

## PERFIL FISIOTERAPÊUTICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

*Physiotherapeutic profile of patients with cystic fibrosis assisted in a reference center*

**RESUMO: Objetivo:** Descrever o perfil da assistência clínica e de fisioterapia dos pacientes com fibrose cística (FC) cadastrados em um centro de referência no município do Rio de Janeiro. **Método:** Estudo descritivo e observacional, no qual os pacientes com diagnóstico de FC registrados no centro de referência responderam a um questionário estruturado acerca da realização de fisioterapia e atividade física regular. Além disso, foram coletados dados sociodemográficos e relacionados aos sintomas clínicos. **Resultados:** Foram analisados 131 pacientes, com mediana de idade de 8,2 (0,4–18,8) anos, dos quais 55,7% do gênero feminino. A fisioterapia era realizada por 82,4% dos pacientes, com mediana da idade de início da realização da mesma de 1,0 (0,1–15) ano. Destes, 53,7% tinham acompanhamento regular de um fisioterapeuta, além de realizar a fisioterapia em seu domicílio. Os pacientes que realizavam fisioterapia regularmente eram os mais graves. A atividade física era praticada por apenas 23,7% dos pacientes e estava relacionada à menor gravidade. **Conclusão:** Grande parte dos pacientes estudados realizava fisioterapia, e mais de 50% eram assistidos por um fisioterapeuta e seguiam as orientações domiciliares com frequência semanal média elevada, evidenciando boa adesão relatada ao tratamento.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Fisioterapia.

**ABSTRACT: Objective:** To describe the clinical and physiotherapy care profile of patients with cystic fibrosis (CF) enrolled in a reference center in the city of Rio de Janeiro. **Method:** Descriptive and observational study, in which the patients with a diagnosis of CF recorded in the reference center answered a structured questionnaire about physical therapy and regular physical activity. In addition, sociodemographic data and clinical symptoms were collected. **Results:** A total of 131 patients were analyzed, with median age of 8.2 (0.4-18.8) years, of which 55.7% were female. Physical therapy was performed by 82.4% of the patients, with a median age of onset of the same of 1.0 (0.1-15) years. Of these, 53.7% had regular follow-up of a physiotherapist, in addition to performing physical therapy at home. Patients who underwent physical therapy regularly were the most serious. Physical activity was practiced by only 23.7% of the patients and was related to the lower severity. **Conclusion:** Most of the patients studied underwent physiotherapy, and more than 50% were assisted by a physiotherapist and followed the home guidelines with a high average weekly frequency, evidencing good adherence to the treatment.

**Keywords:** Cystic Fibrosis. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Physical Therapy.

**Maíra Bentes de Almeida Ramos<sup>1</sup>**  
**Nelbe Nesi Santana<sup>2</sup>**  
**Mariana Araújo Goes da Mota<sup>3</sup>**  
**Cássio Daniel Araújo da Silva<sup>3</sup>**  
**Bruna de Souza Sixel<sup>4</sup>**

1- Fisioterapeuta Especialista em Saúde da Criança  
Residente Multiprofissional no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

2- Mestre em Saúde da Criança  
Coordenadora do Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

3- Fisioterapeuta Especialista em Saúde da Criança  
Residente Multiprofissional no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

4- Doutora em Ciências  
Coordenadora da Residência Multiprofissional do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

E-mail: Mairaramos7@gmail.com

**Recebido em:** 19/08/2018

**Revisado em:** 07/09/2018

**Aceito em:** 16/10/2018

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, considerada a patologia congênita letal mais comum no mundo ocidental<sup>1,2</sup>. Considerando que sua incidência ainda é desconhecida no Brasil, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) de 2014 identificou 3.511 pacientes com a doença, sendo 75,4% menores de 18 anos<sup>3</sup>. Na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, a incidência varia entre 1:2.000 e 1:5.000 nascidos vivos<sup>4</sup>.

A doença manifesta-se clinicamente como uma desordem inflamatória multissistêmica, embora 85% da mortalidade seja resultado da doença pulmonar obstrutiva crônica e progressiva<sup>2,5</sup>. A condição respiratória crônica tem origem na depuração prejudicada da secreção mucóide, que se torna espessa e viscosa, facilitando sua retenção na árvore traqueobrônquica e predispondo a infecções de repetição e lesões do tecido pulmonar, com consequente redução da capacidade de exercício e aumento da dispnéia. Dessa forma, a fisioterapia respiratória torna-se um componente imprescindível para seu tratamento, envolvendo intervenções que incluem a higiene das vias aéreas e treinamento físico, com o objetivo de reduzir a progressão da doença respiratória desses pacientes<sup>6</sup>.

A importância da fisioterapia respiratória no contexto da FC é reconhecida e corroborada pelo Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para a Fibrose Cística, regulamentado por meio da PORTARIA Nº 224 DE 10 DE MAIO DE 2010, que estabelece a

inclusão de um programa de tratamento fisioterapêutico para todo paciente com FC<sup>7</sup>.

Não obstante, o Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) é considerado Referência Nacional, junto ao Ministério da Saúde, para o tratamento da FC por meio da PORTARIA Nº 745 DE 22 DE DEZEMBRO DE 2005, dispondo de uma equipe multidisciplinar composta principalmente de pediatra, pneumologista, gastroenterologista, nutricionista, assistente social e fisioterapeuta. Apesar da reconhecida importância, nem todos os pacientes cadastrados no centro de referência são acompanhados pela fisioterapia respiratória, em virtude da grande demanda. Assim, o presente estudo teve por objetivo descrever o perfil da assistência clínica e de fisioterapia nesses pacientes, visando fornecer subsídios para o aprimoramento de sua assistência.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/Fiocruz, de acordo com as normas éticas exigidas pela resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, incluindo a elaboração do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A população estudada, selecionada por amostragem de conveniência, foi composta pelos pacientes com FC atendidos pela equipe multidisciplinar do IFF/Fiocruz. Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de FC confirmado por meio do Teste do

Suor, na faixa etária entre 0 e 18 anos, que compareceram à consulta de pneumologia no período de junho a novembro de 2016. Foram excluídas as crianças institucionalizadas que não tinham um responsável habilitado a responder ao questionário; aquelas que realizaram transplante pulmonar; e crianças com morbidades associadas, como doenças neuromusculares, cardiopatias, doenças do sistema nervoso central e periférico e musculoesquelético que tinham indicação de fisioterapia por essas condições.

Para a coleta de dados foi aplicado um questionário estruturado, elaborado pelos autores, onde as famílias (pais e responsáveis legais) ou os adolescentes respondiam questões relacionadas à realização de fisioterapia e de atividade física regular. Além disso, foi realizada busca ativa por informações complementares referentes aos aspectos clínicos e ao acompanhamento fisioterapêutico nos prontuários das crianças e adolescentes avaliados. As informações pesquisadas e analisadas foram sexo, idade atual, idade do diagnóstico, manifestações clínicas iniciais, acompanhamento fisioterapêutico e comprometimento respiratório caracterizado por necessidade de oxigenioterapia domiciliar, suporte ventilatório não invasivo (VNI) e percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) para crianças maiores de 6 anos. Como acompanhamento fisioterapêutico, foi interrogado se a criança ou adolescente estava

fazendo fisioterapia, se era sozinho ou acompanhado de um profissional, se era em uma instituição pública, privada ou em seu domicílio e com que frequência semanal.

A análise estatística foi realizada por meio do software SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da distribuição das variáveis e a descrição das mesmas como frequências absolutas e relativas. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparações de variáveis não-paramétricas e o  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

Dos 174 pacientes com FC cadastrados no IFF no período de coleta de dados, 43 foram excluídos. A amostra final foi composta por 131 pacientes com mediana de idade de 8,2 (0,4 – 18,8) anos, sendo a maioria do sexo feminino (55,7%). A caracterização geral da amostra encontra-se na tabela 1. Dos responsáveis presentes nas consultas e que responderam a entrevista, 77,1% eram mães. A idade do diagnóstico foi aos 7,2 (1,2–168) meses, suspeitado principalmente pela presença de manifestações clínicas (64,6%), seguida pela triagem neonatal que foi realizada em 26,9% dos pacientes. As manifestações clínicas mais frequentes relacionadas ao diagnóstico foram sintomas respiratórios agudos ou persistentes e déficit nutricional, como estão descritas abaixo, na tabela 2. .

**Tabela 1:** Características gerais da amostra.

VARIÁVEIS	Mediana
Idade (anos)	8,2 (0,4 – 18,8)
Idade do diagnóstico (meses)	7,2 (1,2 – 168)

<b>Idade de início da fisioterapia (meses)</b>	12,0 (1,2 – 180)
<b>% VEF<sub>1</sub>*</b>	80,0 (20 – 131)
<b>Sexo</b>	
Masculino	44,3% (58)
Feminino	55,7% (73)
<b>Responsável</b>	
Pai	13,0% (17)
Mãe	77,1% (101)
Outros	9,9% (13)
<b>Diagnóstico</b>	
Triagem neonatal	26,7% (35)
Clínico	64,9% (85)
Ambos	8,4% (11)
<b>O<sub>2</sub> domiciliar</b>	
Sim	3,1% (4)
Não	96,9% (127)
<b>VNI domiciliar</b>	
Sim	1,5% (2)
Não	98,5% (129)

Os dados são apresentados como mediana (mínimo -máximo) ou % (valor absoluto). %VEF<sub>1</sub> – percentual do volume expiratório final no primeiro segundo. VNI – Ventilação Não-invasiva. \*O VEF<sub>1</sub> foi obtido apenas das crianças acima de 8 anos que haviam realizado prova de função pulmonar.

**Tabela 2:** Manifestações Clínicas Relacionadas ao Diagnóstico.

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>% (n)</b>
Sintomas Respiratórios Agudos ou Persistentes	55,2% (53)
Déficit Nutricional	29,2% (28)
Esteatorréia	13,5% (13)
Íleo Meconial	12,5% (12)
Pólipos e Sinusites	4,2% (4)
Distúrbio Eletrolítico	1,0% (1)
Outros	4,2% (4)

Quanto à realização de fisioterapia respiratória, foi verificado que 82,4% dos pacientes entrevistados relataram realizá-la. A idade do início da realização de fisioterapia foi aos 12 (1,2–180) meses. Destes pacientes, 28,7% realizam somente com o auxílio do fisioterapeuta, enquanto 17,6% realizam em domicílio sem o auxílio deste profissional e 53,7% são acompanhados periodicamente pela

fisioterapia além de realiza-la casa sem auxílio, após a orientação do profissional. A avaliação da frequência semanal de realização da fisioterapia revelou que 51% dos pacientes realizavam de 6 a 7 dias por semana, seguido de 30% que realizavam menos de 3 dias na semana e 19% entre 3 a 5 dias (Tabela 3).

Quanto ao comprometimento do sistema respiratório, apenas 3,1% fazia uso de

oxigenioterapia domiciliar e 1,5% de VNI. Os pacientes que realizaram prova de função pulmonar, apresentaram mediana do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) de 80% (20 – 131%) do predito, valor que se encontra dentro da faixa de normalidade (Tabela 1).

Ao compararmos o grupo que realizava com o grupo que não realizava fisioterapia, não

houve diferença significativa em relação à idade e ao número de internações no último ano. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em relação ao percentual predito do VEF<sub>1</sub>, onde o grupo que realiza fisioterapia apresentou menor VEF<sub>1</sub> quando comparado ao grupo que não realiza, em crianças acima de 8 anos (Tabela 4).

**Tabela 3:** Dados Gerais de Fisioterapia

VARIÁVEIS	%
<b>Realiza fisioterapia</b>	
Sim	82,4% (n=108)
Não	17,6% (n=23)
<b>Tipo de auxílio</b>	
Com profissional	28,7% (n=31)
Sozinho	17,6% (n=19)
Ambos	53,7% (n=58)
<b>Frequência semanal</b>	
< 3 dias	29,6% (n=32)
3 a 5 dias	19,4% (n=21)
6 a 7 dias	50,9% (n=55)
<b>Local</b>	
Público	65,2% (n=58)
Privado	33,7% (n=30)
Ambos	1,1% (n=1)
<b>IFF/Fiocruz</b>	
Sim	43,8% (n=39)
Não	56,2% (n=50)

**Tabela 4:** Diferença entre os grupos em relação à realização da fisioterapia.

	REALIZA FISIOTERAPIA	NÃO REALIZA FISIOTERAPIA	p valor
Idade atual (anos)	7,15 (0,4 – 18,8)	11,3 (0,7 - 18)	0,148
Nº Internações no Último Ano	0 (0 – 8)	0 (0 – 5)	0,319
%VEF <sub>1</sub>	76 (20 – 131)	92 (58 -109)	0,011 *

Comparação da idade atual em anos, nº número de internações no último ano e %VEF<sub>1</sub> entre pacientes que realizam fisioterapia e pacientes que não realizam. %VEF<sub>1</sub> – percentual do volume expiratório final no primeiro segundo. Resultados apresentados como mediana e valores mínimo e máximo. \*p < 0,05.

Além disso, foi observada diferença significativa em relação à idade ( $p=0,023$ ), número de internações e porcentagem do VEF<sub>1</sub> predito nos pacientes que realizavam atividade física regular e aqueles que não a realizam, ou

seja, aqueles que realizavam atividade física eram os mais velhos, apresentaram maior VEF<sub>1</sub> e menor número de internações quando comparados ao grupo que não realizava, como apresentado na tabela 5..

**Tabela 5:** Diferença entre os grupos em relação à realização de atividade física.

VARIÁVEIS	REALIZA ATIVIDADE FÍSICA	NÃO REALIZA ATIVIDADE FÍSICA	p valor
Idade atual (anos)	9,9 (2,7 – 17,7)	6,9 (0,4 – 18,8)	0,02 *
Nº de Internações no Último Ano	0 (0 – 2)	0 (0 – 8)	0,03 *
%VEF <sub>1</sub>	88,5 (56 – 131)	75 (20 – 105)	0,05 *

Comparação da idade atual em anos, do número de internações no último ano e %VEF<sub>1</sub> entre pacientes que realizam atividade física e pacientes que não realizam. %VEF<sub>1</sub> – percentual do volume expiratório final no primeiro segundo. Resultados apresentados como mediana e valores mínimo e máximo. \* $p < 0,05$ .

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil da assistência clínica e de fisioterapia para pacientes com fibrose cística (FC) cadastrados em um centro de referência no município do Rio de Janeiro. Assim, observamos que a maioria das crianças e adolescentes acompanhados neste centro realizam fisioterapia respiratória desde a primeira infância, o que corrobora a importância da fisioterapia no manejo respiratório desses pacientes logo após o diagnóstico, incluindo os processos contínuos de avaliação, aconselhamento e suportes iniciais<sup>9,10</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado que crianças com FC, sintomáticas ou não, tem evidência de obstrução de pequenas vias aéreas<sup>11-14</sup>, o que torna aconselhável a realização de fisioterapia respiratória precoce e o acompanhamento nos centros de referência<sup>15</sup>. Em nossa amostra, a idade do início

do acompanhamento fisioterapêutico se mostrou adequada, uma vez que está próxima à idade do diagnóstico. Além disso, a análise da gravidade da amostra no presente estudo sugere que os participantes com que realizaram prova de função pulmonar, estavam em boas condições clínicas, visto que a média do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) se encontrou dentro da faixa de normalidade.

Quanto à idade do diagnóstico, encontramos mediana de 7,2 meses, menor que o valor divulgado no último Registro Brasileiro, onde a mediana da idade do diagnóstico foi de 1,2 anos. Porém, a mediana deste estudo ainda se apresentou maior que o valor encontrado nos EUA e Europa em seus últimos registros, com mediana de 4 e 3,6 meses, respectivamente, para idade do diagnóstico<sup>3,16,17</sup>. O estudo de De Monestrol e Cols (2011) mostrou que os pacientes diagnosticados após 24 meses de idade possuem elevada morbidade pulmonar, hepática e nutricional<sup>18</sup>. Assim, torna-se de

extrema importância o diagnóstico antes dos 2 anos de vida.

A partir da criação do Programa de Triagem Neonatal, pelo Ministério da Saúde, o percentual de casos novos diagnosticados passou de 2,2% em 2009 para 68,7% em 2014. Novamente, o diagnóstico precoce tem impacto significativo na sobrevida desses pacientes, uma vez associado ao tratamento especializado e ao seguimento clínico dos afetados<sup>19-22</sup>. Ademais, a triagem neonatal pode propiciar o aconselhamento genético e o encaminhamento dos pacientes aos centros de referência para cuidados especializados e estratégias de prevenção, bem como eliminar erros diagnósticos, condutas inadequadas e complicações da doença, prevenindo comorbidades<sup>23</sup>.

Por outro lado, a independência e o autocuidado, são mecanismos essenciais para a melhora da qualidade de vida do paciente com doença pulmonar crônica, bem como de seus cuidadores e familiares. Na amostra estudada, por exemplo, o cuidador que compareceu com maior frequência nas consultas foi a mãe, o que sugere a necessidade de englobar os demais componentes da família no cuidado dessas crianças e adolescentes. Além disso, entre os participantes deste estudo que realizavam fisioterapia respiratória, 53,7% frequentavam um ambulatório de fisioterapia e seguiam as orientações do profissional em seu domicílio, o que ressalta a independência do paciente com doença pulmonar crônica ao realizar a fisioterapia em conjunto com seus cuidados diários, porém sem deixar de consultar o profissional adequado.

Curiosamente, ao compararmos os participantes que realizavam com os que não realizavam fisioterapia respiratória, foi observado que aqueles que realizavam eram mais graves de acordo com a prova de função pulmonar. Tal observação pode ter se dado pelo reconhecimento da importância da fisioterapia respiratória para a melhora clínica, o que leva os pacientes sintomáticos e mais graves a obterem maior adesão.

Sobre a baixa adesão à atividade física na amostra, é sabido que pacientes com FC apresentam diversas limitações fisiológicas relacionadas à doença que contribuem para a redução da capacidade do exercício. Entre elas estão as alterações relacionadas às respostas ventilatórias ao exercício, decorrente de função pulmonar prejudicada e doença pulmonar obstrutiva características da doença; o metabolismo aeróbico ineficiente devido à prejuízos na oxigenação; a disfunção muscular devido tanto ao status nutricional alterado, quanto a alterações intrínsecas da função muscular; o metabolismo anaeróbico anormal e as influências psicossociais negativas e percepção de vulnerabilidade relacionada aos pacientes com doenças crônicas em geral<sup>24,25</sup>.

Swisher e Cols. desenvolveram um guia de recomendações de atividade física para pacientes com FC, no qual enfatiza que crianças pequenas de 1 a 6 anos devem realizar atividade física regular, desenvolvida de forma apropriada por, no mínimo 60 minutos diariamente, não sendo recomendados programas formais de atividade aeróbica e exercícios de endurance. Já os escolares e adolescentes devem realizar exercício aeróbico durante 30-60 minutos, 3 vezes por semana ou

mais, para melhorar o condicionamento. Em alguns casos, até 60 minutos diários de exercício vigoroso pode ser útil para atender às diretrizes de atividade física<sup>26</sup>.

Por fim, como limitações do presente estudo, podemos apontar o fato de ter sido um estudo transversal realizado em um único centro de referência, o que dificulta a generalização dos resultados, e o baixo tamanho amostral, por se tratar de uma doença rara. Logo, apontamos que novos estudos sejam realizados abrangendo populações maiores de maneira multicêntrica.

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, pode-se concluir que as crianças e adolescentes com FC acompanhados no IFF/Fiocruz, centro de referência para atendimento da doença, se encontram, em sua maioria, em boas condições clínicas, sendo que especialmente os mais graves de acordo com a prova de função pulmonar, realizam fisioterapia respiratória com auxílio de fisioterapeuta através do SUS. A atividade física, encorajada por muitos estudos devido aos seus benefícios nesta população, foi escassa na amostra estudada, o que demonstra a necessidade de implementação de programas públicos voltados para a reabilitação de forma regular para crianças e adolescentes com FC.

## REFERÊNCIAS

1. Ramsey BW, Banks-Schlegel S, Accurso FJ, Boucher RC, Cutting GR. Future Directions in Early Cystic Fibrosis Lung Disease Research: An NHLBI Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr; 185(8): p. 887-92.
2. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies. *Respir Care*. 2009 Apr; 54(4): p. 522-37.
3. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística; 2014.
4. Tagle MS. Epidemiología de la fibrosis quística del páncreas en Chile. Revisión de 60 Pacientes. *Rev. Pediatría*. 1988;31:212-17.
5. Mall MA, Boucher R. Pathophysiology of cystic fibrosis lung disease. In Mall MA, Elborn JS. *ERS Monograph: Cystic Fibrosis*.: European Respiratory Society; 2014. p. 1-13.
6. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Respiratory Medicine*. 2006 Feb; 100(2): p. 191-201.
7. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 224, DE 10 DE MAIO DE 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS - FIBROSE CÍSTICA. Diário Oficial da União. 2010 mai. 11; Seção 1. p. 32-35.
8. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 745 DE 22 DE DEZEMBRO DE 2005. Diário Oficial da União. 2005 dez. 23; Seção 1. p.123.
9. Prasad A, Main E. Finding evidence to support airway clearance techniques in cystic fibrosis. *Disability and Rehabilitation*. 1998; 20(6/7): p. 235-246.
10. Prasad A, Main E, Dodd ME. Finding Consensus on the Physiotherapy Management of Asymptomatic Infants With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2008; 43: p. 236-244.
11. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32: p. 356-366.
12. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ*. 1995; 310: p. 1571-1572.
13. Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, Castle RA, Madge S, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358: p. 1964-1965.
14. Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: p. 1133-1138.
15. Mahadeva R, Webb , Westerbeek Rc, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation

to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998 Jun; 316: p. 1771-5.

16. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014 Annual Data Report. , Bethesda, Maryland; ©2015 Cystic Fibrosis Foundation.

17. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry Annual Data Report. ; 2014.

18. De Monestrol I, Klint A, Sparén P, Hjelte L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011; 25(3): p. 298-305.

19. Thiesem AL, Alberton LC. Teste do suor. In Neto NL. *Fibrose Cística: Enfoque Multidisciplinar*. Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde; 2009. p. 59-76.

20. Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, Morais HA. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Rev. Nutr*. 2008; 21(6): p. 725-37.

21. Valentim L. Diagnóstico. In Neto NL. *Fibrose Cística: Enfoque Multidisciplinar*. 2nd ed. Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde; 2009. p. 43-58.

22. Valentim L, Vieira IEN, Ruhland L, Neto NL, Cunha RV, Rubi SMG. Triagem neonatal. In Neto NL. *Fibrose Cística: Enfoque Multidisciplinar*. 2nd ed. Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde; 2009. p. 93-114.

23. Reis FJC, Damaceno. Fibrose cística. *J. pediatr*. 1998; 74(Supl. 1): p. S76-94.

24. Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Expert Rev. Respir. Med*. 2012; 6(3): p. 341-352.

25. Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, Scichilone N, Cuttitta G, Interrante A, et al. Effects of exercise training and montelukast in children with mild asthma. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008; 40(3): p. 405-412.

26. Swisher AK, Hebestreit H, Mejia-Downs A, Lowman JD, Gruber W, Nippins M, et al. Exercise and Habitual Physical Activity for People With Cystic Fibrosis: Expert Consensus, Evidence-Based Guide for Advising Patients. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2015; 00: p. 1-14.