients.

In relation to ADLs, the results showed that even in submaximal exercises, muscle changes are already present, as MT and PMS showed a significant inverse association with TGIITRE-P. In the analysis of QoL in children, despite the mean scores being higher about adolescents, there was a correlation between the “physical” domain and MT ($r=0,589$; $p=0,006$). In adolescents, strong associations between PMS and the “respiratory” ($r=0,838$; $p=0,037$) domain, indirect with the “treatment” domain ($r= -0,871$; $p=0,024$), and significant between the “physical” domain and MT ($r=0,912$; $p=0,011$).

4. Discussion

This study aimed to evaluate muscle thickness and strength in children and adolescents with CF and the possible correlations with exercise capacity tests, pulmonary function, and quality of life (QoL). Although the reduction in muscle thickness and strength were not significant, they were associated with reduced exercise capacity, lung function, and QoL.

The physiological consequences observed in patients with CF are similar to the effects of physical deconditioning, such as impaired cardiovascular function, reduced muscle mass, and impaired strength [25,26,27]. Measurements of muscle size and strength potential can provide valuable quantitative measures of muscle properties [26-28]. These assessments are well documented in the adult population, showing a reduction in PMS [3,25-27] and MT [26], suggesting that these changes may appear early [26]. Some evidence reports this assumption, finding a significant reduction in PMS in children and adolescents with CF [2,5,27]. Although the present study demonstrates that there is a reduction in FMP and ME, the lack of significance is similar to other studies [6,7]. The diversity in the instruments used and the different levels of cardiopulmonary demand limit the comparison of our findings but make them highly relevant due to the use of validated and reproducible tools. In adults, studies suggest an association between muscle strength and functional performance [25] or only mention reduced performance without associations [27]. In pediatrics, only the De Meer et al. [2] study showed that muscle weakness was associated with poor growth on an exercise test.

The leading causes of exercise intolerance are reduced ventilatory capacity and reserve, loss of peripheral skeletal muscle mass, and impaired cardiovascular function [2,3,5,7]. High levels of physical activity are associated with less decline in lung function, greater participation in ADLs, and better survival in these patients [27,29]. Although our study presented a significant reduction in the distance covered in MSWT, similar to other studies [28,29], some showed higher averages [16], but in the presence of normality, the reduction remains significant [16,28].

Each individual's response to an exercise assessment provides information related to the cardiorespiratory, metabolic and muscular systems [17] and also identifies factors that may be involved in the ability to perform ADLs [27]. The 6-minute walk test was widely used [25]. However, the TGlitre was more robust, assessing the individual in their

entirety in performing routine tasks [20,29]. The study by Almeida et al. [29] did not find a significant increase in test execution time, contrary to our findings. Arikan et al. [27] showed longer testing time, however, the use of the original version committed the interpretation. The progress in ADLs can be helpful for assessing routine limitations, although, the test's sensitivity in stable patients still needs investigation.

Cohen et al. [23] presented “good QoL”, with evidence of worse performance among patients older than 14 years, similar to our findings. In addition, adolescents and adults reported greater dissatisfaction with the treatment; perhaps they are less optimistic and more depressed in coping with the disease [30], since self-perception of health may be related to age and the progressive impairment of the respiratory system [30].

In pulmonary function, FEV₁ may be associated with PMS in children and adolescents with CF [2,5,27], reinforcing the studies that small reductions in FEV₁ and FVC were related to changes in peripheral muscles, in addition to a reduction in FEF_{25-75%} may indicate impairment in MT, even though, more studies are required.

Among the factors contributing to skeletal muscle changes are chronic systemic inflammation, oxidative stress, hypoxia, malnutrition, electrolyte disturbance and inactivity [4]. Moreover, some studies also demonstrate that the presence of CFTR protein in skeletal muscle fibers can generate high amounts of calcium and inflammation in muscles, which may be a possible mechanism responsible for muscle changes [4], limiting the ability to perform the exercise and nutritional status [2,16,27]. However, it is not known which mechanism is more related to the loss of muscle mass and strength in these patients. The possible explanation for our findings of reductions in muscle variables, although not significant, is because the sample presented mild respiratory disorder without clinical severity and standard nutritional classification. Thus, it is assumed that other factors that were not evaluated could have influenced restricting generalizations. Despite this, these reductions were able to be associated with reductions in significant changes in exercise capacity, lung function, and QoL.

Our study has some limitations, such as the absence of a control group due to the restrictions imposed by the COVID-19 Pandemic. Despite this, we used reference equations from the healthy population. The evaluations in two moments were necessary due to the routine of consultations and equipment availability, making the evaluations on the same day unfeasible. To minimize possible biases, we applied the “Fuchs criteria” to

rule out pulmonary exacerbation and the CFCS to ensure clinical stability. It is known that the use of US is examiner-dependent, although prior training was carried out, and an evaluation protocol was followed. In addition, our study presented a sample with mild lung disease, which may have minimized the effect size, whereas a larger sample with moderate to severe lung function impairment could better elucidate the findings. Despite these limitations, our study is critical and original since there is no updated description on the subject with robust and reliable instruments, demonstrating its great clinical importance for routine evaluations and follow-ups about the condition and capacity of the patient. Physical condition of these patients, either in the natural progression of the disease or in the face of new gene replacement therapies.

5. Conclusion

Children and adolescents with CF showed correlations between peripheral muscle thickness and strength with exercise capacity, pulmonary function and QoL. The present study demonstrates the importance of the assessment and global functional follow-up of these patients, presenting relationships that still need to be explored in the literature.

REFERENCES

- [1] Ratjen, F, Doring, G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681–689. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12567-6).
- [2] De Meer K, Gulmans VAM, Laag JVD. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):748 – 754. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9802112>.
- [3] Troosters T, Langer D, Vrijisen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009;33(1):99- 106. doi: 10.1183/09031936.00091607.
- [4] Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [Internet]. c2021 [cited 2021 Mar 3]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Relatório Anual de 2019.
- [5] Hussey J, Gormley J, Leen G, Grealley P. Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(3):116–121. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(02\)00074-7](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(02)00074-7).
- [6] Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1823-1827. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.2003057>.

- [7] Souza RP, Donadio MVF, Heinzmann-Filho JP, Baptista RR, Pinto LA, Epifanio M, et al. Uso da ultrassonografia para avaliar a espessura muscular e a gordura subcutânea em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(4):457-465. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;4;00015>.
- [8] Farrel PM et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.
- [9] Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
- [10] Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr.* 2006;82(2):151-156. <https://doi.org/10.2223/JPED.1463>.
- [11] Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther.* 1999;21(8):1343-1356. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(99\)80035-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(99)80035-6).
- [12] 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. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>.
- [13] Scholten RR, Pillen S, Verrips A, Zwarts MJ. Quantitative ultrasonography of skeletal muscles in children: normal values. *Muscle Nerve.* 2003;27(6):693-698. <https://doi.org/10.1002/mus.10384>.
- [14] Sule S, Fontaine K. Abnormal body composition, cardiovascular endurance, and muscle strength in pediatric SLE. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0110-8>.
- [15] Wiggin M, Wilkinson K, Habetz S, Chorley J, Watson M. Percentile Values of Isokinetic Peak Torque in Children Six Through Thirteen Years Old. *Pediatr Phys Ther.* 2006;8(1):3-18. <https://doi.org/10.1097/01.pep.0000202097.76939.0e>.
- [16] Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Campos NE, Gheller MF, Almeida IS, Donadio MVF. Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(4):386-392. <https://doi.org/10.1002/ppul.24237>.
- [17] Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1390-1413. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1211ST>.
- [18] Labadessa IG, Borghi-Silva A, de Araujo ASG, Rizzatti FPG, Di Lorenzo VAP. Reliability of Cardiorespiratory and Metabolic Responses During Incremental Shuttle

Walk Test in Adult Subjects With Asthma. *Respir Care*. 2019;64(1):55-62. <https://doi.org/10.4187/respcare.06112>.

[19] Lanza FC, Zagatto EP, Silva JC, Selman JP, Imperatori TB, Zanatta DJ, et al. Reference Equation for the Incremental Shuttle Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2015;167(5):1057-1061. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.068>.

[20] Martins R, Bobbio TG, Mayer AF, Schivinski CI. Reference Equations for the ADL-Glittre Test in Pediatric Subjects. *Respir Care*. 2019 Aug;64(8):937-944. doi: 10.4187/respcare.06619. Epub 2019 Apr 16.

[21] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. PMID: 7154893.

[22] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.

[23] Cohen MA, Ribeiro MÂGO, Ribeiro AF, Ribeiro D, Morcillo AM. Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):184-192. doi:10.1590/S1806-37132011000200008.

[24] Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2001;6(2):5-18. <https://doi.org/10.12820/rbafs>.

[25] Rovedder PME, Borba GC, Anderle M, Flores J, Ziegler B, Barreto SSM, et al. Peripheral muscle strength is associated with lung function and functional capacity in patients with cystic fibrosis. *Physiother Res Int*. 2019;24(3):e1771. <https://doi.org/10.1002/pri.1771>.

[26] Wu K, Mendes PL, Sykes J, Stephenson AL, Mathur S. Limb muscle size and contractile function in adults with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2021.;20(5):e53-e62. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.02.010>.

[27] Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil*. 2015;45-46:147-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.020>.

[28] Leite LR, Queiroz KCV, Coelho CC, Vergara AA, Donadio MVF, Aquino ES. Desempenho funcional no teste Modificado de shuttle em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev Paul Pediatr*. 2021;39:e2019322. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019322>.

[29] Almeida AC, Wamosy RMG, Neto NL, Mucha FC, Schivinski CIS. Pediatric Glittre ADL-test in cystic fibrosis: Physiological parameters and respiratory Mechanics.

Physiother Theory Pract. 2021;37(1):81-88.
<https://doi.org/10.1080/09593985.2019.1616341>.

[30] Havermans T, Colpaert K, Dupont LJ. Quality of life in patients with Cystic Fibrosis: association with anxiety and depression. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):581-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.05.010>.

Anexo B- Normas de Submissão



JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS

The Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

Journal of Cystic Fibrosis publishes original scientific articles, editorials, case reports, short communications and other information relevant to cystic fibrosis and is published six times a year. Papers are accepted on the understanding that they have not been published, and are not being considered for publication elsewhere and are subject to editorial revision.

Original articles Original research papers should contain no more than 3,000 words for the manuscript body (excluding title page, abstract and references) plus no more than 5 figures or tables in total and 30 references. The abstract should consist of 4 paragraphs, labelled Background, Methods, Results, and Conclusions.

Review articles Review papers should be authoritative, well-referenced reviews of a relevant subject and should not contain more than 5,000 words for the manuscript body and 30 references with no more than 6 figures or tables.

Letters Headings should not be used in a letter; no abstract or keywords are required. The text should be no more than 800 words; there should be a maximum of 5 references and 1 table or figure may be included.

Correspondence Short articles relating to papers recently published in the Journal, or containing brief reports of unusual or preliminary findings. Maximum length 400 words, 1 table or figure and a maximum of 10 references.

Editorials These tend to be invited papers but unsolicited editorials are welcome. There are no abstract, keywords or section headings.

Short Communications 1,200 words for manuscript body plus no more than 3 figures or tables in total and 20 references.

Case Reports These must be carefully documented and must be of importance because they illustrate or describe unusual features or have important therapeutic implications. Maximum length 1,200 words, no more than a page and a half in length and a maximum of 1 table or figure. Case reports do not require a structured abstract and should include no more than 5 references.

Page charges

This journal has no page charges.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa

- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our [information on Ethics in publishing](#).

Work on human beings that is submitted to *Respiratory Medicine* should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki; Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines. Patients' and volunteers' names, initials, and hospital numbers should not be used.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to

another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Author contributions

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following. [More details and an example.](#)

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Randomised controlled trials

All randomised controlled trials submitted for publication in the Journal of Cystic Fibrosis should include a completed Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart. Please refer to the CONSORT statement website at <http://www.consort-statement.org> for more information. Journal of Cystic Fibrosis has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. For this purpose, a clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic

measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration. Further information can be found at <http://www.icmje.org>

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

Open access

Please visit our [Open Access](#) page for more information.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/JCF>.

PREPARATION

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or layout that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality

figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

Cover letter

Corresponding authors must provide a cover letter which includes statements answering the following questions:

- Has the work been seen and approved by all co-authors?
- How is the work clinically relevant, and how does it add to existing research?
- Have papers closely related to the submitted manuscript been published or submitted for publication elsewhere? If so please provide details.

Failure to provide a cover letter addressing each of the questions above will result in the paper being returned to the author. The cover letter must be uploaded as a separate submission item.

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Avoid use of extraneous words such as "study" and "investigation". The title should be given in capital letters (not exceeding 100 letters), and a running title (not exceeding 50 letters) should also be provided.

If data from the manuscript have been presented at a meeting, list the full name, date and location of the meeting and reference any previous abstracts in the bibliography.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstracts

An abstract of your manuscript, summarizing the content, should be provided. For Original research a maximum of 250 words, should be written in a structured manner since this will be the only part of the article studied by some readers. In original articles, the Abstract should consist of 4 paragraphs, labelled Background, Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe the problem being addressed in the study, how the study was performed and which measurements were carried out, the most relevant results, and what the authors conclude from the results. For Short communication, Review and Case report, please provide unstructural abstract of 250 words maximum.

Keywords

A list of three to six keywords should be supplied: full instructions are provided when submitting the article online

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. Further [information on the preparation of electronic artwork](#).

Illustration services

Elsevier's Author Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Manuscripts should use the Vancouver style for references.

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

conflict of interest disclosure

The Journal of Cystic Fibrosis has adopted the Conflict of Interest Disclosure form provided by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and requests authors to complete it during the submission process; a copy of the form can be found here <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

[2] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;19:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>

Reference to a book:

[3] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[4] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website:

[5] Cancer Research UK. *Cancer statistics reports for the UK*, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] [6] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also *Samples of Formatted References*).

Prior Publication

Preprint postings such as bioRxiv do not constitute prior publication as it relates to eligibility for consideration for publication in the *JCF*. Although eligibility for consideration for publication in the *JCF* will not be compromised by preprint posting, it is possible that the novelty of any submission could be diminished if widespread publicity is achieved via involvement of media or via other means, please consider this carefully in the period between pre-print publication and submission for review at *JCF*. Unless required by the authors' funding agency, preprints should be published under a CC-BY-NC-ND license and linked with the final published version of your work (whether at *JCF* or elsewhere). (For more information about Creative Commons licensing, see <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>).

Journal Abbreviations Source

Journal names should be abbreviated according to this list of title word abbreviations: <http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data page](#).

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to Mendeley Data. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Additional Information

Authors should use the 'Track Changes' option when revising their manuscripts, so that any changes made to the original submission are easily visible to the Editors. Those revised manuscripts upon which the changes are not clear may be returned to the author.

Specific comments made in the Author Comments in response to referees' comments must be organised clearly. For example, use the same numbering system as the referee, or use 2 columns of which one states the comment and the other the response.

AFTER ACCEPTANCE**Online proof correction**

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail (the PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use). For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via [Elsevier's Author Services](#).

Online only publication of selected papers

With the increasing numbers of submissions to JCF, the Editorial Board working with Elsevier has decided to publish a component of papers as online only versions. This is an approach taken by a number of journals over the recent years.

What does this mean? If the Editorial Executive decides a specific paper will be published online only, the paper will continue to appear in the Table of Contents for a specific issue, it will appear in PubMed and any online supplementary files will be published as they are at present. The only difference is the paper will not appear in the print issue of the journal.

Who decides and when? The Editorial Executive of JCF will make this decision and this will be made after a paper has been accepted and at the time of compilation of an issue of JCF.

Will the authors know in advance? Yes at the time your paper is due to be compiled into an issue, the corresponding author will receive notification by email.

Cystic Fibrosis Research News

Online Journal, "Cystic Fibrosis Research News" will be launched in early 2015. This journal will compile lay summaries of full length articles and short communication style papers at the time of acceptance of a paper in JCF. The initiative aims to foster enhanced knowledge by patients, their families and other members of the lay community about research advances published in JCF.

The Journal will be published in English and be made available on the ECFS website (www.ecfs.eu) and will be open access. All authors will receive an email at the time of acceptance to highlight this requirement before an accepted paper can be published in JCF. The inaugural Editor in Chief is Dr Harry Heljerman, previous Editor in Chief of JCF. He has assembled a skilled Editorial Board including members of the CF health care and scientific communities and members of the lay community.

The lay summary will be a maximum of 500 words and cover the following fields: *What was your research question? Why is this important? What did you do? What did you find? What does this mean and reasons for caution? What's next?*

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.