

QUALIDADE DE VIDA, FUNÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA

Amanda Paiva da Silva¹
Samara Lamounier Santana Parreira²
Erika Veiga Araujo¹
Igor Pereira Machado¹
Livia Ferreira Alves¹
Marcos Filipe da Silva Mello¹
Cecília Magnabosco Melo²
Viviane Soares²

Resumo

O objetivo do projeto em questão irá acompanhar a qualidade de vida, função cardiorrespiratória e resposta inflamatória em crianças/adolescentes com fibrose cística. Trata-se de um estudo observacional longitudinal com coorte prospectiva que será realizado com crianças/adolescentes moradoras de Anápolis, cidades vizinhas e outros estados, no ambulatório de fibrose cística da Associação dos Pais (APAE) na referida cidade. No entanto, serão exclusas as crianças /adolescentes com déficit cognitivo ou alterações motoras que impeçam a participação em todas as etapas. A qualidade de vida será avaliada por meio do questionário *DISABIKIDS* –Módulo Fibrose Cística validado por Santos et al. (2014). Sendo as medidas antropométrica mensuradas pelo índice de massa corporal e circunferência de crânio, cintura, quadril e braço. Referente a força muscular respiratória a avaliação será por meio do manovacuômetro digital (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brasil). Os parâmetros hemodinâmicos serão avaliados pela pressão arterial sistêmica, já a capacidade cardiorrespiratória será realizada por meio da espirometria, utilizando um aparelho portátil (MIR, Modelo MiniSpir, Roma, Itália) e bocais descartáveis. Para o teste de aptidão cardiorrespiratória será realizado o teste do step de 3 minutos, onde utilizará um *step*, um metrônomo, um oxímetro de pulso e a escala de percepção de esforço de Borg (BORG, 1982). E por fim, a dosagem dos marcadores inflamatórios: a Interleucina-6, Interleucina-8 e Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Estima-se ter o aumento da resposta inflamatória; o declínio da qualidade de vida principalmente em crianças mais velhas; o declínio da função cardiorrespiratória; a apresentação do trabalho em congresso científico e a publicação do trabalho em revista científica.

Palavras-Chave: Fibrose Cística. Qualidade de vida. Função cardiorrespiratória. Marcadores Inflamatórios.

¹ Acadêmicos do curso de fisioterapia do Centro Universitário de Anápolis, Brasil. marcosfilipesm@gmail.com

² Docentes do curso de fisioterapia do Centro Universitário de Anápolis, Brasil. ftviviane@gmail.com

QUALITY OF LIFE, CARDIORSPIRATORY FUNCTION AND INFLAMMATORY RESPONSE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Abstract

The aim of this study is to accompany children with cystic fibrosis by assessing quality of life, cardiorespiratory function and inflammatory response. **Methodology:** This is a longitudinal observational study, conducted with patients from the Anápolis Parent Association Cystic Fibrosis Outpatient Clinic. How children / adolescents with cognitive impairment or motor changes that affect participation at all stages are excluded. Quality of life will be assessed using the DISABIKIDS - Cystic Fibrosis Module validated by Santos et al. (2014). The anthropometric measurements measured should be the body mass index and circumference of the skull, waist, hip and arm. A muscle breathing force will be available with a digital manovacuometer (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brazil). Hemodynamic parameters are available for systemic blood pressure. For cardiorespiratory capacity, spirometry will be performed using a portable device (MIR, Model MiniSpir, Rome, Italy) and disposable mouthpieces. Cardiorespiratory fitness test: 3-minute test using a step, a metronome, a pulse oximeter and a Borg effort perception scale (BORG, 1982). Finally, a dosage of interleukin-8, tumor necrosis (TNF- α) and interleukin-6 factors are quantified using the Cytometric Bead Array-CBA, Becton Dickinson-BD cytofluorometric system. **Expected results:** Estimated increase in inflammatory response; the decline in quality of life especially in older children; the decline in cardiorespiratory function; a presentation of the work in a scientific congress and a publication of the work in a scientific journal.

Keywords: Cystic Fibrosis. Quality of life. Inflammatory Markers.

1. Introdução:

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica de origem hereditária autossômica recessiva, causada por um defeito no gene condutor e regulador da transmembrana no braço longo do cromossomo 7 sendo mais frequente na raça branca (ARIKAN et al., 2015; ATHANAZIO et al., 2017). É importante ressaltar que a FC não tem cura, porém há tratamentos que visam o aumento expressivo da sobrevida e ganho em qualidade de vida. Por se tratar de distúrbio funcional das glândulas exócrinas, afeta principalmente os pulmões, pâncreas, intestinos, fígado, glândulas sudoríparas e sistema reprodutor. Nesse sentido, Heinzmann-Filho, Marostica e Donadio (2012) pontuam vários sistemas sofrem com a FC, mas o sistema respiratório apresenta disfunção que caracteriza a maior taxa de mortalidade, apresentando modificações nas funções pulmonares e supuração crônica do pulmão por intermédio da destruição do parênquima pulmonar.

Crianças com FC tem como marcadores inflamatórios a Interleucina-6, Interleucina-8 e Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Além disso, possui uma

ampla ação pró-inflamatória, sendo, principalmente, secretado por macrófagos. Alguns estudos referentes ao perfil imunológico de crianças com FC, demonstram que a produção de TNF- α estimulada pela BCG, foi menor nas crianças com a FC. Porém, a produção, sem nenhum estímulo, de células desta citocina foi maior em crianças com FC. As crianças e adultos com FC, cronicamente infectadas, apresentaram uma elevação na concentração de TNF- α em seu escarro diretamente.

De acordo com o Grupo de Qualidade de Vida (QV) da Organização da Saúde, a QV pode ser considerada como a concepção de vida do indivíduo não olhando somente para um alvo, tornando então uma visão holística para que no tratamento seja abordado o contexto cultural, social, emocional e físico do indivíduo. Segundo Deus (2019) a infância e adolescência são períodos onde que mais ocorre transformações que de forma direta afetam a QV dos pacientes com FC, pois devido suas manifestações clínicas o mesmo irá lidar com problemas sociais tendo construções de conceitos sobre si mesmo prejudicando sua autoestima e formação de identidade.

Portanto, a disciplina Fisioterapia baseada em evidências VI tem como proposta a elaboração dos projetos dos trabalhos de conclusão de curso, dos discentes do sexto período de fisioterapia. O projeto em questão irá acompanhar de modo longitudinal a qualidade de vida, função cardiorrespiratória e resposta inflamatória em crianças com fibrose cística.

2. Metodologia:

Trata-se de um estudo observacional longitudinal com coorte prospectiva que será realizado com crianças/ adolescentes moradoras de Anápolis, cidades vizinhas e outros estados. Serão incluídas todas as crianças/adolescentes entre 5-18 anos, em seguimento ambulatorial da APAE-Anápolis e que os pais/responsáveis aceitem participar da pesquisa. As crianças/adolescentes com déficit cognitivo ou alterações motoras que impeçam a participação em todas as etapas serão excluídos.

As medidas antropométricas mensuradas serão o índice de massa corporal e circunferência de crânio, cintura, quadril e braço. Os instrumentos utilizados para

tais serão balança digital da marca Filizola (modelo 2096 PP, São Paulo, Brasil) e estadiômetro (Sanny, São Paulo, Brasil), fita inextensível, adipômetro da marca cescof (Modelo científico, Porto Alegre, Brasil) e fita métrica inextensível respectivamente. Para a realização das medidas antropométricas, os adolescentes estarão em posição ortostática, pés descalços e unidos, com o corpo ereto e de costas para o estadiômetro. Em seguida, executaram uma inspiração máxima e uma apneia respiratória para compensar um possível achatamento interdiscal que acontece durante o dia. Após as medidas de peso e altura, o índice de massa corporal (IMC - kg/m²) será calculado dividindo o peso pela altura ao quadrado.

Para medir o perímetro cefálico a fita deve ser posicionada sobre o occipital e sobre os arcos da sobrancelha (SMITH, 1977). Assim, que os dois pontos forem determinados, a fita é puxada para comprimir o cabelo, e a leitura é feita, considerando-se a última unidade de medida completa. A criança deve permanecer em decúbito dorsal com a cabeça alinhada no plano sagital (CAMERON, 2013).

Para circunferência de cintura e quadril os adolescentes permanecerão em posição vertical e com o abdome relaxado ao final da expiração suave. O ponto de medida será na metade da distância entre a crista ilíaca e a margem costal inferior (12^a costela). A medida da circunferência do quadril (CQ) será obtida na região de maior protuberância glútea e utilizada para o cálculo da relação cintura-quadril: $RCQ = CC/CQ$.

Para circunferência de braço a fita deve ser colocada sobreposta no braço direito, mantendo-o relaxado entre o ponto médio entre o acrômio e processo do olécrano (FRISANCHO, 1974) e para a (DCTR) a medida será realizada no dorso do membro superior entre a proeminência do acrômio e o processo do olécrano enquanto este permanece relaxado (FRISANCHO, 1974). Após essas medidas será calculado a circunferência muscular de braço (CMB).

A qualidade de vida será avaliada por meio do questionário *DISABIKIDS* – Módulo Fibrose Cística validado por Santos et al. (2014). O questionário, é aplicado aos pais ou cuidadores e avalia a qualidade de vida da criança/adolescente com FC. É composto de 10 questões, referentes ao modo de vida do paciente nas últimas 4

semanas e as últimas perguntas serão relacionadas aos problemas tidos referentes a FC.

A força muscular respiratória será avaliada com um manovacuômetro digital (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, Brasil). O exame será realizado com o adolescente sentado, usando prendedor nasal e com pelo menos cinco medidas. A manobra para Pimáx será realizada a partir de uma expiração máxima seguida de uma inspiração máxima e sustentada e a manobra para mensurar a Pemáx será realizada a partir de uma inspiração máxima, seguida de uma expiração rápida e sustentada até que o pesquisador ordenasse a interrupção. Os esforços inspiratórios e expiratórios serão sustentados por 1 segundo (s). Para ser obtidas manobras tecnicamente aceitáveis será anotado a pressão mais elevada alcançada após o primeiro segundo, e para que as manobras aceitáveis pelo menos duas reprodutíveis, será necessário que estas não diferiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado. Critérios de aceitabilidade: Serão de acordo com os valores de referência da população brasileira.

Será realizada a espirometria utilizando um aparelho portátil (MIR, Modelo MiniSpir, Roma, Itália) e bocais descartáveis específicos para adolescentes na faixa etária entre 6-18 anos. O mesmo será realizado com a criança e o adolescente de pé com a cabeça em posição neutra e fixa acoplado a um clip nasal. Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade serão pela padronização da American Thoracic Society/ European Respiratory Society (MILLER et al., 2005).

O teste de aptidão cardiorrespiratória: teste do step de 3 minutos, utilizará um *step*, um metrônomo, um oxímetro de pulso e a escala de percepção de esforço de Borg (BORG, 1982). É um teste submáximo e a criança/adolescente deverá realizar 30 passos/min contando subir e descer do *step* (BALFOUR-LYNN et al., 1998) de aproximadamente 15 cm de altura. O tempo de duração é de 3 minutos, a frequência cardíaca e a saturação periférica de oxigênio (SatO₂) serão monitoradas. Nos parâmetros hemodinâmicos serão avaliadas a pressão arterial sistêmica utilizando aparelho semiautomático (OMRON, modelo HEM 705CP, Kyoto, Japão) como manguito adaptados para circunferência de braço de crianças entre 6-17 anos para a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência

cardíaca de repouso. Serão realizadas duas medidas com os participantes sentados em repouso de cinco minutos e com o braço direito na posição supina. As medidas terão intervalo de 1 minuto sendo a primeira medida desprezada e os valores de referência levam em consideração sexo, peso e altura (MALACHIAS, 2016).

E por fim, a dosagem dos fatores de interleucina-8, necrose tumoral (TNF-A) e interleucina-6 serão quantificadas utilizando-se o sistema citofluorométrico com microesferas fluorescentes (Cytometric Bead Array-CBA, Becton Dickinson-BD). Serão utilizados: para a reação, 25 μ L da mistura de esferas de captura, marcadas com anticorpos monoclonais específicos para cada citocina estudada, serão transferidos para tubos de 12x75 mm destinados ao controle negativo e às amostras a serem testadas. Em seguida, 25 μ L do diluente G e das amostras A serão testadas e adicionados aos seus respectivos tubos. Posteriormente, serão adicionados 18 μ L do coquetel de anticorpos monoclonais humanos marcados com PE (Human Inflammation PE Detection Reagent). Os tubos serão incubados por três horas, à temperatura ambiente (TA) e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura serão lavadas com 500 μ L da solução tampão fosfato salínico (PBS) e centrifugadas a 1.300 rotações por minuto (rpm) por sete minutos a 18°C. Cuidadosamente o sobrenadante será aspirado e descartado, restando-se aproximadamente 100 μ L em cada tubo.

As amostras serão encaminhadas para leitura no citômetro de fluxo. Para aquisição dos dados das amostras, o aparelho será ajustado utilizando-se o BD FACSComp Software e o BD CalibrateBeads. O objetivo do ajuste do aparelho consistiu-se em definir os parâmetros de tamanho (FSC) e granulosidade (SSC) adequados para o posicionamento das esferas de captura em gráficos de tamanho versus granulosidade. Após a seleção das esferas, será realizado o ajuste da intensidade da FL3, para permitir a segregação das esferas policromáticas, que será apresentado em diferentes intensidades de fluorescência, em histogramas unidimensionais. Para cada tubo processado serão adquiridos 1.800 eventos na região selecionada R1, que equivale a 300 eventos por citocina testada. Após leitura, será analisado o perfil de citocinas seguindo-se o protocolo proposto pelo fabricante por meio da utilização do BD CBA Analyses Software com o auxílio do Microsoft Excel, modificado como descrito a seguir. O programa BD CBA Analysis

Software faz a seleção automática da região das esferas de captura em gráficos de tamanho versus granulidade. Em seguida, separa as esferas em função da intensidade da FL3 e analisa o deslocamento das esferas em função da intensidade da FL2 em gráficos bidimensionais de FL2 versus FL3. A ligação da citocina presente na amostra de interesse à esfera de captura e a revelação da ligação a partir do uso de um coquetel de anticorpos monoclonais anti citocinas humanas marcadas com PE podem ser evidenciadas pelo deslocamento do conjunto de esferas para a região de mais intensidade de FL em relação ao tubo-controle negativo, sem plasma humano. Os valores correspondentes à intensidade média de fluorescência FL2 na escala logarítmica serão utilizados como a unidade de análise semi-quantitativa para cada citocina que será avaliada e os valores expressos em intensidade média de fluorescência (MIF)

Os dados adquiridos serão expressos como média, desvio-padrão e gráficos. Para avaliar a diferença entre as medidas realizadas durante o tempo de seguimento será utilizado o teste ANOVA para medidas repetidas com post hoc de Bonferroni. A regressão linear múltipla testará as associações entre qualidade de vida, composição corporal, capacidade cardiorrespiratória e resposta inflamatória no seguimento com ajustes para idade e sexo. A análise de componentes principais será utilizada para transformar as variáveis originais e um conjunto de mesma dimensão, mas sem sobreposição. O valor considerado para p será $<0,05$. Os dados serão analisados no Statistical Package Social Science (SPSS).

O presente projeto de pesquisa seguirá a resolução 466/2012 em que todos os pais/responsáveis e as crianças assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido e o termo de assentimento do menor respectivamente. Os dados serão mantidos em sigilo, guardados por cinco anos, utilizados apenas para fins científicos e a partir de então incinerados. O paciente poderá ter acesso às informações quando solicitar e deixar de participar da pesquisa sem prejuízo.

3. Resultados esperados

Estima-se ter o aumento da resposta inflamatória; o declínio da qualidade de vida principalmente em crianças mais velhas; o declínio da função

cardiorrespiratória; apresentação do trabalho em congresso científico e a publicação em revista científica.

4. Agradecimentos

Agradecemos à Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Anápolis-APAE por disponibilizar o espaço para coleta e análise de dados. Ao CNPQ e UniEVANGÉLICA pela bolsa de iniciação científica e à professora orientadora Dr. Viviane Soares pela orientação, apoio e confiança na elaboração deste trabalho.

Referências

Antunes, T. T. et al. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 290, n. 6, p. E1140-E1144, 2006.

Athanazio, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 43, n. 3, p. 219-245, mai./jun. 2017.

Bernardi, D. M. et al. The impact of cystic fibrosis on the immunologic profile of pediatric patients. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 1, p. 40-47, 2013.

Dassios, T. et al. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. **Respiratory Medicine**, v. 107, n. 5, p. 684-690, 2013.

Fried, S. K.; Bunkin, D. A.; Greenberg, A. S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998.

Hamano, K. et al. Increased serum interleukin-8: correlation with poor prognosis in patients with postoperative multiple organ failure. **World Journal of Surgery**, v. 22, n. 10, p. 1077-1081, 1998.

Heinzmann-Filho, J. P.; Marostica, P. J. C.; Donadio, M. V. F. Ventilatory muscle strength in cystic fibrosis patients: a literature review. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 77, n. 3-4, 2012.