

Artigo original

Técnica de oscilações forçadas na avaliação funcional de pacientes com fibrose cística com idade superior a 18 anos.

Forced oscillation technique for the functional evaluation of cystic fibrosis patients older 18 years.

Adma do Nascimento Lima², Álvaro Camilo Dias Faria¹, Agnaldo José Lopes², José Manoel Jansen², Pedro Lopes de Melo^{1,3}.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de pacientes com fibrose cística com idade maior que 18 anos e avaliar a contribuição da Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) no diagnóstico da fibrose cística. **Metodologia:** O estudo foi realizado em um grupo controle de 23 indivíduos saudáveis, e em um grupo de 27 pacientes com fibrose cística com idade maior que 18 anos que foram avaliados pela FOT e espirometria. **Resultados:** Os pacientes com fibrose cística apresentaram aumento significativo ($p < 0,0001$) na resistência total do sistema respiratório (R0), redução significativa do coeficiente angular da curva de resistência (S) ($p < 0,0006$) e na complacência dinâmica (Cdin,rs) ($p < 0,0001$) em comparação aos indivíduos saudáveis. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo são coerentes com a fisiopatologia da fibrose cística. A FOT descreveu adequadamente estas alterações, demonstrando elevado potencial na avaliação da mecânica pulmonar de pacientes com fibrose cística com idade superior a 18 anos.

Descritores: instrumentação biomédica, mecânica respiratória, técnica de oscilações forçadas (FOT), fibrose cística.

ABSTRACT

Introduction: The aims of this study were (1) to investigate the changes in resistive and reactive properties of the respiratory system of cystic fibrosis patients older than 18 years and (2) assess the contribution of the forced oscillation technique (FOT) in the diagnosis of cystic fibrosis. **Methodology:** The study was conducted in a control group of 23 healthy individuals and a group of 27 cystic fibrosis patients older than 18 years who were assessed by the FOT and spirometry. **Results:** Cystic fibrosis patients presented increased total respiratory resistance (R0) ($p < 0.0001$) and reduced slope of resistance curve (S) ($p < 0.0006$) and dynamic compliance (Cdyn,rs) ($p < 0.0001$) compared to healthy individuals. **Conclusion:** The results of this study are consistent with the pathophysiology of cystic fibrosis. The FOT adequately described these changes, showing great potential in assessing pulmonary mechanics of patients with cystic fibrosis with age over 18 years.

Keywords: biomedical instrumentation, respiratory mechanics, forced oscillation technique (FOT), cystic fibrosis.

1. Laboratório de Prova de Função Pulmonar - Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Laboratório de Prova de Função Pulmonar - Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular - BioVasc, Instituto de Biologia- Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) com apoio do CNPq e FAPERJ. Com conflitos de interesses não declarados. Este trabalho não apresenta conflitos de interesses.

Endereço para correspondência: Universidade do Estado do Rio de Janeiro-Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, Térreo, sala 104, cep 0550-013, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel:55 (0xx 21) 2334-0705, Fax: 55(0xx21) 2334-0692. E-mail: plopes@uerj.br; plopeslib@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum na população branca que leva à redução na expectativa de vida. É causada por uma mutação em um gene no braço longo do cromossomo sete que codifica a glicoproteína de membrana reguladora do transporte de íons (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística-CFTR) das células epiteliais do sistema respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar, pâncreas e aparelho reprodutor.¹ A mutação mais comum é a $\Delta F508$, ocorrendo em cerca de 70% dos cromossomos FC no mundo.² A incidência estimada em indivíduos na população branca varia entre 1:2.000 e 1:2.600 recém-nascidos vivos.³ No Brasil estima-se uma incidência variável conforme a região demográfica, sendo no Estado do Paraná 1:9.520;⁴ e no Rio de Janeiro 1:6.902.⁵

Embora a FC seja uma doença de origem genética, o diagnóstico permanece clínico e não genético. Antes de 1990, era baseado em critérios clínicos e análise dos valores do teste do suor. Com a descoberta do gene da FC e a disponibilidade de análises de suas mutações, bem como da avaliação das propriedades bioelétricas do epitélio respiratório medidas das diferenças do potencial transepitelial, rapidamente expandiu o espectro clínico da doença, incluindo apresentações mais leves e atípicas.⁶

O cuidado da FC tem melhorado dramaticamente nos últimos 60 anos desde a descrição inicial da doença por Anderson⁷ em 1938, quando a expectativa de vida dos pacientes era menor que 1 ano.⁸ Em 2007, a média predita de sobrevivência era de 37,4 anos. Havendo aumento drástico na proporção de pacientes adultos com FC.⁹

A doença pulmonar resulta na maior causa de morbidade e mortalidade¹⁰ sendo responsável por cerca de 85% da mortalidade.¹¹ Ocorre uma obstrução progressiva ao fluxo aéreo devido a impactações mucóides e inflamação das paredes brônquicas, levando a bronquiectasias e destruição secundária do parênquima pulmonar. A FC está associada, predominantemente, ao distúrbio ventilatório obstrutivo, mas em fases mais avançadas, também pode levar à restrição e redução da complacência pulmonar.¹² O VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) tem sido utilizado como um forte preditor de sobrevivência e amplamente adotado em trabalhos clínicos no estudo da função pulmonar em crianças, adolescentes e adultos com FC.¹³ Assim sendo, a espirometria é o padrão-ouro para diagnóstico das alterações na função respiratória de pacientes com FC. Este, porém, é um exame que se baseia na avaliação de fluxos e volumes respiratórios.¹⁴

Com objetivo de avaliar novos parâmetros, associados às propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório, a técnica de oscilações forçadas (FOT),

vem sendo investigada na avaliação da função pulmonar de indivíduos portadores de diversas enfermidades pulmonares. A FOT é de fácil execução, necessitando apenas da cooperação passiva do paciente. Outra vantagem desta técnica é a de proporcionar uma análise detalhada do sistema respiratório, fornecendo parâmetros não disponíveis na espirometria e as demais técnicas convencionais de avaliação da função pulmonar, contribuindo assim para aprofundar nossa compreensão sobre os processos fisiopatológicos que afetam a doença.¹⁵

Não existem estudos na literatura reportando as alterações de mecânica ventilatória exclusivamente em pacientes adultos com FC por meio da FOT.

Tendo por base este contexto, o presente trabalho tem por objetivo, investigar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de pacientes adultos com FC.

METODOLOGIA

A fase experimental desta pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição. Foram obtidos os consentimentos livres e esclarecidos de todos os voluntários, os quais receberam orientações sobre a técnica e o procedimento do estudo. O protocolo obedeceu às orientações da Declaração de Helsinki.¹⁶

No presente estudo foram analisados 27 pacientes, oriundos do ambulatório de FC do HUPE, constituindo o grupo FC (16 do sexo feminino, sendo 2 da raça negra, e 11 do sexo masculino) e no grupo controle, 23 indivíduos saudáveis (14 do sexo feminino, sendo 2 da raça negra e 9 do sexo masculino), através das técnicas de espirometria e oscilações forçadas.

Os exames foram realizados no Laboratório de Provas de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Na realização da espirometria, um espirômetro de circuito fechado (Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems) foi utilizado para mensuração da capacidade vital forçada (CVF), do volume de ar expirado no primeiro segundo da CVF (VEF₁), da razão VEF₁/CVF, do fluxo expiratório entre 25% e 75% (FEF_{25%-75%}) da CVF e a razão deste com CVF (FEF/CVF). Estes parâmetros foram expressos em valores absolutos e percentuais dos valores preditos (% do predito). Sendo os valores de referência obtidos das equações de Knudson e colaboradores¹⁷ e obedecendo às recomendações da "American Thoracic Society".¹⁸ No grupo FC, o distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi classificado utilizando como referência os valores VEF₁/CVF e FEF/CVF (% do valor predito) segundo Jansen.¹⁹ No grupo controle os valores espirométricos de normalidade respeitaram estes mesmos critérios.

O instrumento utilizado para a avaliação da impedância respiratória (Zrs) pela FOT foi o Oscilab versão 2.0, descrito anteriormente na literatura.^{15,20} A FOT multifrequência aplica um sinal de pressão contendo todas as harmônicas de 2Hz entre 4 a 32Hz ao sistema respiratório de um indivíduo ventilando espontaneamente para a estimativa da Zrs. Durante os ensaios, o indivíduo permanecia sentado utilizando um clipe nasal, pressionando suas bochechas e o queixo com as mãos para diminuir a impedância “shunt” das vias aéreas superiores,²¹ respirando calmamente por meio de um bocal. Sendo realizadas três medidas, com duração de 16 segundos cada uma delas respeitando os critérios para aceitação do exame. O resultado final do exame foi obtido a partir da média destas três medidas. A função de coerência mínima para aceitação dos resultados foi de 0,9.¹⁵ Os exames da FOT antecediam aos espirométricos.

A FOT avalia a impedância do sistema respiratório. Esta por sua vez, é dividida matematicamente, em duas partes ou componentes: real, ou resistência (Rrs), e imaginária ou reatância (Xrs), respectivamente. Os componentes resistivos descrevem as perdas friccionais que ocorrem durante o fluxo aéreo (assim como a resistência das vias aéreas medida por pletismografia), e adicionalmente, das resistências: glótica, parede torácica, tecido pulmonar.²² No presente trabalho, foram estudadas a resistência total do sistema respiratório (R0) e o coeficiente angular da curva de resistência (S), que está associado à não-homogeneidade do sistema respiratório. O componente imaginário, ou reatância (Xrs), descreve a energia armazenada, sendo associado às propriedades elásticas e inerciais do sistema respiratório. As propriedades elásticas foram descritas no presente trabalho pela complacência dinâmica (Cdin,sr).¹⁵

Os dados são apresentados como média e desvio padrão. A análise estatística foi realizada nos programas STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc, Tulsa, USA), utilizando o teste Mann Whitney U-test e o teste-t Student, para comparar o grupo FC com o controle. O nível de significância utilizado foi de $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

Na tabela 1 observa-se que as características biométricas dos grupos controle e fibrose cística são similares, não apresentando diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 1 - Características biométricas dos grupos controle e fibrose cística.

| | Grupo Controle (n=23) | Fibrose Cística (n=27) | P |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| Sexo (F/M) | 14 / 09 | 16 / 11 | - |
| Idade (anos) | 25,6±3,1 | 25,0±5,7 | ns (0,44) |
| Peso (kg) | 64,4±12,8 | 59,4±13,7 | ns (0,19) |
| Altura (cm) | 167,1±8,9 | 166,8±8,9 | ns (0,91) |
| IMC (kg/m²) | 23,0±2,8 | 21,2±3,8 | ns (0,06) |

As tabelas 2 e 3 descrevem a função pulmonar e as características clínicas dos pacientes do grupo fibrose cística.

Tabela 2 - Principais características clínicas dos pacientes do grupo fibrose cística relacionadas com a função pulmonar. Classificação espirométrica de acordo com o trabalho proposto por Jansen (1994).

| Espirometria normal | DVO leve | DVO moderado | DVO acentuado |
|---------------------|----------|--------------|---------------|
| n = 6 | n = 3 | n = 9 | n = 9 |
| 22,2 % | 11,1 % | 33,3 % | 33,3 % |

DVO: Distúrbio ventilatório obstrutivo

Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes do grupo de fibrose cística. Dados descritos como (número de indivíduos) e percentual.

| Característica clínica | n (%) |
|---|------------|
| Bronquiectasias / espessamento parede brônquica | (23) 85,2% |
| Sinusopatia crônica | (27) 100% |
| Suficiência pancreática | (10) 37% |
| Insuficiência pancreática exócrina | (17) 63% |
| Insuficiência pancreática endócrina (Diabetes Melito) | (03) 11,1% |
| Colonização <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA) | (12) 44,4% |
| Colonização <i>Complexo Burkholderia cepacia</i> (CBC) e PA | (04) 14,8% |
| Colonização CBC | (02) 7,4% |
| Colonização MRSA e PA | (02) 7,4% |
| Colonização <i>Staphylococcus aureus</i> (SA) | (01) 3,7% |
| Não colonizados | (06) 22,2% |

Tabela 4 - Resultados espirométricos dos pacientes FC e do grupo controle.

| | Grupo Controle (n=23) | Fibrose Cística (n=27) | P |
|----------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| CVF (L)* | 4,2 ± 1,0 | 3,5 ± 1,3 | 0,03 |
| CVF (%)* | 101,7 ± 13,0 | 84,1 ± 25,4 | 0,004 |
| VEF1 (L)* | 3,7 ± 0,8 | 2,3 ± 1,1 | 0,0001 |
| VEF1 (%)* | 105,2 ± 13,8 | 65,8 ± 28,6 | 0,0001 |
| VEF1/CVF * | 88,7 ± 4,4 | 64,4 ± 13,9 | 0,0001 |
| VEF1/CVF (%)* | 103,4 ± 5,1 | 75,0 ± 16,3 | 0,0001 |
| FEF25-75 (L)* | 4,6 ± 1,3 | 1,6 ± 1,3 | 0,0001 |
| FEF25-75 (%)* | 113,3 ± 26,7 | 39,1 ± 30,0 | 0,0001 |
| FEF/CVF* | 110,7 ± 23,8 | 41,8 ± 26,6 | 0,0001 |

* Teste t-Student;

Os pacientes com fibrose cística apresentaram todos os parâmetros espirométricos menores do que o controle (Tabela 4).

As figuras 1 e 2 apresentam os resultados dos parâmetros resistivos obtidos por meio da FOT. Foram observados aumentos significativos em R0 ($p<0,0001$) e redução significativa em S ($p<0,0006$), associada à homogeneidade do sistema respiratório.

A figura 3 mostra redução significativa de Cdin,sr ($p<0,0001$) no grupo FC em relação ao grupo controle.

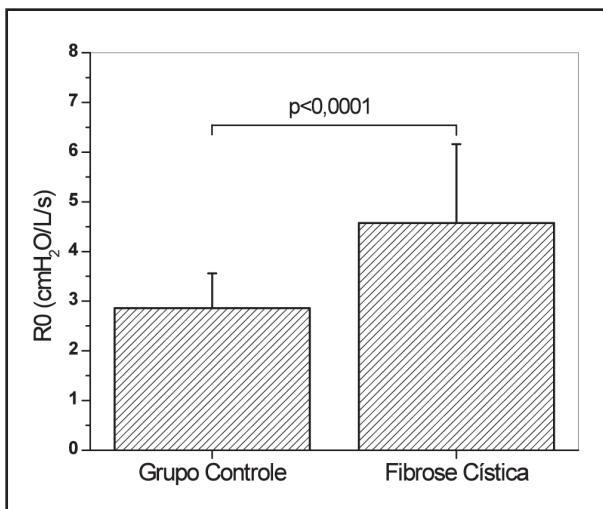


Figura 1 - Comparação entre os valores de resistência total do sistema respiratório em indivíduos normais e pacientes com fibrose cística.

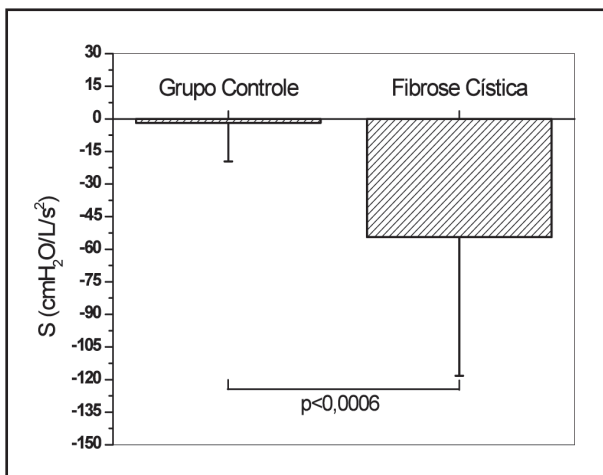


Figura 2 - Comparação entre os valores de coeficiente angular da curva de resistência em indivíduos normais e pacientes com fibrose cística.

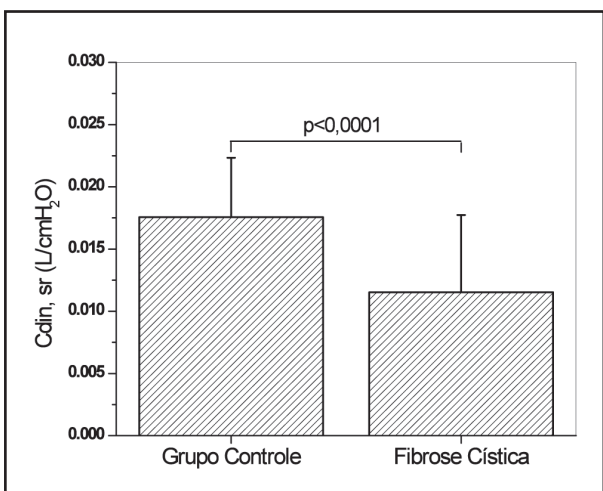


Figura 3 - Comparação entre os valores de complacência dinâmica do sistema respiratório em indivíduos normais e pacientes com fibrose cística.

DISCUSSÃO

A doença pulmonar crônica é a mais grave expressão clínica da FC, sendo que a maioria dos pacientes com FC morrem de insuficiência respiratória devido a infecção e inflamação endobrônquicas, neutrofílica predominantemente.²³ No acometimento predominante das vias aéreas três processos interagem continuamente e progressivamente resultando em destruição pulmonar. São eles: inflamação e infecção endobrônquica crônicas, obstrução das vias aéreas.²⁴ A infecção e inflamação acomete tanto as pequenas quanto as grandes vias aéreas,²⁵ causando lesões progressivas, resultando em dilatação das mesmas (bronquiectasias), com aumento da resistência ao fluxo aéreo. Sendo assim o manejo adequado da infecção pulmonar é de crucial importância para a evolução clínica destes pacientes. O acometimento pancreático exócrino ocorre na maioria dos pacientes (80% a 90% na população americana), estando associado à desnutrição e esta a piora da função pulmonar.²⁶ No estudo atual: 85,2% dos pacientes com FC possuíam bronquiectasias, sendo 77,8% colonizados por algum patógeno, na sua maioria por *Pseudomonas aeruginosa* isoladamente ou em associações (66,6%); 66% com disfunção pancreática exócrina (Tabela 3).

Inicialmente, as infecções nas vias aéreas dos pacientes com FC são causadas mais frequentemente *S.aureus* e *Haemophilus influenzae*, microrganismos que podem ser vistos em crianças com doenças crônicas e adultos com bronquiectasias não causadas por FC. Sendo a patogenidade destes microrganismos em pacientes com FC não claramente definida.²⁷ Durante os anos 60, a *P. aeruginosa* tornou-se o microrganismo mais prevalente na FC. A infecção crônica por este patógeno é um meio de promover a perpetuação do declínio da função pulmonar, levando dano à superfície epitelial, impactações nas vias aéreas e piora progressiva da condutância nas mesmas, resultando em declínio da função pulmonar e, conseqüentemente, aumento da mortalidade.²⁸ O Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc) é um bastonete, aeróbio, gram-negativo, não-fermentador que tem como importante nicho as plantas, sendo um patógeno oportunista em pacientes com FC. Ele infecta 2% a 8% dos pacientes com FC.²⁹ A infecção pelo CBc pode causar declínio na função pulmonar e reduzir a sobrevivência média destes pacientes e quando crônica, tem sido mostrada como fator de risco independente para aumento da morbidade e mortalidade prematura na população com FC.³⁰⁻³²

Apesar do aumento desta prevalência e, embora alguns estudos tenham sugerido a associação do MRSA com aumento de obstrução das vias aéreas, maior uso de antibióticos e piora do curso clínico, o impacto deste microrganismo na FC permanece incerto.³⁴

Cerca de 80% a 90% dos pacientes com FC tem insuficiência pancreática exócrina (IP), que é definida pela elevada excreção fecal elevada de gordura. Esta disfunção está associada com uma pior função pulmo-

nar.²⁶ Neste estudo, encontramos a maioria dos pacientes FC com esta insuficiência (63%), mas numa porcentagem menor que nos registros norte-americanos.^{9,26}

Conforme descrito na tabela 4, todos os parâmetros espirométricos estudados apresentaram redução significativa, tanto em valores absolutos, quanto em percentuais, considerando o grupo FC em relação ao grupo controle. Constatou-se diferença mais pronunciada nos seguintes parâmetros: VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e FEF/CVF (estes descritivos de distúrbio obstrutivo das vias aéreas). A média do VEF₁ percentagem do teórico encontrada nos pacientes do grupo FC foi de 65,8%. Similarmente, Yankaskas e colaboradores encontraram na população adulta americana portadora de fibrose cística um valor médio para VEF₁ de 60,8%.²⁶

Os valores da média e desvio-padrão de CVF e VEF₁/CVF encontrados foram semelhantes ao estudo similar da avaliação pulmonar em indivíduos adultos (maiores que 18 anos), com idade média de 25,8±1,2 anos, feitos por Rosenberg e colaboradores, nos Estados Unidos, onde foram observados valores de 71 ± 6% e 62 ± 4% respectivamente.³⁴

O distúrbio ventilatório na FC é essencialmente obstrutivo. Somente na fase final surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada. As alterações da função pulmonar mais precoces refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, demonstrado por diminuição dos fluxos expiratórios, conforme evidenciado por diminuição do FEF_{25-75%}. Na fase tardia, a fibrose pulmonar leva à redução dos volumes pulmonares, mas com persistência da importante obstrução das vias aéreas.³⁵⁻³⁷

Em estudos brasileiros podemos citar, Andrade e colaboradores que evidenciaram em pacientes com FC, de 18 anos, valores médios de VEF₁ de 50%, VEF₁/CVF% igual a 63%, e FEF_{25-75%} muito baixo, chegando a 19% do previsto.³⁷

REFERÊNCIAS:

- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335:179-188.
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67:117-133.
- Criner GJ, D'Alonzo GE. Pulmonary pathophysiology. Madison, Connecticut: Fence Creek publishing;1999.
- Santos GPC, Domingos MT, Witting EO, Reidi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr* 2005; 81(3):240-244.
- Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Rosa AS, Llerena JJ, Greg J, Grody WW, Degrave WM, Fernandes O, Cabello PH. Cystic Fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Human Biology* 1999; 71(2):189-196.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-951.
- Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56(2):344-399.
- Johson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W. Factors influencing outcomes in Cystic Fibrosis; *Chest* 2003; 123:20-27.
- Cystic Fibrosis Foundation - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2006 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2007.
- Accurso FJ. Update in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173:944-947.
- Cystic Fibrosis Foundation-Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.
- Hodson M, Geddes D, Bush A. Cystic Fibrosis. 3 ed. London: Hodder Arnold; 2007.
- Powers PM, Gerstle R, Lapey A. Adolescents with cystic fibrosis: family reports of adolescent health-related quality of life and forced expiratory volume in one second. *Pediatrics* 2001; 107(5):1-5.
- Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*

Podemos observar que no componente resistivo da impedância analisado neste estudo houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e FC. No grupo dos pacientes com FC ocorreu aumento de R0 (Figura 1, p<0,0001). Achados semelhantes em R0 foram encontrados em outras doenças que causam obstrução das vias aéreas, na asma²¹ e na DPOC.³⁸

A Figura 2 mostra que houve redução significativa de S no grupo FC em relação ao grupo controle (p<0,0006). A redução do parâmetro S está associada à diminuição da homogeneidade do sistema respiratório. Nesse contexto, na FC há maior acometimento das zonas pulmonares superiores e obstrução nas pequenas vias aéreas no estágio precoce.

A Cdin,sr (Figura 3), reflete a distensibilidade das vias aéreas, bem como as complacências do tecido pulmonar e parede torácica.²² A complacência do sistema respiratório é o principal determinante da fase negativa da curva de reatância em baixas frequências.¹⁵ Hyatt e colaboradores sugerem que a redução dos valores da Cdin,sr pode estar associada à diminuição da complacência pulmonar ou um aumento da resistência das vias aéreas.³⁹ Pode-se inferir que as seguintes alterações fisiopatológicas possam estar envolvidas na redução da Cdin,sr na FC: redução do número de pequenas vias aéreas funcionantes em função de inflamação e secreção, tornando-as obstruídas ou obliteradas⁴⁰ e destruição do parênquima pulmonar.⁴¹

Podemos então concluir que a FOT descreveu adequadamente as alterações de mecânica respiratória de adultos com fibrose cística. Foi observado aumento de resistência total, redução de homogeneidade e diminuição da complacência dinâmica do sistema respiratório. Estes resultados confirmam o potencial de utilização da FOT em pacientes com fibrose cística.

Agradecimentos: ao CNPq e a FAPERJ pelo apoio financeiro e a equipe do LIB-UERJ.

- 2002; 8(3).
15. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. A new impedance pectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system. *Review of Scientific Instruments* 2000; 71(7):2867-72.
 16. Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial. 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Edinburgo, Escócia 2000.
 17. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:725-734.
 18. American Thoracic Society 1987 Update. Standardization of spirometry.
 19. Jansen JM. Classificação da síndrome obstrutiva brônquica—uma proposta estatística. Tese (professor titular), Universidade Federal Fluminense; 1994.
 20. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Pneumol*. 2000; 26(4):194-206.
 21. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Design and application of a system for asthma evaluation by the forced oscillation technique. *Free Communications Book of the World Congress of Asthma* 1999;225-29.
 22. MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput* 2001; 39:505-16.
 23. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation Inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:371–378.
 24. Hamutcu R, Rowland JM, Horn MV, Kaminsky C, Eithne F, MacLaughlin, Starnes VA, Woo MS. Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1172–1175.
 25. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22: 972–979.
 26. Yankaskas JR, Marshall SB, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care-Consensus Conferense Report. *Chest* 2004; 125:1S-39S.
 27. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918–951.
 28. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2002; 15(2):194–222.
 29. Lynch JP. Burkholderia cepacia Complex: Impact on the Cystic Fibrosis Lung Lesion. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:596–610.
 30. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970–1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1007–1017.
 31. Liou TG, Adler FR, Fitz-Simmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345–352.
 32. Saiman L, Siegel J. Infection Control in Cystic Fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17(1):57–71.
 33. Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus, in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6):515-21.
 34. Rosenberg SM, Howatt WF, Grum CM. Spirometry and chest roetgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. *Chest* 1992; 101 (4):961-964.
 35. Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.1418-1450.
 36. Loughlin GM, Eigen H. Pulmonary function. In: Respiratory disease in children: diagnosis and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. 263-290.
 37. Andrade EF, Fonseca DLO, Abreu e Silva FA, Menna-Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol* 27(3); 130-131,2001.
 38. Di Mango AMGT, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: Detection by forced oscillation technique. *Respir Med* 2006; 100(3):399–410.
 39. Hyatt RE, Scandon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests. Philadelphia,PA: Lippincott-Raven;1997. p. 76-78.
 40. Kruhlak RT, Jones RL, Brown NE. Regional air trapping before and after exercise in young adults with cystic fibrosis. *West J Med* 1986; 145:196-199.
 41. Hart N, Polkey MI, Clément A, Boulé M, Moxham J, Lofaso F, Fauroux B Changes in pulmonary mechanics with increasing disease severity in children and young adults with cystic fibrosis. *Respir Crit Care Med* 2002; 166:61–66.