Exercício físico e fibrose cística: uma revisão bibliográfica

Physical exercise and cystic fibrosis: a literature review

Adriana Haack[1]
Maria Rita Garbi Novaes[2]

[1]Gerência de Diagnose Terapia do HMIB da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil.
[2]Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde/FEPECS da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil.

Correspondência
Adriana Haack
Hospital Materno Infantil HMIB
Avenida L2 Sul Quadra 608 Módulo A Asa Sul
Brasília-DF. Brasil.
adrianahaack@hotmail.com

Recebido em 02/agosto/2013
Aprovado em 23/outubro/2013

RESUMO

Introdução: A Fibrose Cística reduz o tempo de vida e possui alta morbimortalidade. A atividade física regular tem sido recomendada como recurso adjunto à limpeza brônquica e fortalecimento dos músculos respiratórios.

Objetivo: Realizar uma revisão sobre o exercício físico em fibrocísticos.

Método: Foram selecionados artigos em inglês, realizados com crianças, adolescentes, adultos e idosos, entre 5 e 62 anos, de ambos os sexos, atletas ou não, acompanhados ou não por educadores físicos. Foram selecionadas 23 referências, sendo, 10 ensaios clínicos abertos, 9 ensaios clínicos controlados, 2 coortes, 1 estudo transversal e 1 estudo de caso.

Resultados e Discussão: Os estudos mostram a melhora do condicionamento e da força da musculatura ventilatória, além da resposta positiva ao tratamento com o exercício físico. Identificou-se a melhora da qualidade de vida, no entanto, os dados a respeito do aumento da sobrevida permanecem sem maiores esclarecimentos. Embora os exercícios físicos sejam recomendados, os mecanismos celulares responsáveis por estas melhorias são pouco claros.

Conclusão: O exercício físico colabora positivamente na função do pulmonar e são necessárias pesquisas e equipes multidisciplinares, estudos de intervenção e metanálises. Estudos com características homogêneas, com uma amostra maior, podem oferecer maior segurança aos acadêmicos ou para aqueles interessados no tema.

Palavras-chave: Fibrose cística; Exercício físico; Exercício.

ABSTRACT

Introduction: Cystic Fibrosis is a disease that decreases the lifetime and has a high mortality. New treatments offer hope but also present challenges for patients, practitioners and researchers. **Objective:** To conduct a review literature on exercise in CF patients, selecting articles published in scientific literature in English and discussing the main results of this work in order to contribute with new knowledge about Cystic Fibrosis.

Method: selected articles in English, performed with children, adolescents, adults and the elderly, between 5 and 62 years, of both sexes, athletes or not, whether or not accompanied by physical educators. We selected 23 references, 10 open clinical trials, 9 controlled clinical trials, 2 cohorts, 1 cross-sectional study and 1 case study.

Results and Discussion: Studies show improved conditioning and strength of respiratory muscles, besides the positive response to treatment with exercise. Identified the improvement of quality of life, however, the data regarding the increased survival remain without further clarification. Although the exercises are recommended, the cellular mechanisms responsible for these improvements are unclear.

Conclusion: Exercise contributes positively in lung function and researches are needed to address the issue and urge you to review involving multidisciplinary, longitudinal studies and meta-analyzes. Studies with homogeneous characteristics, with a larger number of respondents, noting the age interval are also important to allow the results to provide greater security for academics or for those interested.

Keywords: Cystic fibrosis; Physical exercise; Exercise.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cistica (FC) é uma doença que reduz o tempo de vida e possui alta morbidade[1]. Apesar dos avanços no tratamento e o aumento da sobrevida, pacientes com FC frequentemente experimentam diminuição da função pulmonar, desnutrição e insuficiência pancreática entre outras complicações. Novos tratamentos oferecem esperança, mas também apresentam desafios para pacientes, profissionais especializados e pesquisadores[2]. A FC é uma doença de herança autossômica recessiva, que atinge as glândulas exócrinas, envolve múltiplos órgãos e evolui de forma crônica e progressiva. Quando cada um dos pais tem um gene para FC, em cada gestação o risco de nascer um filho com e sem a doença é de 25% e 75%, respectivamente, e a probabilidade de nascer um filho saudável, mas com um gene para FC é de 50% [3].

A muscoviscidose, outra denominação da FC, é predominante na população caucasiana mundial, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos e pode estar presente em todos os grupos étnicos[4]. No Brasil, a incidência da FC varia de acordo

com a região. No estado do Rio Grande do Sul, parece aproximar-se da população caucasiana centro-europeia (1:2.000 a 1:5.000 nascidos vivos), enquanto que nos estados de Minas Gerais, Paraná, e Santa Catarina, reduz-se para cerca de 1/9.000 a 1:9. 500 nascidos vivos[5,6] .

A atividade física regular tem sido recomendada como recurso adjunto à fisioterapia respiratória na doença pulmonar obstrutiva crônica, favorecendo a limpeza brônquica, o desempenho cardiovascular e a endurance dos músculos respiratórios. A análise de estudos envolvendo a adição de exercício físico entre os fibrocísticos identificou aumento significativo no padrão espirométrico do Volume de Expiração Forçada no primeiro segundo (VEF_1)[7]. A aptidão física contribui para a sobrevida e para a qualidade de vida por essa razão, recomenda-se que todos os acometidos pela enfermidade sejam encorajados a praticar exercícios várias vezes por semana[8-11].

Considerando a importância da enfermidade, tratamento e acompanhamento, este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática na literatura sobre o exercício físico, com enfoque na doença pulmonar dos fibrocísticos, publicados na literatura científica e discutir os resultados principais destes trabalhos de forma a contribuir para a qualidade de vida destes pacientes com fibrose cística.

MÉTODO

Foram pesquisados artigos que analisaram a prática de exercício físico com ênfase na doença pulmonar obstrutiva crônica em fibrocísticos.

Critérios de inclusão e exclusão de estudos

Foram incluídos estudos observacionais e do tipo ensaio clínico (aleatorizados ou não, controlados ou não) e que apresentassem resultados referentes ao tema estudado. Estudos de revisão foram incluídos somente na discussão para melhor elucidar os aspectos contraditórios e não participaram do resultado da pesquisa bibliográfica e nem da estratégia de busca nas bases de dados. Os demais critérios de inclusão foram: terem sido realizados em crianças, adolescentes, adultos e idosos, de ambos os sexos e publicados no idioma inglês, acompanhados ou não por educadores físicos, fibrocísticos atletas ou não. Não foram usados filtros referentes a anos de publicações. Foram excluídos os estudos que abordavam somente aspectos ligados à fisioterapia respiratória, exercícios de mobilidade torácica e experimentais com animais. Também não foram incluídos estudos onde os pacientes foram submetidos a transplante pulmonar ou retirada de um dos pulmões, pois estes não teriam os comprometimentos e deteriorações pulmonares observadas normalmente nos acometidos pela FC prejudicando a análise da revisão.

Estratégia de busca

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados PubMed, Medline e Proquest , utilizando-se a intersecção de termos na busca bibliográfica mediante seleção de palavras-chave do *MeSH® Medical Subject Headings*. São elas: "cystic fibrosis" [MeSH Terms] AND ("exercise" [MeSH Terms] OR "exercise" [All Fields] OR ("physical" [All Fields] AND "exercise" [All Fields]) OR "physical exercise" [All Fields]. Realizou-se uma primeira avaliação, tendo por base os títulos e os resumos dos artigos e rejeitaram-se aqueles que não preencheram os critérios de inclusão ou apresentaram algum dos critérios de exclusão. Os artigos foram baixados mediante a disponibilidade das bibliotecas virtuais e aqueles que não estavam disponíveis para download foram solicitados junto ao Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos (SCAD) – Biblioteca Virtual em Saúde. Foram encontradas 359 referências com os descritores selecionados. Depois de uma verificação de referências duplicadas e a exclusão daquelas que não estavam relacionadas ao tema e todos os critérios de inclusão aplicados, restaram 23 referências submetidos a uma revisão completa do texto.

Características gerais do estudo

Todos os artigos selecionados abordavam a FC nos dois gêneros, somente um dos estudos selecionados foi realizado com apenas um dos gêneros, pois se tratava de um caso clínico com

uma criança do sexo feminino. O estudo foi incluído devido a qualidade e quantidade das informações descritas. A revisão sistemática foi composta por crianças, adolescentes, adultos e idosos com diagnóstico confirmado de FC para os casos, e indivíduos saudáveis para aqueles estudos que utilizavam controles. As características gerais dos 23 estudos incluídos foram organizadas em relação ao tipo de estudo e são apresentados nas Tabela 1 e Tabela 2 . Os estudos foram realizados entre os anos de 1971 a 2012. A faixa etária foi ampla, entre 5 e 62 anos de idade. Dez (10) estudos tratavam de ensaios clínicos abertos[7,12-20], nove (9) ensaios clínicos controlados[21-29],dois (2) coortes[30,31] ,um (1) estudo transversal[32] e um (1) estudo de caso[33].Dentre todos os artigos, cinco deles apresentavam avaliação da capacidade de fisioterapia respiratória associado ao exercício, previstos entre os critérios de inclusão. Aspectos positivos sobre a utilização do exercício na Fibrose Cística, doença pulmonar e maior ventilação, entre os acometidos, foram elencados na maioria dos artigos pesquisados, outras referências não foram conclusivas e/ou foram cautelosas quanto a utilização do exercício principalmente pela necessidade de informação e responsabilidade na prescrição do exercício, com educador físico capacitado, como por exemplo, para o controle da excessiva produção de dióxido de carbono, além da saturação de oxigênio considerada um risco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 mostra estudos de intervenções na FC associada ao exercício físico. Três (3) desses estudos necessitam maiores investigações, segundo os autores, e, portanto, não foram conclusivos.

Tabela 1.

Ensaios clínicos abertos e ensaios clínicos controlados incluídos na revisão da literatura de pacientes com fibrose cística praticantes de exercício físico

Autor e Tipo de estudo	Amostra(n), idade (anos)	Efeitos dos exercícios aplicados nos fibrocísticos
(Schmidt et al., 2011) Aberto12	42, 14–50a	Demonstrou efeito positivo em fibrocísticos em usar capacidade de transportar e usar oxigênio (VO2 max) em um programa de exercícios adaptados individualmente e sem supervisão aeróbica. O exercício físico regular é um fator muito importante na manutenção da boa saúde.
(Brown et al.,2011) Controlado22	21,18–40a	Observou–se que a sede não foi diferencialmente afetada pelo suor elevado durante o exercício. A sede foi semelhante para fibrocísticos apesar da atenuada hiperosmolalidade. Fibrocísticos usaram menos líquido em comparação com controles. Estudo necessita maiores investigações. Não conclusivo.
(Elbasan et al.,2012) Aberto7	16 , 5–13a	O treinamento aeróbio ajuda a melhorar o desempenho aeróbio, a mobilidade torácica e o condicionamento físico em crianças com fibrose cística.
(Zach et al.,1982) Aberto13	12, –––	O exercício físico regular pode substituir a rotina de inalação de fisioterapia em algumas crianças com fibrose cística. Observou–se melhora da função das vias aéreas com treinamento muscular ventilatório.
(Schrage et al.,2007) Controlado23	19, 21–38a	A resposta de hiperemia no exercício moderado é semelhante entre indivíduos saudáveis e pacientes com FC. A vasoconstrição relativa em resposta à ativação simpática também foi semelhante entre os grupos.
(Salh et al.,1989) Aberto14	22,16–32a	Exercícios desempenham papéis importantes na expectoração de pacientes com fibrose cística, mas não devem ser considerados como um substituto para fisioterapia.

Autor e Tipo de estudo	Amostra(n), idade (anos)	Efeitos dos exercícios aplicados nos fibrocísticos
(Ruf et al., 2012) Aberto15	41,12–42a	Embora possam ser utilizados questionários de medição de atividade física em fibrocísticos, estes não podem ser usados no aconselhamento e avaliação individual. Estudo necessita maiores investigações. Não conclusivo.
(Moorcroft et al., 2004) Controlado24	48, –––	Benefícios para a função pulmonar foram observados no estudo e os resultados sugerem que programas de exercícios devem ser incentivados como componentes importantes dos cuidados na FC.
(Kruhlak et al.,1986) Aberto16	9,18–28a	Os resultados sugerem que pacientes FC com obstrução das vias aéreas melhoram com períodos de exercícios e ventilação, principalmente nas obstruções moderadas ou graves.
(Blomquist et al.,1986) Aberto17	14,13–23a	O estudo mostra que a atividade física diária melhora a troca gasosa pulmonar e que o tratamento autocombinado com atividade física é tão eficiente quanto à fisioterapia convencional.
(Mcloughlin et al., 1997) Controlado25	20, ––––	A análise evidenciou a necessidade de cautela na prescrição do exercício por causa da produção de lactato e excreção deficiente de dióxido de carbono durante o exercício na FC.
(Godfrey et al.,1971) Aberto18	41,5–21a	O exercício foi limitado pela mecânica pulmonar. Observou–se um aumento na ventilação total durante o esforço.
(Bradley et al., 1999) Aberto19	20,–––	Este estudo mostrou que o teste “Shuttle” modificado apresenta validade para medir a capacidade de exercício físico em adultos com fibrose cística.
(Alsuwaidan et al.,1994) Controlado26	14, –––	O exercício na FC reduz os valores anormalmente elevados do potencial nasal negativo em pacientes com fibrose cística. Estudo necessita maiores investigações. Não conclusivo.
(Schmitz et al., 2006) Aberto20	84,16–62a	No grupo estudado a qualidade de vida, a saúde geral, a respiração e a condição física foram melhor alcançados em programas de reabilitação com acompanhamento.
(Upton et al., 1988) Controlado27	89,5–16a	Observou–se que crianças com FC, a partir dos 5 anos de idade, podem realizar testes de curta distância para avaliar a tolerância ao exercício e ajudar a avaliar a resposta ao tratamento.
(Meer et al., 1995) Controlado28	27,12–17a	Pacientes com FC apresentam desempenho reduzido do trabalho oxidativo do músculo esquelético.Isso pode estar relacionado com alterações fisiopatológicas secundárias no músculo esquelético na FC.
(Brown et al., 2011) Controlado22	18, 18–40a	Fibrocísticos apresentam sinais fisiológicos voltados para preservação do equilíbrio de sal sobre a restauração do volume ao realizar exercício físico.
(Paranjape et al.,2012) (Controlado)29	70, 6–16a	Os participantes melhoraram a capacidade de exercício e apresentaram aumentos significativos na função pulmonar e nas atividades habituais.

FC= Fibrose Cística; a=anos; –––– artigo sem informação.

Foram identificados estudos de acompanhamento, além de um estudo transversal com a análise entre as variáveis: tolerância ao exercício, estado clínico e estudo de imagens radiográficas. Estes estudos estão elencados na Tabela 2.

Assim como na tabela acima, foram verificados estudos onde não foi descrita a faixa etária avaliada, o que pode prejudicar a análise, pois os eventos relacionados à deterioração pulmonar estão também relacionados ao tempo de exposição ao agravo à saúde [34,35].

Tabela 2.

Estudos longitudinais e transversais incluídos na pesquisa da literatura de pacientes com fibrose cística praticantes de exercício físico

Autor e Tipo de Estudo	Amostra(n),Idade (anos)	Efeito do exercício físico aplicado nos fibrocísticos
(Moorcroft et al.,1997) Coorte24	62, –––––	Os resultados dos testes de exercício máximo estão correlacionados com a sobrevivência, mas eles não são melhores do que o Volume de Expiração Forçada no primeiro segundo como indicadores de prognóstico.
(Javadpour et al.,2005) Coorte31	58,11–13a	Observou–se a incapacidade do fibrocistico de se defender do dióxido de carbono produzido durante o exercício e foi associado com um declínio mais rápido da função pulmonar.
(Massery M, 2005) Caso Clínico33	1, 9a	Em quatro meses de acompanhamento foi notado que houve melhora clínica da musculatura esquelética após o uso do exercício e fisioterapia.
(Coates et al.,1981) Transversal32	18, 5–16a	Concluiu–se que a radiografia é um bom indicador da gravidade global da doença pulmonar e que se correlaciona bem com a tolerância ao exercício e com o estado clínico da FC.

a=anos; ––––– artigo sem informação.

Os ensaios clínicos foram realizados com amostras reduzidas dadas as características de prevalência da doença o que pode prejudicar a análise deste trabalho. Amostras com número elevado de participantes são preferíveis, pois trabalhos com populações maiores oferecem maior segurança nos resultados das intervenções clínicas, no entanto, devido à frequência desta afecção, os pesquisadores não têm acesso às informações ou apresentam dificuldades na coleta dos dados. A variação das faixas etárias também prejudica a homogeneização das discussões e análises na revisão, no entanto, observou-se respostas positivas ao uso do exercício físico como coadjuvante ao tratamento, preferencialmente associado à fisioterapia e vinculado a avaliação médica por meio de testes laboratoriais, de imagens e de esforço físico[14,17].

São mais comuns estudos relacionados a crianças e adolescentes, embora o estudo de Schmitz et al., tenha avaliado idosos[20] , o que é incomum já que a expectativa de vida está em torno de 40 anos[36].

Um dos artigos sugere a substituição da fisioterapia em algumas crianças com fibrose cística pelo exercício[13] o que vai de encontro com os estudos recentes[7]. A substituição total da fisioterapia pelo exercício físico deve ser vista com cautela visto que a maioria dos trabalhos enfatiza a necessidade de se aliar uma prática a outra[25,28].

Embora a doença pulmonar da FC leve à deterioração progressiva da capacidade de se realizar exercícios, o desenvolvimento de programas de exercícios com rotina podem beneficiar estas populações, como retratou Paranjabe et al.[29], no seu estudo controlado, onde foi observado o aumento na capacidade do exercício ao longo de um período de dois meses e um melhora significativa da função pulmonar.

Portadores de FC poderiam ser facilmente desencorajados a praticar exercícios como mostrou Godfrey et al.[19], onde o exercício foi limitado pela mecânica pulmonar. A observação

de um esforço anormal e a falta de ar poderiam ser utilizados como sintomas que indicariam a inadequação da atividade física para estes pacientes, no entanto, na década de 80 já haviam relatos de melhora da função das vias aéreas com treinamento muscular ventilatório[13].

Portanto, há diferentes pesquisas relacionadas ao exercício, dúvidas e cuidados no seu manejo, mas percebe-se o papel crescente da atividade física, de forma positiva e fundamental no tratamento e prevenção de complicações, assim como a necessidade de maiores investigações devido à falta de conclusões.

Os estudos ainda mostram alguns resultados conflitantes como observado em recentes pesquisas em 2012, a respeito do comportamento da força muscular respiratória nos fibrocísticos. A maioria dos estudos parece indicar que as alterações mecânicas ventilatórias que ocorrem na fibrose cística podem levar a alterações nos níveis de força respiratória, porém os resultados sobre o perfil de força nestes pacientes são ainda contraditórios[36].

Embora os exercícios físicos sejam recomendados como parte da fisioterapia dos fibrocísticos, pois atrasam o desenvolvimento pulmonar da doença, os mecanismos celulares responsáveis por estas melhorias são pouco claros de acordo com Cholewa et al.[38]. Estes pesquisadores hipotetizaram que as perturbações mecânicas e metabólicas que ocorrem com o exercício pode ser benéficas na prevenção da patogênese do pulmão fibrocístico melhorando a hidratação das vias aéreas, a depuração mucociliar, aumentando a frequência de batimento ciliar das vias aéreas por mecanismos Ca^{+2} dependentes e reduzindo os marcadores de inflamação[38].

O exercício físico está presente no tratamento e acompanhamento da FC conforme descrito na Tabela 2. À medida que foram adotadas práticas de exercícios físicos regulares observou-se uma tolerância ao exercício[32] e, testes puderam ser realizados para se avaliar a tolerância e, posteriormente, na avaliação da resposta ao tratamento[27].

Embora estudos transversais retratem análises realizadas somente em um momento, sem acompanhamento, para as avaliações clínicas de imagens, como o estudo de Coates[32] foi possível observar uma associação entre a radiografia, a doença pulmonar e a tolerância ao exercício.

A qualidade de vida e a sobrevida são abordadas frequentemente pelas equipes multidisciplinares, sendo o clínico, o educador físico e os fisioterapeutas indispensáveis durante o tratamento. A evolução no caso clínico identificado nesta revisão mostra de maneira científica e descritiva os aspectos positivos do exercício em uma criança de 9 anos, durante 4 meses de acompanhamento[33]. Os ensaios clínicos identificados nesta revisão também evidenciaram estes aspectos e contextualizaram os diferentes pontos a serem abordados de maneira sistêmica durante o tratamento e acompanhamento[7].

Está bem estabelecida nos Centros de Referência em FC a importância da abordagem multiprofissional destes pacientes, mas outro aspecto deve ser ressaltado ao se estabelecer os cuidados; a capacitação dos profissionais que manejam a FC. Javadpour[31] acompanhou adolescentes entre 11-13 anos e identificou a incapacidade dos fibrocísticos de se defenderem do dióxido de carbono produzido durante o exercício e a sua relação com o declínio da função pulmonar. Dessa forma, a aplicação do exercício nesta população com diagnóstico de FC deve ser avaliada e manejada constantemente e corretamente, necessariamente com a presença de profissionais habilitados para que o exercício possa contribuir de maneira positiva, sem levar a possíveis danos pulmonares.

Os estudos documentam a melhora do condicionamento, o aumento da força da musculatura ventilatória e a melhora da resposta ao tratamento do fibrocístico com o exercício físico, além da qualidade de vida, no entanto, os dados a respeito do aumento da sobrevida permanecem sem maiores esclarecimentos. Esse tipo de informação exige grandes estudos com longos períodos de acompanhamento, os quais ainda não estão disponíveis e nem foram observados nesta revisão.

O exercício físico deve ser um hábito a ser seguido rigorosamente pelo portador da FC, principalmente entre os adolescentes e crianças com hábitos eventualmente sedentários, típicos desta faixa etária.

O treinamento físico não deve ser visto por pacientes e familiares com uma grande barreira a partir da própria limitação funcional imposta pela doença , pois como observado o modelo de programa de treinamento físico é similar ao que normalmente se é praticado, no entanto , máxima atenção deve ser dada a prescrição do exercício físico , principalmente nas exacerbações da doença e respeitados o número de horas disponíveis para a prática.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática mostrou que exercício físico colabora positivamente na função do pulmonar dos fibrocísticos, desde que realizada com o manejo adequado, assim como os conhecimentos a respeito da Fibrose Cística tem aumentado nos últimos anos alcançando décadas posteriores à fase adulta. Esses avanços estão ligados ao tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença não somente clínico, mas também buscando outras áreas do conhecimento como a utilização do exercício físico para um melhor condicionamento, para a melhora da função pulmonar, a *performance* de atletas fibrocísticos em situações de distúrbios hidroeletrolíticos , além de estudos comparativos com imagens entre outros.

Nota-se a cautela nas publicações principalmente por se tratar de uma doença multissistêmica onde a inobservância de cuidados e a falta de conhecimento especializado da doença pode rapidamente causar prejuízos como a deterioração da função pulmonar, quadros de desidratação ou prejuízos metabólicos pela presença de dióxido de carbono não expelido.

São necessárias pesquisas que abordem o tema e estimulo a revisões que envolvam equipes multidisciplinares, estudos de intervenção e metanálises. Estudos com características homogêneas, com um número maior de pesquisados, observando-se o intervalo de idade também são importantes para que os resultados possam oferecer maior segurança aos acadêmicos ou para aqueles interessados no tema.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao apoio dado pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal e pela Universidade de Brasília.

REFERÊNCIAS

1. Santos GP, Domingos MT, Witting EO. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no Estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. J Pediatr 2005;81:240-4.

2. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B , Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. J Cystic Fibrosis. 2010; 9(1)1-16.

3. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. Jornal de Pediatria. 2002; 78(supl.2): 171-186.

4. Hamosh A, Fitzsimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparasion of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. J Pediatr 1998;132 (2):255-9.

5. Raskin S, Ferrari-Pereira L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Tatiana R, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508 del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients . J Cystic Fibrosis. 2008; 7:15-22.

6. Reis F, Melo SO, Vergara AA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais : aspectos clínicos e laboratoriais. J Bras Pneumol. 2006; 32(1):1-16.

7. Elbasan B, Tunali N, Duzgun I, Ozcelik U. Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in young children with cystic fibrosis. Ital J Pediatr. 2012; 38: 2.

8. Lannefors L, Wollmer P. Mucus cleareance with three chest physiotherapy regiments in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage and physical exercice. Eur Respir J. 1992; 5(6): 748-53.

9. Yankaskas JR, Marchall BC, Suftan B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: concensus conference report. Chest. 2004; 125:1S-39S.

10. Pianosi P, Leblanc L, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. Thorax. 2005;60:50-4.

11. ACMS /American College of Sports. Manual do ACMS para avaliação da aptidão física relacionada à saúde. 3 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan , 2011.

12. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, Schietz PO. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. Physiother Theory Pract. 2011 November; 27(8): 548–556.

13. Zach M, Oberwaldner B, HäuslerCystic F. Fibrosis: physical exercise versus chest physiotherapy. Arch Dis Child. 1982 August; 57(8): 587–589.

14. Salh W, Bilton D, Dodd M, Webb AK. Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. Thorax. 1989 December; 44(12): 1006–1008.

15. Ruf KC, Fehn S, Bachmann M, Moeller A, Roth K, Kriemler S, Hebestreit H. Validation of activity questionnaires in patients with cystic fibrosis by accelerometry and cycle ergometry. BMC Med Res Methodol. 2012; 12: 43.

16. Kruhlak RT, Jones RL, Brown NE. Regional Air Trapping Before and After Exercise in Young Adults With Cystic Fibrosis. West J Med. 1986 August; 145(2): 196–199.

17. Blomquist M, Freyschuss U, Wiman LG, Strandvik B. Physical activity and self treatment in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1986 April; 61(4): 362–367.

18. Godfrey S, Mearns M. Pulmonary Function and Response to Exercise in Cystic Fibrosis. Arch Dis Child. 1971 April; 46(246): 144–151.

19. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. Thorax. 1999 May; 54(5): 437–439.

20. Schmitz TG, Goldbeck L. The effect of inpatient rehabilitation programmes on quality of life in patients with cystic fibrosis: A multi-center study. Health Qual Life Outcomes. 2006; 4: 8.

21. Brown MB, Haack KKV, Pollack BP, Millard-Stafford M, McCarty NA. Low abundance of sweat duct Cl− channel CFTR in both healthy and cystic fibrosis athletes with exceptionally salty sweat during exercise. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 March; 300(3): R605–R615.

2. -Brown MB, McCarty NA, Millard-Stafford M. High-sweat Na+ in cystic fibrosis and healthy individuals does not diminish thirst during exercise in the heat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 October; 301(4): R1177–R1185.

23. Schrage WG, Wilkins BW, Dean VL, Scott JP, Henry NK, Wylam ME, Joyner MJ. Exercise hyperemia and vasoconstrictor responses in humans with cystic fibrosis. J Appl Physiol. Author manuscript; available in PMC 2007 September 30.

24. Moorcroft A, Dodd M, Morris J, WebbIndividualised A. Unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. Thorax. 2004 December; 59(12): 1074–1080.

25. McLoughlin P, McKeogh D, Byrne P, Finlay G, Hayes J, FitzGerald MX. Assessment of fitness in patients with cystic fibrosis and mild lung disease. Thorax. 1997 May; 52(5): 425–430.

26. Alsuwaidan S, Po ALW, Morrison G, Redmond A, Dodge JA, McElnay J, Stewart E, Stanford CF. Effect of exercise on the nasal transmucosal potential difference in patients with cystic fibrosis and normal subjects. Thorax. 1994 December; 49(12): 1249–1250.

27. Upton CJ, Tyrrell JC, Hiller EJ. Two minute walking distance in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1988 December; 63(12): 1444–1448.

28. Meer K, Jeneson JA, Gulmans VA, Laag JVD, Berger R. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1995 September; 50(9): 980–983.

29. Paranjape MS, Barnes LA, Carson KA, Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis. 2012;11:18-23.

30. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AJ. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. Thorax. 1997 March; 52(3): 291–293.

31. Javadpour S, Selvadurai H, Wilkes D, Schneiderman-Walk J, Coates A. Does carbon dioxide retention during exercise predict a more rapid decline in FEV1 in cystic fibrosis? Arch Dis Child. 2005 August; 90(8): 792–795.

32. Coates AL, Boyce P, Shaw DG, Godfrey S, Mearns M. Relationship between the chest radiograph, regional lung function studies, exercise tolerance, and clinical condition in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1981 February; 56(2): 106–111.

33. Massery M. Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. J R Soc Med. 2005; 98(Suppl 45): 55–66.

34. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, Chen C, Schink T, Doring G, Koningsbruggen S. van, Wahn U, and Ratjen F. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(6):719-25.

35. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.

36. Noronha RM, Calliari LEP, Damaceno N, Muramatu LH, Monte O. Update on the Diagnosis and Monitoring of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Mellitus (CFRD). Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia . 2011; 55(11).

37. Heinzmann-Filho JP, Marostica PJ, Donadio MV. Ventilatory muscle strength in cystic fibrosis patients: a literature review. Monaldi Arch Chest Dis; 2012 Sep-Dec;77(3-4):134-8.

38. Cholewa JM, Paolone VJ. Influência do exercício em vias aéreas epitélios na fibrose cística: uma revisão. Med Sci Sports Exerc 2012 ;44 (7): 1219-1226