



ARTIGO ORIGINAL

Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística

Study of lung involvement in patients with cystic fibrosis

Eduardo C. Dornelas¹, Maria I.M. Fernandes², Livia C. Galvão³, Geruza A. Silva⁴

Resumo

Objetivo: O trabalho teve por finalidade caracterizar o acometimento do aparelho respiratório de pacientes com fibrose cística a fim de termos um panorama do quadro pulmonar dos mesmos.

Métodos: Avaliação de dados obtidos, retrospectivamente, de prontuários médicos e de resultados prospectivos de gasometria arterial e espirometria de 16 pacientes com fibrose cística fora do quadro de doença pulmonar agudizada, com idade maior ou igual a 6 anos, de ambos os sexos, seguidos no ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Resultados: A mediana de idade dos pacientes foi de 114 meses (9 anos e 6 meses) com variação de 72 - 360 meses. 68,75% são do sexo masculino. A tosse produtiva foi o sintoma mais freqüente (75% da população estudada). 100% dos indivíduos possuem cultura de escarro positiva de longa data (pelo menos 1 ano), sendo 81,25% por *Pseudomonas aeruginosa*. A gasometria arterial revelou alguma anormalidade em 81,25% dos indivíduos e a espirometria em 56,25% dos indivíduos.

Conclusão: Todos os pacientes analisados apresentam pelo menos um tipo de alteração pulmonar. A gasometria arterial detectou maior número de pacientes com alteração na função pulmonar do que a espirometria, porém os dois exames complementam-se para uma boa avaliação funcional pulmonar.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 295-299: fibrose cística, função pulmonar, gasometria, espirometria.

Introdução

A fibrose cística é uma doença hereditária (padrão autossômico recessivo) grave e com uma incidência em torno de 1 a cada 2000 nascimentos¹. As alterações gené-

Abstract

Objective: To characterize the involvement of the respiratory apparatus of patients with cystic fibrosis in order to obtain a comprehensive view of their pulmonary picture.

Methods: Data were obtained retrospectively from the medical records of 16 patients with cystic fibrosis; arterial gas and spirometry data were obtained prospectively for the same patients, who were not in an acute pulmonary situation. The patients were subjects of both sexes aged 6 years or older who were followed up at the Pediatrics Outpatient Clinic of the University Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, USP.

Results: Median patient age was 114 months (9 years and 6 months) ranging between 72 - 360 months, and 68.75% were males. Productive cough was the most frequent symptom observed in 75% of the population studied. All patients had positive sputum culture obtained at least one year before, with *Pseudomonas aeruginosa* being detected in 81.25% of the cases. Arterial gases revealed some abnormalities in 81.25% of the patients and spirometry revealed abnormalities in 56.25%.

Conclusion: All patients presented at least one type of pulmonary alteration. Measurement of arterial gases detected a larger number of patients with altered pulmonary function than did spirometry, but the two examinations complemented each other for a good evaluation of pulmonary function.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 295-299: cystic fibrosis, pulmonary function, arterial gas, spirometry.

licas que ocorrem são mutações no gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), localizado no braço longo do cromossomo 7 na posição 7q31, levando a problemas funcionais da proteína decodificada a partir desse gene. Tal proteína possui 1480 aminoácidos e controla o canal de Cl⁻ regulado pelo AMPc presente na superfície de células epiteliais. Já foram identificadas cerca de 350 mutações diferentes neste gene, mas a mais comum é referida como a ΔF508, indicando a deleção de três pares de bases, o que resulta na ausência de fenilalanina da posição 508 da seqüência de aminoácidos².

1. Monitor do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

2. Prof^a Doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

3. Prof^a Doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

4. Prof^a Doutora do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Fonte financiadora: CNPq.

As principais manifestações clínicas da fibrose cística são síndrome de má absorção devido à insuficiência pancreática exócrina, perda excessiva de eletrólitos no suor (fato que predispõe as crianças menores a episódios de depleção salina, especialmente diante de vômitos e/ou diarreia e durante o verão³), doença pulmonar obstrutiva crônica, dentre outras. Todas elas iniciam comumente no primeiro ano de vida, levando a um quadro de desnutrição com crescimento pênodo-estatural e amadurecimento ósseo retardados⁴.

O diagnóstico clínico de fibrose cística deve ser cogitado diante dos seguintes elementos: 1) presença de fibrose cística na irmandade ou em parentes, ou referência de um óbito inexplicável na família, com quadro clínico compatível com fibrose cística; 2) presença de íleo meconial; 3) infecções respiratórias de repetição; 4) a ocorrência de doença pulmonar obstrutiva crônica não relacionada ao tabagismo; 5) diarreia crônica, especialmente se apresentar fezes esteatorréicas; 6) déficit pênodo-estatural em crianças com ingestão alimentar razoável e alguma manifestação respiratória e/ou digestiva; 7) edema e anemia no primeiro semestre de vida⁴. Dos exames complementares, o que realmente firma o diagnóstico é o teste do cloro no suor com aumento da excreção de cloro e/ou sódio no suor. O suor é induzido por iontoforese por pilocarpina, segundo a técnica de Gibson-Cooke. Uma concentração de cloro no suor maior que 60mmoles/l em duas ocasiões diferentes, em amostras contendo pelo menos 100mg de suor, confirma o diagnóstico de fibrose cística².

As doenças pulmonares como pneumonias de repetição, bronquiectasias, com tendência à colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* são os principais fatores limitantes para a longevidade dos pacientes com fibrose cística².

Dessa forma, este artigo tem por objetivo a) analisar algumas características de identificação da população em estudo; b) analisar o estado pênodo-estatural; c) analisar o quadro respiratório atual, inclusive com análise dos principais agentes infecciosos, do tempo de colonização na árvore brônquica, como também, análise de dados laboratoriais de gasometria arterial (pH, PaO₂, PaCO₂ e diferença alvéolo-arterial de oxigênio) e de espirometria (especialmente, capacidade pulmonar total e volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada, usados para avaliar, respectivamente, caráter restritivo e obstrutivo da disfunção ventilatória pulmonar). A partir disso, correlacionar a gasometria arterial (rotineiramente utilizada no ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto como parâmetro de avaliação do quadro pulmonar de pacientes mucoviscidóticos) com a espirometria (não utilizada rotineiramente).

Casística e Métodos

Após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP - USP, foram avaliados

dados obtidos, retrospectivamente, de prontuários médicos e dados prospectivos de gasometria arterial e espirometria (ambos realizados no laboratório de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -USP-) de 16 pacientes com fibrose cística fora do quadro de doença pulmonar agudizada (ou seja, que não estavam necessitando de internação por problemas respiratórios, por não apresentarem sinais/sintomas, ou apresentá-los de forma leve), com idade maior ou igual a 6 anos (por limitação técnica na realização da espirometria), de ambos os sexos, seguidos no ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

O protocolo utilizado verificou dados de identificação (idade, sexo, cor); Cl⁻ no suor; idade do diagnóstico; análise genética; peso; estatura; análise microbiológica (agente microbiano encontrado na cultura de escarro e desde quando há a colonização); manifestações clínicas atuais, sejam intestinais (diarreia crônica - esteatorréia -, distensão abdominal) ou respiratórias (tosse seca, tosse produtiva, dispnéia) e dados laboratoriais de gasometria arterial (principalmente a diferença alvéolo arterial de oxigênio) e da espirometria (principalmente capacidade pulmonar total e a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade pulmonar total).

Quanto à gasometria, foi realizada uma monofásica. Retirou-se cerca de 1ml de sangue arterial do paciente em repouso, na posição sentada, respirando ar ambiente. Avaliaram-se pH, PaCO₂, PaO₂ e diferença alvéolo arterial de oxigênio, utilizando-se do equipamento Corning® 178pH/Blood Gas Analyser.

Quanto à espirometria, realizada na posição sentada com o espirômetro *Maxi Modular Lung Analyzer Warren Collins* com *Helium Analyzer 21212.21214*, obtiveram-se a capacidade residual funcional (quantidade de ar presente nos pulmões após uma expiração normal), a capacidade pulmonar total (volume máximo de ar contido nos pulmões inflados), a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre a capacidade vital forçada e o fluxo expiratório forçado 25-75. Os valores de referência dos dados laboratoriais utilizados são os propostos por Torres⁵, 1992.

As análises estatísticas realizadas foram as seguintes: a) média aritmética e desvio padrão de alguns parâmetros gasométricos (pH, PaO₂, PaCO₂ e diferença alvéolo arterial de oxigênio) e espirométricos (capacidade pulmonar total e volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada); b) mediana e limites de variação da idade dos pacientes no momento da realização deste estudo, da idade dos mesmos no momento do diagnóstico e da dosagem de Cl⁻ no suor; c) teste de correlação entre as variáveis PaO₂ *versus* a diferença entre o previsto e o observado da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade pulmonar total⁶.

Resultados

A análise de algumas características da população do presente estudo (Tabela 1) evidencia o seguinte: a mediana de idade é de 114 meses (9 anos e 6 meses); 93,75% (15) são brancos, e apenas 1 é mulato; 68,75% (11) são do sexo masculino; 81,25% (13) apresentam a forma mista da doença, ou seja, apresentam manifestações respiratórias e gastrintestinais (mas 100% apresentam manifestações pulmonares); a mediana do nível de cloreto no suor é de 104,4mEq/l; 56,25% (9) apresentam a deleção (F508 como marcador genético da doença; e a mediana de idade do diagnóstico foi de 15 meses (1 ano e 3 meses).

Há um baixo nível pândero-estatural desses pacientes. Observou-se que 31,25% dos indivíduos estão abaixo do percentil 5 da relação estatura/idade, e 37,5% dos indivíduos estão abaixo do percentil 5 da relação peso/idade, de acordo com as tabelas de referência do NCHS (*National Center for Health Statistics*).

A tosse produtiva é o sintoma mais freqüente (75 %) da população em estudo, e 100% dos indivíduos possuem cultura de escarro positiva de longa data (mínimo de 1 ano, e mediana de 6 anos), seja pelo *Staphylococcus aureus* (75% da população), seja pela *Pseudomonas aeruginosa* (81,25% da população).

Dados laboratoriais da gasometria arterial e da espirometria (Tabela 2) evidenciam que 81,25% dos indivíduos (com exceção do 13, 14 e 16) possuem disfunção alvéolo-capilar. Também nota-se, observando os valores da CPT e da VEF1/CVF, que os indivíduos 1,5,8,15 e 16 têm uma disfunção obstrutiva e que os indivíduos 2,3,7 e 9 têm uma disfunção mista (obstrutiva + restritiva). Os demais indivíduos não apresentaram alteração desses parâmetros. Dessa maneira, a gasometria arterial conseguiu detectar 13 indivíduos com função pulmonar alterada (disfunção alvéolo-capilar) de um total de 16, ou seja, 81,25% dos indivíduos. Por outro lado, a espirometria conseguiu detectar 9 indivíduos com função pulmonar alterada (destes, 5 com disfunção obstrutiva e 4 com disfunção obstrutiva e restritiva - mista -), de um total de 16, ou seja, 56,25% dos indivíduos.

Discussão

Neste estudo, a fibrose cística teve seu diagnóstico feito muito tardiamente, uma vez que a mediana de idade da confirmação diagnóstica foi de 15 meses (1 ano e 3 meses). Apesar das manifestações clínicas respiratórias e/ou gastrintestinais iniciarem-se em torno dos 3 meses de idade, o

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com fibrose cística

N	Idade	Sexo	Id	CL ⁻	Genética	P/I	E/I	Δt
01	288m	M	144m	119,9	2183A-G	10-05	25	07 a
02	216m	F	48m	109,5	NI	25-10	50	06 a
03	204m	M	60m	103,1	ΔF508	<5	<5	10 a
04	84m	M	5m	84,3	ΔF508	50-25	10-25	06 a
05	84m	M	2m	90,0	ΔF508	<5	<5	04 a
06	84m	F	3m	105,7	ΔF508	<5	<5	06 a
07	72m	F	6m	112,1	ΔF508	<5	<5	06 a
08	156m	M	4m	81,1	G542X	25-10	25-10	09 a
09	192m	F	96m	88,3	G542X	<5	25-10	08 a
10	120m	M	3m	89,2	ΔF508	25-10	50	01 a
11	108m	M	4m	112,0	ΔF508	25-10	10-05	05 a
12	72m	M	60m	72,0	NI	50-25	75-50	01 a
13	84m	M	6m	92,1	ΔF508	10	75-50	06 a
14	96m	M	24m	130,7	NI	50-25	75-50	03 a
15	240m	F	48m	123,4	ΔF508	<5	25-10	02 a
16	360m	M	144m	136	NI	25-10	<5	02 a
Me	114m	-	15m	104,4	-	-	-	-
V	72-360m	-	2m-144m	72-136	-	-	-	-

N: número de indivíduos; **ID:** idade do diagnóstico; **CL⁻:** dosagem de cloreto no suor (em mEq/l); **Genética:** marcador genético da doença; **E/I:** percentil, segundo o NCHS, da estatura em relação à idade; **P/I:** percentil, segundo o NCHS, do peso em relação à idade; **m:** meses; **M:** masculino; **F:** feminino; **Me:** mediana; **V:** limites de variação; **NI:** não identificado; **ΔF508:** um tipo de deleção; **G542X:** um tipo de mutação; **2183A-G:** um tipo de mutação; **Δt:** tempo de colonização da árvore brônquica (baseado na cultura de escarro)

Tabela 2 - Dados laboratoriais de gasometria arterial e espirometria de pacientes com fibrose cística

N	GASOMETRIA ARTERIAL							ESPIROMETRIA					
	pH	PaO ₂	PaCO ₂	D(A-a)O ₂				CPT		VEF ¹ /CVF			
				O	VMN	P-O	P	O	%P	P	O	P-O	
01	7,37	66,1	40,1	24,9	13,2	-11,7	6,1	6,9	113,1	77	41,2	35,8	
02	7,42	72,5	33,7	27,5	11,6	-15,9	5,3	3,1	58,4	80	61,5	18,5	
03	7,35	56,3	42,7	32,4	11,6	-20,0	5,6	3,3	58,9	79	63,6	15,4	
04	7,42	74,9	36,5	22,2	8,6	-13,6	1,7	1,9	111,7	71	77,7	-6,7	
05	7,36	68,0	37,5	27,9	8,9	-19,0	1,6	1,9	118,7	72	66,6	5,4	
06	7,43	82,0	38,0	12,0	8,9	-3,1	1,5	1,6	106,6	73	83,3	-10,3	
07	7,34	57,1	44,5	29,8	8,6	-21,2	1,0	0,7	70,0	77	66,6	10,4	
08	7,44	88,0	32,0	13,8	10,5	-3,3	2,9	4,0	137,9	86	79,3	6,7	
09	7,50	60,1	40,7	30,8	11,3	-19,5	4,7	3,1	65,9	82	50,0	32,0	
10	7,41	81,9	31,7	20,1	9,7	-10,4	2,5	2,8	112,0	65	76,1	-11,1	
11	7,47	81,3	29,8	23,0	9,4	-13,6	2,0	2,2	110,0	68	68,7	-0,7	
12	7,45	67,2	30,0	36,2	8,6	-27,6	1,8	2,0	111,1	70	81,8	-11,8	
13	7,43	90,3	34,8	7,1	8,9	1,8	2,1	2,4	114,2	68	83,3	-15,3	
14	7,44	92,6	32,5	7,8	9,2	1,4	2,4	2,8	116,6	65	90,0	-25,5	
15	7,45	81,5	32,7	19,1	12,4	-6,7	4,8	3,9	81,2	81	54,5	26,5	
16	7,45	82,0	39,0	10,4	15,1	4,7	5,9	4,9	83,0	76	58,6	17,4	
M	7,42	75,1	36,0	22,1	10,4	-11,7	3,2	2,9	-	74	68,9	5,45	
DP	0,043	11,2	4,4	9,54	1,9	9,88	1,7	1,4	-	6,1	13,2	17,1	
VN	*	.	..	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

N: número de indivíduos; **PaO₂**: pressão arterial de O₂; **PaCO₂**: pressão arterial de CO₂; **D(A-a)O₂**: diferença alvéolo arterial de oxigênio; **CPT**: capacidade pulmonar total; **VEF¹/CVF**: volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade pulmonar total; **VMN**: valor máximo normal; **M**: média aritmética; **O**: observado; **DP**: desvio padrão; **%P**: percentagem do previsto; **VN**: valores normais; *: 7,35-7,45; .: 75-95mmHg; ..: 35-45mmHg

atraso em se fazer o diagnóstico da fibrose cística talvez deva-se à superposição de sinais e sintomas de patologias comuns do nosso meio, como é o caso das diarreias crônicas, da desnutrição e das infecções pulmonares⁷.

Dados na literatura⁸⁻¹⁰ sugerem que o baixo nível pondero-estatural e a deterioração pulmonar nos pacientes com fibrose cística estão intimamente relacionados. Esse fato pôde ser observado neste trabalho, em que foi evidenciado um baixo nível pondero-estatural na população estudada associado à 100% de sintomatologia respiratória e à colonização da árvore brônquica de longa duração, sendo esta, uma das principais limitações para a longevidade desses pacientes².

As alterações pulmonares iniciais ocorrem nas pequenas vias aéreas, progredindo para as vias maiores. Rolhas mucopurulentas, infiltrado inflamatório, hipertrofia das glândulas submucosas e metaplasia epitelial já podem ser observadas em necrópsias aos 4 meses de idade. O quadro respiratório, tendo a tosse produtiva como sintoma mais proeminente, progride para bronquiectasias; o parênquima

pulmonar é envolvido, porém em menor grau que as vias aéreas¹. Em um estudo realizado com 29 pacientes portadores de fibrose cística, no qual foram comparados dados de espirometria destes com a idade média de 6 meses, e após, aos 5 anos e 10 meses (média), notou-se que eles têm tendência a ter um pulmão com hiperinsulflação e com disfunção nas pequenas vias aéreas, apesar de não haver grandes mudanças nos valores de medida da resistência das vias aéreas. Notou-se também que fatores externos, como o número e a severidade de infecções respiratórias (especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*), afetam tanto o quadro clínico quanto as medidas de função pulmonar desses pacientes¹¹.

A gasometria arterial conseguiu detectar alteração na função pulmonar em 81,25% dos indivíduos, e a espirometria, em 56,25% (com 50% de sobreposição), ao contrário do que ocorre com as crianças com fibrose cística de até 1 ano de idade, que ainda possuem a função pulmonar preservada^{12,13}. Contudo, ao passar de 5 anos de acompanhamento clínico desses pacientes, apenas ¼ deles não apresentam um declínio da função pulmonar¹⁴.

Não se pode afirmar, entretanto, que a gasometria arterial, isoladamente, seja o exame mais adequado para avaliação da função pulmonar de pacientes com fibrose cística. A correlação PaO_2 versus P-O VEF¹/CVF mostra um índice de correlação regular⁶ inverso ($r = -0,54$), evidenciando que a gasometria arterial e a espirometria vêm a ser dois exames laboratoriais independentes ao avaliarem componentes diferentes da função pulmonar: o primeiro, a hematose e a ventilação alveolar; e o segundo, a ventilação total. Analisando-se a literatura¹⁵⁻¹⁸, observa-se, contraditoriamente, que o estudo da função pulmonar em pacientes com fibrose cística centra-se muito mais na análise de valores obtidos na espirometria, uma vez que o fluxo expiratório forçado 25-75 (o fluxo médio de ar expirado durante a metade central da capacidade vital forçada, medido em litros por segundo) e, principalmente, a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre a capacidade vital forçada (relação do volume de ar expirado durante o primeiro segundo de um esforço expiratório máximo e realizado de maneira rápida sobre a diferença de volume de ar entre a inspiração e a expiração completas, medida ao nível da boca, quando realizada com esforço expiratório máximo e de maneira rápida) tornaram-se parâmetros consagrados para avaliação da função pulmonar destes pacientes¹⁴.

Conclui-se que a totalidade dos indivíduos avaliados com fibrose cística está com algum grau de acometimento pulmonar, pelo menos com colonização crônica (maior que 1 ano) da árvore brônquica por agentes como a *Pseudomonas aeruginosa* e/ou *Staphylococcus aureus*. A gasometria arterial detectou maior número de pacientes com alteração na função pulmonar do que a espirometria, porém os dois exames complementam-se para uma boa avaliação funcional pulmonar dos pacientes estudados.

Referências bibliográficas

1. Gracey M, Anderson CM. Cystic Fibrosis: gastrointestinal and nutritional aspects. In: Gracey M, Burke V. Pediatric Gastroenterology and Hepatology. 3ª ed. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1993. p.531-55.
2. Sharon LB, Adelson JW. Cystic Fibrosis – Gastrointestinal complications and gene therapy. *Pediatr Clin N Amer* 1996; 43: 157-96.
3. Colin AA, Wohl M EB. Cystic Fibrosis. *Pediatr Ver* 1994; 15: 192-200.
4. Barbieri D, Koda YL. Mucoviscidose (Fibrose Cística). In: Barbieri D, Koda YL. Diarréia crônica na infância. São Paulo: Sarvier; 1986. p.173-91.
5. Torres LAGMM. Valores de referência da função pulmonar em crianças de Ribeirão Preto [dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 1992.
6. Siegel S. The Kendall Rank Correlation Coefficient: r . In: Siegel S. Estatística não paramétrica. 1ª ed. Mc Graw-Hill Book Company; 1956. p.213-23.
7. Damaceno N, Campos JVM, Carvalho CRR, Kotze LMS. Fibrose Cística. Cadernos de Pós-Graduação – IBEPGE. 1996.
8. Ramsey BW, Farrel PM, Penchars P and the Consensus Committee. Nutricional assesment and management in Cystic Fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-16.
9. Stark LJ, et al. Behavioral intervention to improve calorie intake of children with Cystic Fibrosis: Treatment versus wait list control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 240-53.
10. Gaskin KJ. The impact of nutricion in Cystic Fibrosis: a Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 7: S12-17.
11. Beardsmore C. Lung function from infancy to school age in Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 73: 519-23.
12. Phelan PD, Gracey M, Williams HE, Anderson CM. Ventilatory function in infants with Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 1969; 44: 393-400.
13. Beardsmore CS, Bar-Yishay E, Maayan C, Yahan Y, Katznelson D, Godfrey S. Lung function in infants with Cystic Fibrosis. *Thorax* 1998; 43: 545-51.
14. Wohl ME. Twelve-month improvement of pulmonary function in Cystic Fibrosis patients using aerolised dornase alfa. *Clinical Series* 1994; 1: 1-6.
15. Oberwalden BB, Theibl A, Rucker A, Zach MS. Chest physiotherapy in hospitalized patients with Cystic Fibrosis: a study of lung function effects and sputum production. *Eur Respir J* 1991; 4: 152-58.
16. Merkus PJFM, Verver S, Van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Lung volumes measured by the forced rebreathing technique in children with airways obstruction. *Eur Respir J* 1992; 5: 879-86.
17. Bosworth DG, Nielson DW. Effectiveness of home versus hospital care in the routine treatment of Cystic Fibrosis. *Ped Pulm* 1997; 24: 42-7.
18. Cory M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with Cystic Fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1998; 41: 583-91.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Inez Machado Fernandes

Depto. de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Ribeirão Preto - SP

Fone: (16) 633.0136