

**CAMILA ISABEL DA SILVA SANTOS**

**EFEITO DA ANTIBIOTICOTERAPIA E  
DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NA FUNÇÃO  
PULMONAR DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA  
EM EXACERBAÇÃO PULMONAR AGUDA**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**CAMILA ISABEL DA SILVA SANTOS**

**EFEITO DA ANTIBIOTICOTERAPIA E  
DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NA FUNÇÃO  
PULMONAR DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA  
EM EXACERBAÇÃO PULMONAR AGUDA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

**CO-ORIENTADOR:** Prof. Dr. André Moreno Morcillo

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sa59e Santos, Camila Isabel da Silva  
Efeitos da antibioticoterapia e técnica de expiração forçada na função pulmonar de pacientes com fibrose cística em exacerbação pulmonar aguda / Camila Isabel da Silva Santos. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : José Dirceu Ribeiro  
Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fisioterapia. 2. Fisioterapia em crianças. 3. Pediatria. 4. Fibrose cística. I. Ribeiro, José Dirceu. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Effects of the antibiotic therapy and the forced expiratory technique in the pulmonary function of patients with cystic fibrosis in acute pulmonary exacerbation**

**Keywords:** • Physiotherapy  
• Physiotherapy in children  
• Pediatrics  
• Cystic fibrosis

**Titulação: Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente**  
**Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**  
**Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargo**  
**Profa. Dra. Sara Lúcia Silveira de Menezes**  
**Profa. Dra. Ivete Breda Alonso Saad**  
**Prof. Dr. Emílio Carlos Elias Baracat**

**Data da defesa: 06 - 08 - 2008**

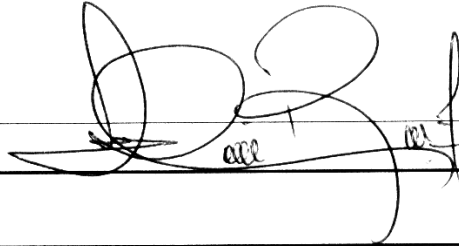
---

**Banca Examinadora da tese de Doutorado**


---

**Orientador:**

**Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**

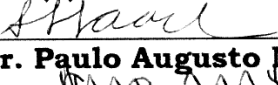


**Membros:**

  
**1. Prof. Dr. Emilio Carlos Elias Baracat**

  
**2. Prof.(a) Dr(a). Sara Lucia Silveira de Menezes**

  
**3 Prof.(a) Dr(a). Ivete Alonso Bredda Saad**

  
**4. Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos**

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 2008**

---

***DEDICATÓRIA***

*Aos meus pais,  
Sérgio e Marina,  
pela constância evidente,  
e pelo respeito diário.  
Sempre contribuindo com  
meu crescimento...*

## AGRADECIMENTOS

---

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, com sua visão crítica, científica e acadêmica, contribuiu em todas as etapas deste trabalho. Suas atitudes como pessoa e profissional estão sempre me ensinando muito mais do que “ciência”.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. André Moreno Morcillo, que com seriedade, humildade e integridade, conduziu mais este trabalho. Com frases objetivas e discussões informais, têm me mostrado os valores que realmente constroem um bom profissional.

À Maria Ângela G. O. Ribeiro, seu exemplo como profissional, líder, pesquisadora, esposa, mãe e amiga serviram como um incentivo diário. Mais que contribuições técnicas para a realização desta pesquisa, sua postura cotidiana me trazem valores muito especiais.

Às colegas de vida e de trabalho, Celize, Milena, Patrícia, Silvinha, Rosangela e Therê, pelo apoio constante, na vida e no estudo. Este trabalho é reflexo do nosso coleguismo, nosso respeito e da mútua admiração.

Aos médicos envolvidos no atendimento do ambulatório de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria, que além de colaborarem com a seleção das crianças, estiveram sempre disponíveis para discussão dos casos.

À equipe de enfermagem do ambulatório de Pediatria, pela colaboração rotineira.

A todas as alunas que passaram pelos cursos de Especialização e Aprimoramento em Fisioterapia Pediátrica, pelos conhecimentos "trocados" e pelas amizades "cultivadas".

Aos pacientes do ambulatório de Fibrose Cística, e seus familiares, pela disponibilidade e participação em todos os projetos de pesquisa de nossa equipe. Um agradecimento especial à Paloma Cristina Vadillo (*in memória*) que me ensinou a dar valor às coisas simples da vida...

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Ilma Aparecida Paschoal, pelas contribuições e idéias oferecidas para o enriquecimento do trabalho.

Ao Prof. Dr. Emílio Carlos Elias Baracat por participar, mais uma vez, de uma importante etapa da minha formação científica e acadêmica, com questionamentos, sugestões e comentários valiosos.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Ivete Alonso Bredda Saad por transferir sua experiência profissional, com generosidade e transparência. Sua presença é atrelada sempre a críticas construtivas que contribuem para formação e qualificação dos profissionais da fisioterapia.

Aos Profs. Drs. Paulo Augusto Moreira Camargos e Sara Lúcia Silveira de Menezes, por disponibilizarem tempo e conhecimento participando da banca deste trabalho.

À Tathyane Krahenbuhl, secretária da Sub-Comissão de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente e à Simone Cristina Ferreira pela paciência, disponibilidade e competência.

Ao Cláudio pelo carinho de cada dia e pelo companheirismo sincero.

Aos meus familiares e amigos, por compreenderem meus momentos de afastamento para a realização deste estudo.

Aos meus pais. Agradeço por tudo que já fui, que estou sendo, e que eu possa vir a ser um dia... Agradeço por **todos** e por **cada** momento vivido até aqui...

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xxxiii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xxxvii</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	41
<b>1.1- Fibrose Cística: Considerações iniciais</b> .....	43
<b>1.2- Doença pulmonar na Fibrose Cística</b> .....	45
1.2.1- <i>Clearance</i> mucociliar na Fibrose Cística.....	47
1.2.2- Infecção pulmonar na Fibrose Cística.....	50
1.2.3- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na Fibrose Cística.....	52
1.2.4- Exacerbação aguda por <i>P. aeruginosa</i> na Fibrose Cística.....	55
<b>1.3- Avaliação da doença pulmonar na Fibrose Cística</b> .....	55
1.3.1- Testes de função pulmonar na avaliação da doença pulmonar na Fibrose Cística.....	56
1.3.2- Escores clínicos na avaliação da doença pulmonar na Fibrose Cística.....	57
1.3.2.1- Escores para avaliação de gravidade da doença.....	57
1.3.2.2- Escores para avaliação de exacerbação pulmonar aguda.....	58
<b>1.4- Manejo Terapêutico na Fibrose Cística</b> .....	59
1.4.1- Antibioticoterapia na Fibrose Cística.....	60
1.4.1.1- Antibioticoterapia Intravenosa na exacerbação ulmonar aguda.....	61
1.4.2- Fisioterapia Respiratória na Fibrose Cística.....	62



1.4.2.1- Técnicas de Fisioterapia Respiratória (TFR).....	62
1.4.2.2- Técnicas de Fisioterapia Respiratória na FC – Evidências.....	71
1.4.2.3- Técnicas de Fisioterapia Respiratória na FC – Parâmetros de avaliação.....	73
1.4.2.4- Técnica de expiração forçada na Fibrose Cística.....	77
<b>1.5- Antibioticoterapia e Fisioterapia Respiratória na Fibrose Cística.....</b>	<b>83</b>
<b>2- OBJETIVOS.....</b>	<b>85</b>
<b>2.1- Objetivo geral.....</b>	<b>87</b>
<b>2.2- Objetivos específicos.....</b>	<b>87</b>
<b>3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>89</b>
<b>3.1- Tipo do estudo.....</b>	<b>91</b>
<b>3.2- Local do estudo.....</b>	<b>91</b>
<b>3.3 - Casuística.....</b>	<b>91</b>
<b>3.4- Métodos.....</b>	<b>91</b>
3.4.1- Diagnóstico de infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	91
3.4.2- Diagnóstico do quadro de exacerbação pulmonar aguda.....	91
3.4.2.1- Escore Clínico da Fibrose Cística.....	92
3.4.2.2- Cystic Fibrosis Foundation Score.....	92
3.4.3- Critérios de inclusão e exclusão.....	92
3.4.4- Procedimentos.....	93
3.4.4.1- Antibioticoterapia Intravenosa.....	93
3.4.4.2- Intervenção Fisioterapêutica.....	93
3.4.5- Ficha padronizada.....	95

3.4.6- Parâmetros cardiorrespiratórios.....	96
3.4.6.1- Frequência respiratória.....	96
3.4.6.2- Saturação transcutânea de oxigênio.....	97
3.4.6.3- Frequência cardíaca.....	97
3.4.7- Espirometria.....	97
3.4.8- Avaliação Nutricional .....	98
3.4.9- Avaliação da gravidade da doença.....	98
<b>3.5- Desenho do estudo.....</b>	<b>98</b>
<b>3.6- Comitê de Ética.....</b>	<b>99</b>
<b>3.7- Definição de variáveis e Análise estatística.....</b>	<b>100</b>
3.7.1- Variáveis dependentes.....	100
3.7.2- Variáveis independentes.....	100
3.7.3- Análise estatística.....	100
<b>4- RESULTADOS.....</b>	<b>101</b>
<b>4.1- Características gerais da população.....</b>	<b>103</b>
<b>4.2- Escores de exacerbação pulmonar aguda - CFCS e CFFS.....</b>	<b>104</b>
<b>4.3- Parâmetros nutricionais.....</b>	<b>105</b>
<b>4.4- Parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos pré e pós     AI+TFR.....</b>	<b>105</b>
<b>4.5- Parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos pré e pós TEF na     internação e na alta.....</b>	<b>107</b>
<b>5- DISCUSSÃO.....</b>	<b>113</b>
<b>6- CONCLUSÕES.....</b>	<b>123</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>127</b>

<b>8- ANEXOS.....</b>	<b>159</b>
<b>Anexo 1-</b> Escores de exacerbação pulmonar aguda - CFCS e CFFS.....	161
<b>Anexo 2-</b> Ficha padronizada.....	162
<b>Anexo 3-</b> Escore de Shwachman .....	163
<b>Anexo 4-</b> Parecer do Comitê de Ética.....	164
<b>Anexo 5-</b> Valores da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentil 25, 50 e 75 da idade, peso, IMC e escores de exacerbação pulmonar.....	166
<b>Anexo 6-</b> Correlação de Spearman.....	167
<b>Anexo 7-</b> Valores da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis 25, 0 e 75 dos parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos nos 4 momentos do estudo.....	168
<b>Anexo 8-</b> Trabalhos apresentados no 31º Congresso Europeu de Fibrose Cística, publicados no Journal of Cystic Fibrosis.....	170
<b>Anexo 9-</b> Manuscrito submetido para publicação.....	171

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>AI</b>	Antibioticoterapia intravenosa
<b>bpm</b>	batimentos por minuto
<b>C</b>	grupo controle
<b>CAR</b>	Ciclo ativo da respiração
<b>CE</b>	compressão expiratória
<b>CF</b>	<i>Cystic Fibrosis</i>
<b>CFCS</b>	<i>Cystic Fibrosis Clinical Score</i>
<b>CFFS</b>	<i>Cystic Fibrosis Foundation Score</i>
<b>CFTR</b>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
<b>CI</b>	Capacidade inspiratória
<b>cm</b>	centímetro
<b>CPT</b>	Chest physical therapy / fisioterapia convencional
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>CVL</b>	Capacidade vital lenta
<b>DA</b>	Drenagem autógena
<b>DC</b>	Dados clínicos
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>≠ça</b>	diferença
<b>DP</b>	Drenagem postural
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>E</b>	Espirometria
<b>ES</b>	Escore de Shwachman

<b>FC</b>	Fibrose cística
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b>	Fluxo expiratório forçado 25–75% da capacidade vital forçada
<b>FEF<sub>50%</sub></b>	Fluxo expiratório forçado com 50% da capacidade vital forçada
<b>FEF<sub>máx</sub></b>	Pico de fluxo expiratório
<b>FET</b>	Forced expiration technique
<b>FR</b>	frequência respiratória
<b>gc</b>	grupo controle
<b>hz</b>	hertz
<b>HC</b>	Hospital de Clínicas
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>HR</b>	heart rate
<b>I</b>	grupo de intervenção
<b>IAT</b>	Intravenous antibiotic therapy
<b>ICEPA</b>	Infecção crônica em exacerbação pulmonar aguda por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IPPB</b>	Ventilação por pressão positiva intermitente
<b>IPV</b>	Ventilação percussiva intrapulmonar
<b>l</b>	litro
<b>Máx</b>	Máximo
<b>μ</b>	micron
<b>Mín</b>	Mínimo
<b>min.</b>	minuto

<b>&gt;</b>	Maior
<b>&lt;</b>	Menor
<b>ml</b>	Mililitro
<b>MRI</b>	manobras de resistência inspiratória
<b>MVV</b>	Ventilação voluntária máxima
<b>N</b>	Frequência absoluta
<b>n°</b>	Número
<b>%</b>	porcentagem
<b>OOAF</b>	oscilação oral de alta frequência
<b>p</b>	probabilidade
<b>P</b>	Percussão torácica manual
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pressão parcial de oxigênio arterial
<b>PEP</b>	Pressão positiva expiratória
<b>PFP</b>	Prova de função pulmonar
<b>Pm</b>	Percussão torácica mecânica
<b>P50</b>	Percentil 50
<b>QQV</b>	questionário de qualidade de vida
<b>rpm</b>	respirações por minuto
<b>RGE</b>	refluxo gastro-esofágico
<b>RR</b>	respiratory rate
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina
<b>SS</b>	Shwachman Score
<b>T</b>	tosse

<b>TD</b>	tosse dirigida
<b>TEF</b>	Técnica de expiração forçada
<b>TFR</b>	Técnicas de fisioterapia respiratória
<b>Unicamp</b>	Universidade estadual de Campinas
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VMNI</b>	ventilação mecânica não invasiva
<b>VRE</b>	Volume de reserva expiratória

## LISTA DE TABELAS

---

	<b>PÁG.</b>
<b>Tabela 1 -</b> Trabalhos avaliando as TFR na fibrose cística e em outras doenças pulmonares crônicas.....	67
<b>Tabela 2 -</b> Trabalhos avaliando o efeito da TEF na fibrose cística e em outras doenças pulmonares crônicas.....	79
<b>Tabela 3 -</b> Distribuição dos atendimentos em relação ao sexo.....	103
<b>Tabela 4 -</b> Média, desvio padrão, mínimo, percentil 50 e máximo da idade dos pacientes.....	103
<b>Tabela 5 -</b> Distribuição dos pacientes em relação ao Escore de Shwachman.....	103
<b>Tabela 6 -</b> Média e desvio padrão dos escores de exacerbação pulmonar aguda no momento da internação e na alta após AI+TFR.....	104
<b>Tabela 7 -</b> Média e desvio padrão do peso e do IMC no momento da internação e na alta após AI+TFR.....	105
<b>Tabela 8 -</b> Média e desvio-padrão dos valores de FC, FR e SpO2 e parâmetros espirométricos no momento da internação e na alta após AI+TFR....	106
<b>Tabela 9 -</b> Média e desvio-padrão dos valores de FC, FR e SpO2 e parâmetros espirométricos antes e após a TEF.no momento da internação para AI+TFR.....	108
<b>Tabela 10 -</b> Média e desvio-padrão dos valores de FC, FR e SpO2 e parâmetros espirométricos antes e após a TEF no momento da alta após IA+TFR.....	109



## LISTA DE FIGURAS

---

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1 -</b> Classes de mutações.....	45
<b>Figura 2 -</b> Evolução da enfermidade pulmonar na FC.....	47
<b>Figura 3 -</b> <i>Clearance</i> do muco na FC.....	50
<b>Figura 4</b> Posicionamento das mãos do fisioterapeuta durante a TEF.....	95
<b>Figura 5-</b> Esquema do delineamento do estudo.....	99
<b>Figura 6 -</b> Box-Plot dos valores do escore de Kanga - CFCS.....	104
<b>Figura 7 -</b> Box-Plot do VEF <sub>1</sub> .....	107
<b>Figura 8 -</b> Box-Plot da frequência cardíaca.....	110
<b>Figura 9 -</b> Box-Plot da frequência respiratória.....	110
<b>Figura 10 -</b> Box-Plot da saturação de oxigênio .....	111

**RESUMO**



O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos imediatos da técnica de expiração forçada (TEF) e da antibioticoterapia intravenosa associada a técnicas de fisioterapia respiratória (AI + TFR) diária em parâmetros da função pulmonar, aspectos nutricionais e escores clínicos de pacientes com fibrose cística com infecção crônica em exacerbação pulmonar aguda por *Pseudomonas aeruginosa* (ICEPA), no momento da internação hospitalar e na alta após a desinfecção.

Tratou-se de um estudo de intervenção prospectivo, realizado no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Unicamp. Os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional, aos escores de gravidade (ES) e de exacerbação (CFCS e CFFS) nos períodos pré e pós-internação hospitalar de 14 dias, onde receberem AI+TFR. No momento da internação e na alta foram avaliados pela espirometria, saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), frequências respiratória e cardíaca (FR e FC), antes e após a TEF. Os dados foram processados através do programa SPSS versão 11.0. Utilizou-se o Teste de Wilcoxon para comparação dos dados e o Coeficiente de Correlação de Spearman. O nível de significância adotado para todos os testes foi fixado em 0,05.

Participaram 18 pacientes (10 femininos) entre 7-28 anos ( $16,1 \pm 6,3$ ); 10 com gravidade moderada ou grave pelo ES. Na internação, o CFCS e o CFFS foram  $32,4 \pm 7,2$  e  $6,4 \pm 1,7$ , respectivamente, e reduziram significativamente na alta, para  $18,9 \pm 3,3$  e  $0,3 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ). Com AI+TFR, observou-se redução nas médias de FC ( $p=0,055$ ), FR ( $p=0,003$ ), aumento da SpO<sub>2</sub> ( $p=0,006$ ), do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $p=0,021$ ), do peso e do índice de massa corporal ( $p=0,002$ ). Na internação, os pacientes submetidos à TEF, apresentaram melhora imediata da FC ( $p=0,028$ ), da FR ( $p=0,001$ ) e da SpO<sub>2</sub> ( $p=0,015$ ). Também houve redução significativa da ventilação voluntária máxima ( $p=0,028$ ). Após a desinfecção, a TEF não alterou significativamente os parâmetros avaliados.

A AI+TFR contribuiu para melhora da clínica e da condição pulmonar de pacientes fibrocísticos em ICEPA. A TEF melhorou as variáveis cardiorrespiratórias dos pacientes em infecção iminente, e não teve o mesmo efeito após a desinfecção.

**ABSTRACT**



The objective of this study was to evaluate the immediate effects of forced expiratory technique (FET) and intravenous antibiotic therapy associated with airway clearance techniques (IAT + ACT) in pulmonary function parameters, nutritional and in the clinical scores of cystic fibrosis patients with chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*, in the time of hospitalization and after disinfection.

Prospective interventional study in the CF patients of a Brazilian reference center. All patients were subject to the Shwachman score (SS). Clinical, nutritional and spirometric evaluation, the Cystic Fibrosis Clinical Score (CFCS) and evaluative scoring by the Cystic Fibrosis Foundation (CFFS) was applied before and after a 14 day hospitalization period. All were evaluated a measure of transcutaneous oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) of the respiratory and heart rate (RR and HR), spirometric evaluation, before and immediately after FET in the first day of hospitalization and in the end. The data was processed by SPSS program 11.0 version. For statistical analysis Wilcoxon and Spearman Correlation tests were used (p<0.05).

Took part in this study 18 patients (10 female) between the ages of 7-28y (16.1 ± 6.3), 10 of which classified with moderate or severity of the disease by the SS. After IAT + ACT there was a statistically significant (p<0.001) improvement of evaluation scores after hospitalization (CFCS:32.4±7.2x18.9±3.3 / CFFS:6.4±1.7x0.3±0.5). There was also reduction of the RR and HR (p=0.003; p=0.055) and increase of the SpO<sub>2</sub> (p=0.006), in the spirometric variables of the forced expiratory volume within the first second (p=0.021) and gain in weight (p=0.002). At admission, the patients who underwent FET, showed immediate improvement of HR (p=0.028), RR (p=0.001) and SpO<sub>2</sub> (p=0.015), despite they had the significant reduction of the maximum voluntary ventilation (p=0.028). Did not present a change in any parameters with FET after disinfection.

IAT+ ACT contributes to clinical and pulmonary improvements for patients with CF in acute pulmonary exacerbation. Although the FET presents improvement of the clinical variables in the hospitalization, did not present the same effect after disinfection.

# 1- INTRODUÇÃO

## 1.1- Fibrose Cística: Considerações iniciais

De caráter multissistêmica, a Fibrose Cística (FC) ou Mucoviscidose é uma doença hereditária grave, de padrão autossômico recessivo, com variabilidade na manifestação e gravidade dos sintomas.

Sua incidência varia de acordo com as etnias, ocorrendo de um a cada 2.000 a 5.000 dos caucasianos nascidos vivos na Europa, Estados Unidos e Canadá (Cystic Fibrosis Foundation, 1997; Jaffé e Bush, 2001; Gibson et al., 2003). No Brasil, acomete 1 de 10.000 nascimentos (Raskin et al., 1993).

A sobrevida tem aumentado consideravelmente nos últimos 20 anos. Na década de 80, cerca de 90% dos indivíduos dos países desenvolvidos atingiam os 13 anos, esse número aumentou para 95% em 1990 e chegou a 100% em 2000 (Cystic Fibrosis Trust, 2002). Estima-se que os nascidos em 2000 tenham uma expectativa de vida em torno de 50 anos (Prasad et al., 2008).

Essa mudança na média de sobrevida do passado, que era de menos de cinco anos de idade em 1950 para cerca de 35 anos em 2006, deve-se aos numerosos avanços científicos e no manejo multiprofissional (Tannembaum et al., 2007; Prasad et al., 2008). Hoje existe um melhor entendimento da doença, utilização de antibioticoterapia agressiva, prescrição de fisioterapia regular e reforço no cuidado nutricional nos grandes centros de atendimento da doença (Jaffé e Bush, 2001; Bells e Robinson, 2007).

Estudos com biologia molecular, principalmente nos campos da genética e bioquímica, culminaram com a identificação, clonagem e sequenciamento do gene da FC, propiciando recursos de tratamento mais adequados que antigamente (Lyczak et al., 2002).

Hoje se sabe que o gene da FC está localizado no braço longo do cromossomo 7q31 que tem a propriedade de codificar um RNA mensageiro, transcrito de uma proteína transmembrana reguladora de transporte iônico, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), também chamada de canal de cloro.

A CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, envolvida na regulação do fluxo de cloro, sódio e água. Seu funcionamento inadequado provoca uma redução na excreção do íon cloro, com aumento da eletronegatividade

intracelular. Para manutenção do equilíbrio eletroquímico, ocorre maior fluxo de íon sódio para fora da célula, acompanhado de água, (Koch e Hoiby, 1993; Ribeiro et al., 2002). Essa combinação resulta na diminuição do líquido na superfície das células epiteliais onde a CFTR está presente (vias aeríferas, pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor).

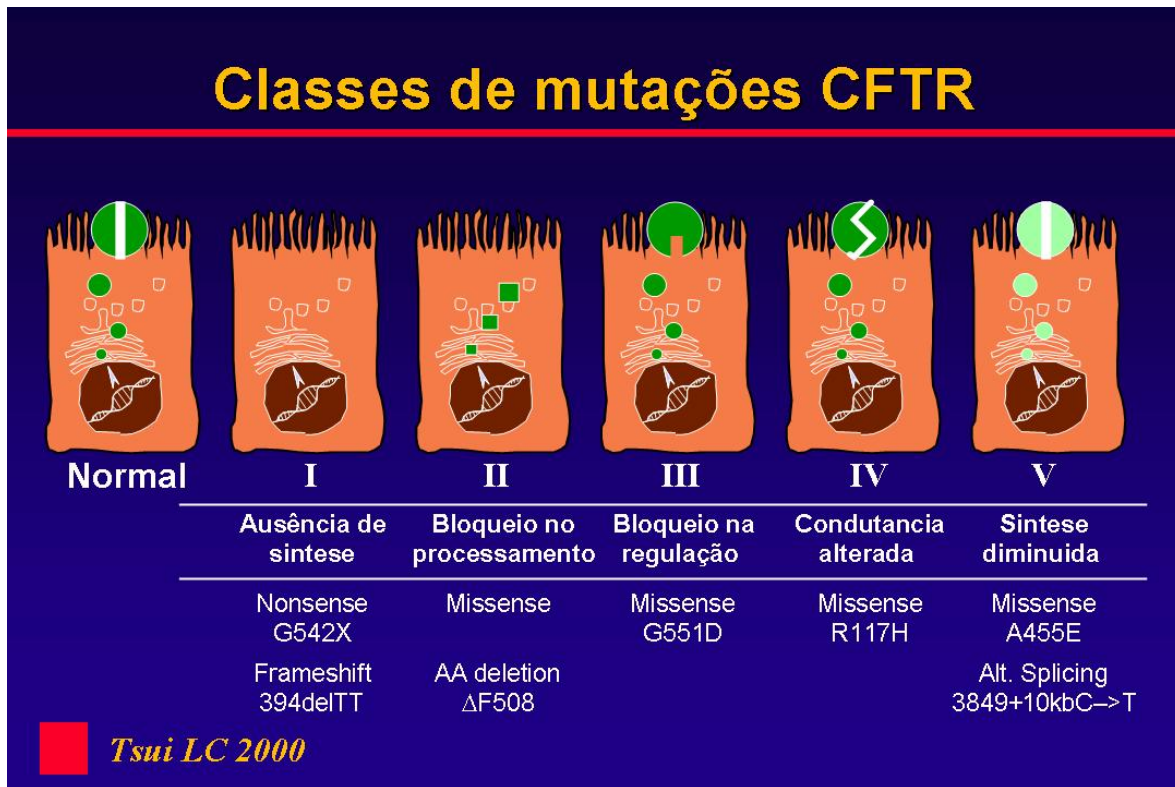
A desidratação das secreções mucosas e o aumento da viscosidade favorecem a obstrução dos ductos dos órgãos e sistemas envolvidos. Essa é uma característica patognomônica da FC (Ito, 2003), que pode levar à reação inflamatória e, posteriormente, fibrose dos órgãos de secreção exócrina.

Nem todo indivíduo apresenta clínica semelhante. Existem variações nas manifestações fenotípicas e no aparecimento dos sintomas, que podem ser precoces ou tardios, na vida adulta, e é dependente da classe da mutação envolvida (Boucher, 2004; Ren et al., 2006).

Centenas de mutações já foram descritas no gene da FC, porém a mais freqüente, classe II (figura 1), ocorre por uma deleção de três pares de bases, acarretando a perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína CFTR (F508), com ausência da CFTR na superfície das células (Tsui e Durie, 1997; Stab, 2004).



As outras classes de mutações podem ser vistas na figura 1.



**Figura 1- Classes de mutações CFTR** (reproduzida do artigo de Tsui et al., 2000).

O trato digestório e o sistema respiratório são os mais afetados (Kanga et al., 1999; Ribeiro et al., 2002; Stab, 2004), mas a disfunção pulmonar continua sendo responsável pelas elevadas taxa de morbidade e mortalidade na FC (Govan e Deretic, 1996; Döring et al., 2000; Rajan e Saiman, 2002).

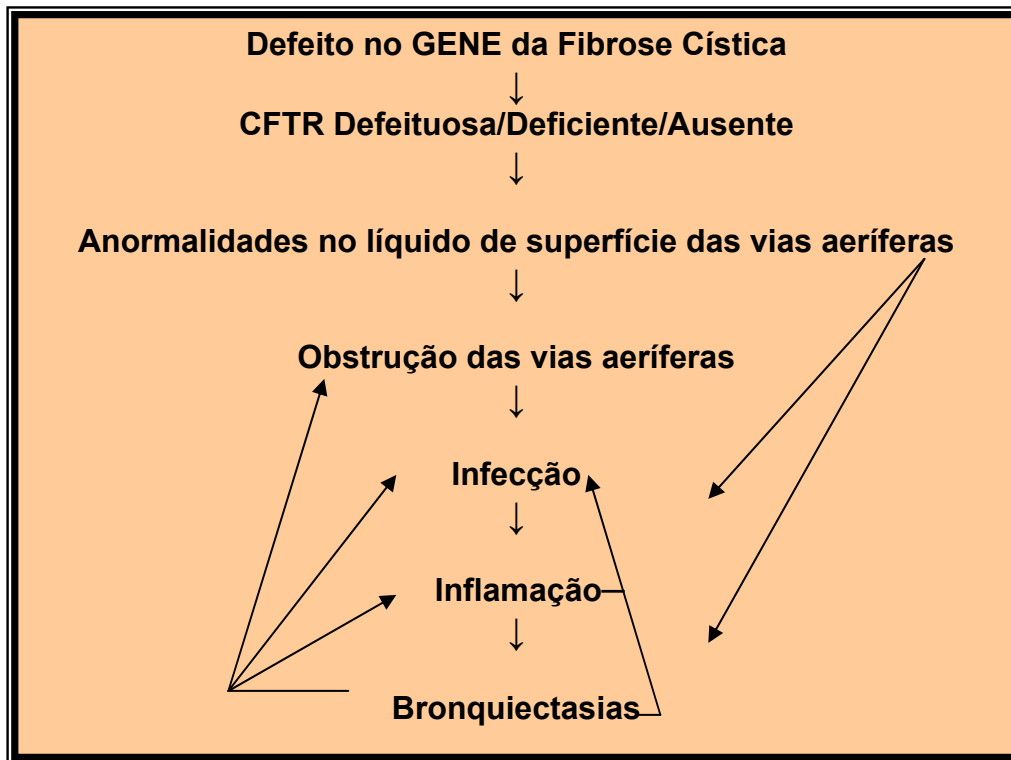
### 1.2- Doença pulmonar na Fibrose Cística

As descrições mais antigas sobre FC já apontavam a falência respiratória como responsável pela morte em 90% dos pacientes (Ribeiro et al., 2002).

Considera-se que o processo fisiopatológico da doença pulmonar na FC é resultante da diminuição do líquido da superfície das vias aeríferas, que leva à desidratação das secreções e alteração nas propriedades reológicas do muco (Jaffé e Bush, 2001; Robinson, 2001; Boucher, 2004; Donaldson et al., 2006).

Vários autores discutem se o pulmão na FC é normal na ocasião do nascimento e se a infecção precede o processo inflamatório da via aérea, ou vice-versa (Armstrong et al. 1995; Gibson et al., 2003; Martinez et al., 2005). Khan et al. (1995) identificaram um aumento de neutrófilos e interleucina oito (IL8) no lavado broncoalveolar de crianças com quatro semanas de vida, que não apresentavam sinais de infecção.

Mas o que se sabe é que, na maioria dos pacientes, a evolução clínica da doença pulmonar é determinada pela alteração no *clearance* mucociliar e episódios recorrentes de infecção (Regnis et al., 1994; Rajan and Saiaman, 2002). Essa associação determina a impactação de secreção, obstrução das vias aeríferas, surtos infecciosos, colonização por patógenos, inflamação, hiperresponsividade brônquica, doença pulmonar crônica, instalação de bronquiectasias, lesões pulmonares e enfisema obstrutivo (Doring et al., 2000; Rbeiro et al., 2006; Prasad et al., 2008), com deterioração progressiva da função pulmonar (figura 2).



**Figura 2-** Evolução da enfermidade pulmonar na FC (baseada no artigo de Ribeiro et al., 2002).

### 1.2.1- Clearance mucociliar na Fibrose Cística

O transporte mucociliar é geralmente reduzido em pacientes com doenças pulmonares crônicas, como na asma e na FC, comprometendo principalmente a periferia da via aerífera (van der Shans, 2007).

Na FC, em 1978, Kolberg et al. atribuíram normalidade ao transporte mucociliar no início da doença fibrocística, e um comprometimento progressivo em consequência dos episódios recorrentes de infecção (Regnis et al., 1994).

Os cílios têm 5-7 $\mu$  de comprimento e batem de maneira sincronizada - metacromicamente - entre 1000 e 15000 vezes /min, com uma frequência de cerca de oito a 15 hz, média de 10 hz (Saldiva, 1990). Sob o peso de muco, e dependendo de suas características, essa frequência pode cair para 1-3 hz.

São encontrados na via aerífera, da traquéia aos bronquíolos terminais, sendo maior o número de células ciliadas quando se avalia um corte transversal da superfície da periferia em relação a um mesmo tipo de corte das vias centrais. A redução na capacidade de transporte mucociliar das vias mais centrais é compensada por uma maior frequência do batimento ciliar nessa região e pela maior reabsorção hídrica do muco no local (van der Shans, 2007). A captação de partículas nos alvéolos é feita pelos macrófagos alveolares, que migram para o sistema mucociliar ou para o sistema linfático.

O transporte mucoso move-se pra cima a cerca de 1 mm/min nas pequenas vias aeríferas e mais depressa na traquéia, cerca de 2 cm/min, sendo que uma mucosa brônquica sadia pode levar de 3 a 6 horas para depuração completa do material particulado. Gibson et al., 2003). Na FC, essa depuração encontra-se comprometida (van der Shans et al., 1999; Boucher, 2004; Blouquit et al., 2006; Donaldson et al., 2006).

A película mucosa normal tem cerca de 5-10 $\mu$  de espessura e o líquido da superfície das vias aeríferas é formado por duas camadas:

- camada de líquido periciliar (sol): mais profunda, envolve os cílios, principalmente na fase de recuperação, e mede cerca de 7 $\mu$ . Interpõe-se entre a camada de muco e o epitélio. Possui baixa viscosidade para facilitar o movimento ciliar e lubrificar o gel de mucina secretado pelas células superficiais.
- camada superficial de muco (gel): é composta por mucinas de alto peso molecular, relativamente resistente e viscosa, facilmente modificada pela ação da água, íons e pH (Gibson et al., 2003).

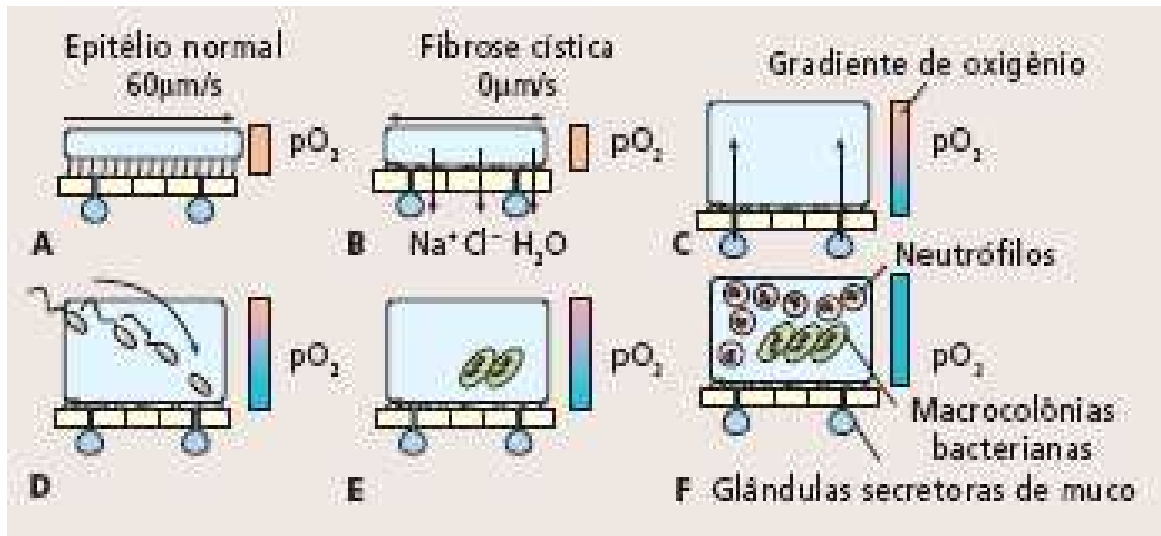
O muco é produzido pelas células caliciformes do epitélio brônquico, glândulas submucosas, célula de Clara e por células alveolares do tipo II. É constituído de água e várias glicoproteínas macromoleculares (Lopez-Vidrero, 1981; Rubin, 2002). Contém

imunoglobulina IgA, derivada de células plasmáticas e tecido linfóide, sendo este fator humoral uma defesa importante contra proteínas estranhas e patógenos.

Na FC, apesar do muco desidratado ser responsabilizado por grande parte das complicações pulmonares, modelos experimentais ainda não confirmaram essa hipótese e existem controvérsias a respeito (Tomkiewicz et al., 1993; Jaffé e Bush, 2001; Blouquit et al., 2006; Van der Shans, 2007).

O comprometimento do transporte mucociliar ocorre pelo fato do muco fibrocístico ser viscoso e aderente (Rubin, 1992; Rubin 2007), e essas características reológicas já foram comparadas a de pacientes com bronquite crônica (King, 1981).

Atualmente, têm ganhado força a hipótese de que a patogênese da doença pulmonar na FC esteja associada à perda da regulação da absorção do sódio e secreção do cloro, causando alteração no líquido da superfície da via aerífera (figura 3). Essa alteração determina um muco desidratado, viscoso e aderente, e é isso que predispõe as infecções (Blouquit et al., 2006; Donaldson et al., 2006).



Alterações fisiopatológicas que ocorrem nas vias aéreas na FC:

- (A) Epitélio com *clearance* normal. Batimento ciliar e muco logo acima dos cílios.
- (B) Epitélio de paciente com FC. A falta de CFTR reduz o líquido de superfície das vias aéreas e causa “empacotamento” dos cílios sobre as células ciliadas. O batimento ciliar é nulo ou muito pouco eficiente. O *clearance* de muco é prejudicado.
- (C) Como a produção de muco continua, há excesso deste, ausência de batimento ciliar e diminuição do gradiente de oxigênio.
- (D) Muco intenso, diminuição da atividade ciliar e aparecimento de *P. aeruginosa*.
- (E) As bactérias formam macrocolônias.
- (F) Aparecimento de neutrófilos em grande quantidade.

**Figura 3- Clearance de muco na FC** (figura extraída do capítulo de Ribeiro et al., 2006).

### 1.2.2- Infecção pulmonar na Fibrose Cística

O processo infeccioso é secundário a retenção de secreção. Há uma seqüência de eventos que começa com a incapacidade de remover prontamente as bactérias inaladas, seguida por uma colonização persistente, e uma resposta inflamatória das paredes das vias aéreas, inicia-se então um ciclo vicioso (Boucher, 2004).

A via de menor calibre é primeiramente acometida, provavelmente pela difícil remoção das secreções alteradas, isso favorece a impactação mucóide periférica, a hiperinsuflação e a desorganização da estrutura ciliar. A bronquiolite e bronquite crônica são as manifestações pulmonares iniciais, seguidas por alterações estruturais das paredes

das vias aeríferas, como bronquioloectasia e bronquiectasias (Rubin, 2007; Elizur et al., 2008).

Dessa forma, a infecção broncopulmonar crônica é a maior causa de dano pulmonar progressivo na doença. O modo de colonização e o significado clínico dos organismos encontrados ainda não foram completamente elucidados.

O mecanismo pela qual a via aerífera de pacientes com FC é susceptível à colonização e subsequente infecção por diferentes patógenos não está adequadamente esclarecida.

A vulnerabilidade dos pacientes com FC às infecções pulmonares tem sido atribuída a algumas teorias, muitas envolvendo a alteração do líquido da superfície da via decorrente da disfunção da CFTR (Jaffé e Bush, 2001; Gibson et al., 2003). Dentre elas, o comprometimento da atividade bactericida dos peptídeos antimicrobianos e das defensinas humanas beta um e dois pela desidratação local (hipótese composicional) ou pelo transporte mucociliar lento e prolongado, que inibe essa ação bactericida que dura no máximo 6 horas. Nessa mesma linha, a desidratação do muco com comprometimento do *clearance* também pode provocar obstrução dos ductos e retenção de microorganismos, favorecendo as infecções (hipótese de baixo volume).

Outras explicações envolvem a CFTR intermediando receptores dos patógenos. A CFTR alterada pode levar a formação das asialogangliosídeo (Asialo-GM<sub>1</sub>), que se ligam facilmente aos antígenos, ou sua capacidade de funcionar como receptor para fagocitar os invasores pode estar prejudicada. A menor presença de enzimas produtoras de óxido nítrico (antibacteriano) nas células epiteliais dos pacientes com FC também parece uma alternativa para predisposição às infecções (Chimiel e Davis, 2003).

Os pacientes com FC são freqüentemente colonizados por microorganismos que, na maior parte, estão presentes nas vias aeríferas superiores de indivíduos saudáveis e no próprio ambiente (Bauernfeind, 1987). O padrão da colonização muda com o decorrer da idade e gravidade da doença pulmonar (Corey, 1984).

Os principais patógenos responsáveis pela infecção e colonização são: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Pseudomonas aeruginosa mucóide*, *Pseudomonas cepácea*,

cujo aparecimento geralmente acontece nessa ordem. Posteriormente pode ocorrer infecção pela *Burkholderia cepácea*, que tem sido relatada como um indicador de gravidade (Cystic Fibrosis Foundation, 1997; Ribeiro et al., 2002).

Nas últimas duas décadas têm aumentado o entendimento com relação à diversidade de patógenos potencialmente emergentes na doença fibrocística. Esses patógenos emergentes incluem organismos extrinsecamente multirresistentes como os genômovares do complexo *Burkholderia cepácea*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, o *S. aureus* resistente a meticilina, vários tipos de *Aspergillus* e *Scedosporium* spp. Também incluem a *Ralstonia* e a *Pandora* spp (Lipuma, 2005).

A infecção endobrônquica ocorre entre o primeiro e o segundo ano de vida, sendo que as infecções pulmonares por *S. aureus* e *H. influenza* são prevalentes nessa fase (Rajan e Saiman, 2002; Saiman, 2004). A colonização e a infecção por *S. aureus* contribui para uma endobronquite precoce, inflamação das vias aeríferas, com aumento na produção de interleucina oito e migração de neutrófilos polimorfonucleares. Esse processo culmina com produção alterada de muco e dano epitelial, além de predispor ao surgimento da *P. aeruginosa* (Corey, 1984; Bauerfeind, 1987, Lyczak et al. 2002; Saiman e Siegel, 2003).

Apesar de, na grande maioria das vezes, a infecção por *P. aeruginosa* ser posterior ao *S. aureus*, sua presença torna-se dominante e assume grande importância (Tramper- Stranders, 2005).

Não se sabe ainda se a mudança no espectro da infecção e da colonização é resultado do uso disseminado de antibióticos anti-*Staphylococcus* (Banerjee e Stableforth, 2000; Doring et al., 2000), ou da melhor nutrição e do aumento na expectativa de vida dos fibrocísticos.

### 1.2.3- *Pseudomonas aeruginosa* na Fibrose Cística

Apesar do *S. aureus* ser o primeiro agente na cronologia da infecção e, historicamente já ter sido considerado o principal patógeno na doença pulmonar em crianças com FC, é a presença da *P. aeruginosa*, hoje sinônimo de preocupação, por estar



associada à morbidade, pela perda progressiva da função pulmonar (Pier, 1985; Demko et al., 1995; Liezak et al., 2002; Saiman e Siegel, 2003).

O início da colonização aguda varia para cada indivíduo, ocorrendo por volta do quinto a sexto ano de vida em média nos países do norte da Europa. A *P. aeruginosa* está presente em 20% das crianças com 1 ano de idade, 33% das crianças com 3 anos e chega a 80-90% na adolescência (Tramper- Stranders, 2005). Na terceira década de vida, 80% dos indivíduos com FC apresentam infecção crônica pela bactéria (Gibson et al., 2003).

A *P. aeruginosa* é uma bactéria gram-negativa, oportunista, encontrada normalmente na água, no solo e nas plantas (Moore et al., 2002; Cystic Fibrosis Trust, 2004), com alta prevalência nas infecções hospitalares. Tem como característica alta adaptação a vários nichos ecológicos.

Não patogênica para indivíduos imunologicamente competentes, apresenta alta afinidade com fibrocísticos devido à presença de alguns fatores associados à doença como o estado nutricional precário, muco viscoso, transporte mucociliar deficiente, mucosa respiratória lesada por infecções prévias e resposta imunológica inadequada (Liezak et al., 2002; Gibson et al., 2003; Boucher, 2004). No meio hipóxico do muco das vias aeríferas desses pacientes, a *P. aeruginosa* se adapta, forma micro-colônias e desenvolve um complexo biofilme (Liezak et al., 2002; Worlitzsch et al., 2002).

Os grandes centros de atendimento em FC preocupam-se com a infecção cruzada entre pacientes com e sem *P. aeruginosa* (Griffiths et al., 2005), e apresentam orientações quanto aos cuidados com a higiene de equipamentos e assepsia local (Hoiby e Koch, 1990; Kerem et al., 2005).

O mecanismo de aquisição da bactéria é desconhecido. Mas o indivíduo colonizado, dificilmente tem a *P. aeruginosa* erradicada. Por isso, a prevenção da colonização tem sido considerada a parte mais importante do tratamento.

A colonização tende a ser persistente mesmo com a utilização de uma terapêutica agressiva. Por esse motivo, os consensos de tratamento preconizam antibioticoterapia agressiva na colonização aguda, na tentativa de retardar ao máximo a

colonização crônica e posterior infecção aguda e crônica (Döring et al., 2000; Bush, 2002). Nos estágios iniciais, a colonização se limita à camada mucociliar das vias periféricas, com alterações inflamatórias na mucosa epitelial e acometimento parenquimatoso mínimo.

Já a infecção crônica está associada a um dano progressivo nas vias aéreas, resultando em bronquiolectasias, bronquiectasia e envolvimento parenquimatoso progressivo, com formação de microabscessos e pneumonia hemorrágica focal (Tramper-Stranders, 2005).

Além disso, a infecção crônica determina alterações no fenótipo da bactéria e na resposta inflamatória do paciente. A bactéria torna-se mais resistente aos antibióticos pela alteração em sua estrutura de alginato (polissacarídeo extracelular) e o paciente reage intensificando a resposta inflamatória. Essa estrutura de alginato, o biofilme, é uma camada protetora da bactéria contra a ação dos neutrófilos (Watt et al., 2005; Courtney et al., 2004), e dos antibióticos (Costerton et al., 1999; Drenkard e Ausubel, 2002), aumentando a resistência da bactéria.

A alteração na estrutura da *P. aeruginosa* ocorre pela formação de volumosa matriz mucóide que protege as microcolônias. Ela impede a ação fagocitária dos macrófagos e neutrófilos (Bayer et al., 1991), inibe a resposta imunológica local e protege a bactéria do *clearance* normal da via aerífera (Lyezak et al., 2002). A *P. aeruginosa* passa de não-mucóide para mucóide (Monier e Lindow, 2003).

A presença da *P. aeruginosa mucóide* é associada ao declínio acelerado da função pulmonar e pior prognóstico (Demko et al., 1995; Parad et al., 1999).

Essa conversão no fenótipo da *P. aeruginosa* é um importante fator na infecção crônica (Lyezak et al., 2002; Gibson et al., 2003). Parece haver uma relação direta entre a intensidade da inflamação e a densidade de bactéria presente na via aerífera (Dakin et al., 2002).

Os pacientes podem se infectar cronicamente em qualquer idade, mas o pior prognóstico está associado à infecção antes da puberdade, quando a sobrevivência média passa a ser de três a quatro anos após a colonização.

#### 1.2.4- Exacerbação aguda por *P. aeruginosa* na Fibrose Cística

A infecção crônica manifesta-se com quadros de exacerbação de sinais e sintomas clínicos. Esta acontece com o surgimento de novos sintomas respiratórios ou piora dos já existentes, dentre eles: febre, alteração dos episódios e da qualidade da tosse, aumento da expectoração, dispnéia, perda de peso, absenteísmo escolar e diminuição da tolerância aos exercícios (Döring et al., 2000; Smyth e Elborn, 2008).

Pacientes com infecção crônica em exacerbação pulmonar aguda por *Pseudomonas aeruginosa* (ICEPA) apresentam rápida deterioração da função pulmonar e pior prognóstico, dependente do número de episódios ou do intervalo de tempo entre eles (Döring et al., 2000; Robinson, 2001; Downey et al., 2007)

O curso da infecção crônica pela *P. aeruginosa* varia em cada paciente. Alguns toleram o patógeno por 15 a 20 anos com pequeno declínio da função pulmonar, já em outros, a função piora rapidamente. O motivo pelo qual esse fenômeno ocorre não é totalmente esclarecido (Döring et al., 2000).

A erradicação da *P. aeruginosa* também não garante que o declínio na função pulmonar seja interrompido, especialmente do parâmetro do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>).

É possível que as exacerbações sejam parte do ciclo natural da infecção crônica por *P. aeruginosa* (Elborn et al., 2000). Também podem ser precipitadas pela presença de outros microorganismos, como o *S. aureus* e *H. influenzae*, ou por outros tipos de vírus, fungos e bactéria anaeróbias, não isolados nas culturas de rotina (Watkin et al., 1994).

### 1.3- Avaliação da doença pulmonar na Fibrose Cística

Vários fatores contribuem para deterioração pulmonar na FC, dentre eles a insuficiência pancreática, a desnutrição, ser do gênero feminino, infecção por *P. aeruginosa* e presença da *B. Cepácea* (Konstan et al., 2003). O número e a gravidade das exacerbações pulmonares, especialmente por *P. aeruginosa*, afetam tanto a clínica quanto a função pulmonar dos pacientes (Beardsmore, 1988), dessa forma a monitorização sistematizada do quadro respiratório é parte essencial da terapêutica na FC.

### 1.3.1- Testes de função pulmonar na avaliação da doença pulmonar na Fibrose Cística

Com a evolução da doença fibrocística, os testes de função pulmonar mostram aumento nos volumes pulmonares, diminuição da capacidade vital, aumento do volume residual e diminuição da condutância brônquica (Chrispin e Norman, 1974; Beardsmore, 1988).

O estudo da função pulmonar na FC centra-se, de forma importante, na análise de valores obtidos na espirometria (Oberwaldner et al., 1991; Bosworth e Nielson, 1997; Beardsmore et al., 1988; Dornelas et al., 2000).

Na avaliação espirométrica, a diminuição do fluxo expiratório forçado 25-75% ( $FEF_{25-75\%}$ ) é a alteração mais precoce, identificando que as pequenas vias aeríferas estão acometidas. Posteriormente, as vias maiores são comprometidas, com diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e da relação entre o  $VEF_1$  e a capacidade vital forçada (CVF) ( $VEF_1/CVF$ ).

A disfunção pulmonar obstrutiva é a principal alteração na FC. Em alguns casos, graves, o defeito ventilatório torna-se também restritivo, com diminuição da CVF (Gibson et al., 2003; Alvarez et al., 2004).

Os grandes centros de atendimento da doença preconizam a realização da espirometria seqüencial, de forma sistematizada, para acompanhamento da doença pulmonar e controle de efeito das terapêuticas (Rosenberg e Scharamm, 1993; Braggion et al., 1995; Milla e Warwick, 1998; Wall et al., 1998; Camargos e Queiroz, 2002). Isso ajuda a detectar os sinais iniciais de comprometimento pulmonar, antes que esses sejam identificados clinicamente, considerando que no início o  $VEF_1$ , a CVF e o  $FEF_{25-75\%}$  podem estar normais. Também permite uma intervenção médica precoce e terapêutica controlada.

O  $VEF_1$  é o parâmetro espirométrico de maior correlação com a longevidade dos pacientes com FC. É considerado um importante marcador do declínio da função pulmonar.

### 1.3.2- Escores clínicos na avaliação da doença pulmonar na Fibrose Cística

Em somatório às provas de função pulmonar, a evolução da FC pode ser avaliada pela aplicação de escores clínicos, bem definidos e consagrados na literatura. A aplicação de escores clínicos na doença fibrocística tem sido adotada por numerosas razões: avaliação da gravidade da doença, previsão de evolução, identificação de exacerbações pulmonares agudas e acompanhamento de respostas terapêuticas (Lewiston, 1987). Por apresentarem peculiaridades distintas, a escolha de um escore ideal é difícil (Santos et al., 2004; Hafen et al., 2006). Mesmo assim, são considerados importantes instrumentos de auxílio prognóstico e terapêutico.

#### 1.3.2.1- Escores para avaliação de gravidade da doença

Um dos escores mais utilizados na avaliação da gravidade da FC é o Escore de Shwachman (Shwachman e Kulczycki, 1958). Ele foi apresentado pela primeira vez em um estudo longitudinal com 105 fibrocísticos, acompanhados durante cinco anos a partir do diagnóstico. Foi em 1958, quando a FC era considerada rara, letal na infância, de difícil diagnóstico, com ampla dimensão de manifestações clínicas e falta de exames para comprovação, cuja evolução e prognóstico estavam estritamente relacionados com o diagnóstico precoce. Nessa época, a questão da gravidade e da necessidade de um sistema de avaliação clínica estavam em evidência e o seguimento dos pacientes apontou grande variação nos estágios da doença, independente da precocidade do diagnóstico. Esse sistema de avaliação foi um marco no histórico científico da FC e até os dias atuais é respeitado e amplamente utilizado como instrumento clássico de avaliação da gravidade da doença (Cooperman et al., 1971; Taussig et al., 1973; Taussig, 1994; Santos et al., 2004).

O escore de Shwachman sofreu algumas críticas e foi sutilmente alterado por Doershuk, em 1964, que propôs um outro escore: Shwachman modificado. Manteve as categorias do escore de Shwachman, apenas incluindo alguns aspectos pertinentes aos adolescentes e adultos. Considerou uma variação de cinco pontos no resultado final da avaliação, determinou sua aplicação duplo cego e discussões dos casos polêmicos pelos examinadores. Em seu estudo, acompanhou as manifestações clínicas de pacientes em regime

terapêutico por um período de cinco anos e identificou uma nova questão: necessidade de profilaxia, pois não registrou melhora no escore dos pacientes que apresentavam exame radiológico deteriorado, mesmo após a introdução da medicação (Doershuk et al., 1964). Também elaborado com o intuito de avaliar a gravidade da doença fibrocística, comparar o fenótipo dos doentes e auxiliar no prognóstico, é respeitado e amplamente utilizado na comunidade médica (Santos et al., 2004).

#### 1.3.2.2- Escores para avaliação de exacerbação pulmonar aguda

Outros escores utilizados são os instrumentos específicos para identificação da exacerbação pulmonar aguda, como o Escore Clínico da Fibrose Cística (CFCS) (Kanga et al., 1999) e os 11 sinais da Cystic Fibrosis Foundation (Ramsey e Boat, 1994). Ambos são escores alternativos, relativamente recentes, criados para identificar agudizações diante da infecção pulmonar pela bactéria *P. aeruginosa*.

O CFCS foi criado por Kanga et al. (1999), após um estudo correlacionando sinais e sintomas físicos com a deterioração da função pulmonar de fibrocísticos. É um escore de avaliação da exacerbação pulmonar aguda, segundo os autores, que pretende identificar a agudização da doença, prever melhora ou piora da função respiratória e controlar os efeitos terapêuticos. Em seu estudo, é definido como um escore simples, de fácil aplicação, de baixo custo, que incorpora dados da rotina do paciente, com variáveis clínicas comuns, pequena variabilidade entre examinadores, alta correlação com a prova de função pulmonar (CVF e FEV<sub>1</sub>) e que detecta mudanças clínicas diárias. Foi comprovado pela avaliação de 130 pacientes de cinco a 17 anos em exacerbação pulmonar aguda em estudo multicêntrico prospectivo (Kanga et al., 1999). Retrata um momento na FC no qual os escores foram questionados (Taussig, 1994), importantes descobertas terapêuticas feitas e uma preocupação universal em relação à aderência do paciente ao tratamento estava sendo discutida (Santos et al., 2004).

Os 11 sinais e sintomas de exacerbação pulmonar propostos pela *Cystic Fibrosis Foundation* também avalia mudanças na clínica dos pacientes. Trata-se de um sistema de pontuação simples que aborda parâmetros relevantes na avaliação do quadro respiratório,

como alteração da tosse, dispnéia, expectoração, peso, saturação de oxigênio, frequência respiratória, dentre outras manifestações (Ramsey e Boat, 1994). A avaliação desses sinais têm sido considerada de grande relevância para controle de efeito de diferentes intervenções terapêuticas (Fuchs et al., 1994; Bradley et al., 2001).

#### **1.4- Manejo terapêutico na Fibrose Cística**

Atualmente, ainda não existe um tratamento específico para a alteração genética que causa a FC (Lee e Southern, 2008). Apesar dos avanços no conhecimento da doença, o tratamento definitivo ainda é uma perspectiva para o futuro. Por enquanto, tenta-se minimizar as conseqüências da ausência ou defeito da proteína CFTR.

Como a FC acomete vários órgãos e apresenta curso crônico, o tratamento deve ser realizado em centros de referência que permitam abordagem multidisciplinar (Cystic Fibrosis Trust, 2001; Ribeiro et al., 2002). Nesses centros, pacientes que mantenham boa aderência ao tratamento, apresentam sobrevida média que vem aumentando ano a ano,

De maneira geral, os objetivos do tratamento consistem em prevenir a infecção pulmonar por mais tempo possível, minimizar o declínio da função pulmonar e manter bom estado nutricional (Cystic Fibrosis Trust, 2001; Cystic Fibrosis Trust, 2002; Stab, 2004).

Para isso, um ou mais dentre 11 grupos de medicamentos e procedimentos podem ser necessários e estão listados a seguir:

- Antibioticoterapia
- Antiinflamatórios
- Broncodilatadores
- Mucolíticos

- Fisioterapia respiratória
- Oxigenioterapia
- Transplante de pulmão
- Reposição de enzimas digestivas
- Suporte nutricional
- Suportes psicológico e social
- Terapia gênica

A literatura aponta para um programa de tratamento vigoroso e contínuo, visando, principalmente, à profilaxia das infecções e das complicações respiratórias (Jaffé e Bush, 2001; Bell e Robinson, 2007).

O tratamento precoce retarda a progressão das lesões pulmonares, melhora o prognóstico e aumenta a sobrevida. Deve ser individualizado, levando-se em conta a gravidade da doença e os órgãos acometidos (Tannembbaum et al., 2007; Prasad et al., 2008).

Para o manejo do quadro respiratório, a antibioticoterapia e as técnicas de fisioterapia respiratória têm sido indicadas nos consensos e *Guidelines* de tratamento da FC, e seus efeitos estão sendo constantemente discutidos na literatura (Döring et al., 2000; Cystic Fibrosis Trust, 2002; Bell e Robinson, 2007).

#### 1.4.1- Antibioticoterapia na Fibrose Cística

A antibioticoterapia ideal para o tratamento da doença pulmonar na FC ainda não é consenso, mas o controle da infecção pulmonar é parte importante do conjunto de cuidados.

Os trabalhos ainda não apontam para vantagens clínicas significativas na escolha de uma combinação antibiótica específica bem como a terapêutica mais eficiente, se profilática, programada ou de demanda (Banerjee e Stableforth, 2000; Döring et al., 2000; Breen e Aswani, 2001).



A antibioticoterapia profilática parece ser positiva para o *S. aureus*, mas ainda faltam evidências para os outros patógenos (Elborn, 1999).

O que se sabe é que a medicação de escolha deve ser apropriada para cada microorganismo (Gibson et al., 2003), administrada em doses suficientes (de Groot e Smith, 1987; Prandota, 1987) e por um período adequado de tratamento (Cystic Fibrosis Trust, 2002; Fernandes et al., 2008). E é consenso que o indivíduo com infecção crônica por *P. aeruginosa* em exacerbação pulmonar aguda (ICEPA) deve ser tratado com antibioticoterapia intravenosa, preferencialmente em regime de internação hospitalar, pelo maior acesso ao manejo multiprofissional (Thornton et al., 2004).

#### 1.4.1.1- Antibioticoterapia intravenosa na exacerbação pulmonar aguda

O tratamento da exacerbação pulmonar aguda é feito, geralmente, com dois tipos de antibióticos. Essa é uma estratégia terapêutica utilizada para diminuir o desenvolvimento da resistência da bactéria e promover um efeito adicional e sinérgico na destruição do patógeno (Cystic Fibrosis Trust, 2002; Chernish e Aaron, 2003; Gibson et al., 2003).

No tratamento da ICEPA, a efetividade de antibióticos específicos (Blumer et al., 2005) e da combinação entre eles (Chernish e Aaron, 2003; Aaron et al., 2005; Foweraker et al., 2005; Elphick e Tan, 2008) tem sido exaustivamente investigada. Bem como os efeitos agregados aos antibióticos, que não apenas destroem a bactéria, mas também levam a melhora dos sintomas, da função pulmonar e de marcadores inflamatórios, mesmo em indivíduos com *P. aeruginosa* multi-resistente (Hodson et al., 2002; Foweraker et al., 2005).

A maioria dos serviços de referência em fibrose cística possui protocolos de antibioticoterapia intravenosa (AI) para ICEPA. Muitos destes centros publicaram estudos relatando a melhora dos sintomas respiratórios, de parâmetros da função pulmonar, da qualidade de vida e de marcadores inflamatórios após a aplicação da AI (Döring et al., 2000; Bradley et al., 2001; Jaffé e Bush, 2001; Robinson, 2001). Outras intervenções terapêuticas, associadas a AI, na ICEPA, como intensificação das técnicas de

fisioterapia respiratória (TFR) tem sido pouco estudadas (Bradley et al., 2006; McIlwaine, 2007).

#### 1.4.2- Fisioterapia respiratória na Fibrose Cística

O uso de medidas físicas no tratamento de patologias pulmonares foi descrito primariamente em 1915, por Cortland e Macmahon, através de um programa de reabilitação, com exercícios físicos e respiratórios, para tratamento de soldados com ferimentos no pulmão, pleura e diafragma, por ocasião da I Guerra Mundial (Newton e Bevans, 1978). Desde então, a fisioterapia respiratória ganhou reconhecimento, e estudos têm sido feitos para avaliar sua indicação nas diversas patologias respiratórias, especialmente na FC.

O papel da fisioterapia respiratória na doença fibrocística está associado à limpeza das secreções broncopulmonares através de técnicas desobstrutivas (Zach, 1990), mas ainda não existe uma técnica considerada “padrão áureo” para fisioterapia (Pryor, 1999; van der Shans et al., 1999; Cystic Fibrosis Trust, 2002; Bradley et al., 2006; Mc Ilwaine, 2007) e mais que isso, não está significativamente claro o efeito da fisioterapia na evolução da doença pulmonar (Williams, 1994; Butler e Sutherland, 1998; Langenderfer, 1998; Davidson, 2002).

Apenas uma maior expectoração nos pacientes submetidos regularmente às técnicas fisioterapêuticas, em relação àqueles que não são aderentes ao tratamento, têm chamado atenção. O impacto da primeira intervenção na história natural da doença é desconhecido (Wallis e Prasad, 1999), mas a indicação de fisioterapia respiratória acontece desde o momento do diagnóstico com intuito de se evitar as complicações pulmonares (Newhouse et al., 1998 Tannembaum et al., 2007; Prasad et al., 2008).

##### 1.4.2.1- Técnicas de fisioterapia respiratória (TFR)

Desde que alterações do *clearance* mucociliar e retenções de secreção, com conseqüente propensão a processos infecciosos e inflamatórios, foram reconhecidas como decorrentes de enfermidades respiratórias, muitos trabalhos passaram a ser publicados

investigando a composição e regulação do muco, bem como drogas e agentes que pudessem modificar suas propriedades, facilitando sua expectoração (Cochrane et al., 1977; Bateman et al., 1981; Clarke, 1989; Selsby e Jones, 1990; Gondor et al., 1999; Bellone et al., 2000). A fisioterapia respiratória tem sido reconhecida como importante recurso clínico para melhorar o transporte do mucociliar (Hill e Webber, 1999) que, comprovadamente, está alterado na FC (Rubin, 1992; Blouquit et al., 2006; Donaldson et al., 2006; Rubin 2007).

Didaticamente, os procedimentos fisioterapêuticos são classificados como técnicas convencionais ou tradicionais, técnicas instrumentais e técnicas modernas ou "a fluxo".

A literatura reconhece e recomenda as técnicas de drenagem postural (DP), vibração e percussão torácica (P), que constituem as técnicas convencionais ou tradicionais e, ainda, a técnica de expiração forçada (TEF), o ciclo ativo da respiração (CAR) e a drenagem autógena (DA), conhecidas como técnicas modernas ou "a fluxo".

A terapia por pressão positiva expiratória (PEP), o flutter®, a ventilação percussiva intrapulmonar (IPV) e a compressão torácica de alta-freqüência (vest®) são técnicas instrumentais, recentemente desenvolvidas, também consideradas úteis na manutenção do *clearance* da via aeríferas (Butler e Sutherland, 1998; Langenderfer, 1998).

Outros recursos como a respiração diafragmática e a utilização de exercícios respiratórios são recomendados pela literatura, assim como a associação de exercício físico como coadjuvante do tratamento fisioterapêutico (Butler e Sutherland, 1998; Langenderfer, 1998; Davidson, 2002).

A efetividade clínica de cada uma, a faixa etária mais indicada, e a ordem de seleção, são critérios a serem definidos pelo fisioterapeuta (Davidson, 2002).

As técnicas convencionais são largamente utilizadas e difundidas principalmente nos países anglo-saxônicos e muitos estudos têm sido realizados para comprovação de seus efeitos e de suas indicações (Bateman et al., 1979; May e Munt, 1979; Sutton et al., 1982; Mazzocco et al., 1985). A aplicação da técnica de DP associada à P já foi considerada padrão áureo da fisioterapia respiratória na FC, tendo alguns estudos evidenciado resultados positivos com sua utilização (Passero et al., 1981;

Desmond et al., 1983; Reisman et al., 1988). Mas a tolerância à postura em Trendelenburg e seus riscos (Wong et al., 1977; American Association for Respiratory Care, 1991), a quantidade de secreção expectorada e o efeito da gravidade sobre o muco (Lannefors e Wollmer, 1992), deixam dúvidas quanto à eficácia do posicionamento corporal sobre a desobstrução brônquica (Langenderfer, 1998). A contra-indicação da P nos casos de osteoporose, coagulopatia, contusão pulmonar e enfisema subcutâneo foi apresentada por Ford et al. (1991) e o benefício de sua associação com a DP foi questionado no trabalho de Murphy et al. (1983). Entretanto, é consenso a indicação dessas duas técnicas em crianças menores de cinco anos e em pacientes com problemas neurológicos e neuromusculares, sem condições de participarem ativamente da terapia (Langenderfer, 1998).

Mesmo sendo considerados métodos tradicionais para facilitar o *clearance* mucociliar, juntamente com a vibração (Hardy, 1994), a natureza agressiva na aplicação desses procedimentos acarreta a falta de aderência dos pacientes ao tratamento, o que levou ao desenvolvimento das técnicas modernas. Dentre elas, a TEF, que combina uma ou mais expirações forçadas com a glote aberta (*huff*) cujo volume aéreo determina a mobilização da secreção, com períodos de respiração diafragmática (Pryor e Webber, 1979). Essa técnica tem se mostrado eficaz no *clearance* de secreção de pacientes com bronquiectasia, bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e FC (Sutton et al., 1983; Hofmeyer et al., 1986; van Hengstum et al., 1988; van Hengstum et al., 1991; Hasani et al., 1994), e é um recurso utilizado em outras técnicas modernas, como no CAR. O CAR combina a TEF com a respiração controlada e exercícios de expansão torácica (Butler e Sutherland, 1998), e sua aplicação parece melhorar o *clearance* das secreções brônquicas e a função pulmonar (Pryor e Webber, 1979; Webber et al., 1986).

Desenvolvida em 1960 na Bélgica, a DA, que utiliza a respiração diafragmática para mobilizar secreção através da variação do fluxo de ar expirado, também integra esse conjunto de técnicas (Dab e Alexander, 1979; Lannefors et al., 2001). Vários estudos têm mostrado pequena diferença na quantidade de secreção expectorada com a utilização desse recurso em relação às técnicas convencionais, ao CAR e à PEP. Porém uma melhor manutenção da saturação de oxigênio e menor desgaste referido pelos pacientes foram observados (Giles et al., 1995; Miller et al., 1995).

Com relação ao conjunto das técnicas instrumentais, o uso da PEP também surgiu como uma alternativa eficaz e aceitável para pacientes com pouca quantidade de secreção (Groth et al., 1985; Steen et al., 1991), com refluxo gastro-esofágico, com drenos torácicos, com colapso da via aérea, pouco aderentes ao tratamento (Butler e Sutherland, 1998) ou que façam uso de aerosolterapia (Langenderfer, 1998). Alguns estudos têm mostrado os benefícios da sua aplicação em pacientes com FC em comparação às técnicas tradicionais (Oberwaldner et al., 1986; Christensen et al., 1990; Mortensen et al., 1991).

Em 1980 foi desenvolvido o flutter®, um aparelho que combina a PEP com oscilações de alta frequência e exercícios respiratórios para higiene brônquica, através do descolamento do muco da parede da via aerífera, do deslocamento (adiamento) do ponto de compressão da via aérea pela pressão intratorácica e pelo próprio fluxo expiratório (Hardy, 1994; Langenderfer, 1998). Expectoração de grande volume de secreção em pacientes com FC (Konstan et al., 1994) e pacientes com outras doenças respiratórias (Ambrosino et al., 1995) foi observada em estudos que compararam sua eficácia em relação à drenagem postural e à percussão torácica. Outras vantagens como à facilidade no seu uso, a possibilidade de associação com a terapia inalatória e a melhor aderência do paciente à fisioterapia foram apontadas por Lindemann (1992), assim como a redução na viscosidade do muco e melhora de suas características reológicas (App et al., 1995).

Também se tornou popular nos Estados Unidos no início dos anos 80, o aparelho de compressão torácica de alta frequência, também conhecido como vest®. Sua vibração oscilatória é aplicada na parede torácica, aumentando o fluxo aéreo nas vias aeríferas, o que resulta em alteração na reologia do muco e aumento da depuração mucociliar, facilitando a eliminação da secreção (Butler e O'neil, 1995). A eficácia desse instrumental fisioterapêutico ainda é pouco comprovada. Não foi encontrada diferença significativa na limpeza da via aérea com a utilização desse equipamento em comparação às outras técnicas (Pryor e Webber, 1992; Braggion et al., 1995). Em FC, a reversão no declínio da função pulmonar com o uso do vest® por 22 meses foi observada por Warwick e Hansen (1991), assim como o aumento na produção de secreção em comparação à DP e P, no trabalho de Kluft et al. (1996). A versatilidade de sua utilização contribui para uma boa aderência dos pacientes a esse recurso, apesar de seu alto custo e difícil transporte (Davidson, 2002).

Outro instrumental desenvolvido para o tratamento de pacientes, com retenção de secreção e atelectasias na DPOC, é o IPV. O equipamento é controlado pelo paciente. A percussão no interior da via aérea é gerada pela entrada de fluxo de ar através de um bocal, que provoca o deslocamento da secreção (Langenderfer, 1998). Estudos realizados em curto prazo avaliaram o efeito na função pulmonar e a aceitabilidade dos pacientes. Homnick et al. (1995) observaram que o uso do IPV preserva a função pulmonar e melhora a expectoração de secreção de pacientes com FC, em comparação com as técnicas de fisioterapia convencional.

A reversão de imagem radiológica persistente de consolidação pulmonar também foi registrada por Birnkrant et al. (1996) após 48 horas do uso desse aparelho por três pacientes com doença neuromuscular. Esta é a doença de maior indicação desse recurso, assim como pacientes com debilidade muscular e sem condições para realização adequada do flutter®, da DA e da PEP (Langenderfer, 1998). Segundo Homnick et al. (1995), o pouco tempo consumido na terapia com esse instrumental, o conforto e a independência do paciente, parecem contribuir com a aderência a esse recurso.

Os exercícios respiratórios e a respiração diafragmática são recursos fisioterapêuticos empregados com o objetivo de melhorar o padrão respiratório e reduzir o trabalho e o consumo de oxigênio pelos músculos respiratórios (Sutton et al., 1982). Apesar desses recursos, isoladamente, não terem apresentado alterações positivas nos parâmetros da espirometria quando interpretados pela avaliação da força dos músculos da respiração (Saunders e White, 1965; Emirgil et al., 1969; Jones, 1974), há indícios de resultados positivos em estudos um pouco mais recentes (Sutton et al., 1982).

A atividade física regular também tem sido recomendada como um recurso adjunto da fisioterapia respiratória na DPOC, tal como na FC, por contribuir com a mobilização de secreção (Bilton et al., 1992), melhorar o desempenho cardiovascular, a "endurance" dos músculos respiratórios (Orewstein et al., 1981) e a qualidade de vida dos pacientes (Stanghelle, 1988).

A tabela 1 apresenta alguns estudos que avaliaram os efeitos das técnicas de fisioterapia respiratória na FC e em outras doenças pulmonares crônicas.

**Tabela 1-** Trabalhos avaliando as técnicas de fisioterapia respiratória na fibrose cística e em outras doenças pulmonares crônicas

lo autor	ANO	Diagnósticos	n	Intervenção	Grupo controle	Parâmetros	Desenho	Resultados
Denton	1962	FC	23	DP/P	DP	secreção	cross-over	I +
Lorin	1971	FC	17	DP	tosse	secreção	cross-over	I +
Newton	1978	bronquite	79	CPT / IPPB	sem terapia	estadia hospitalar	randomizado/prospectivo	C +
Newton	1978	bronquite	79	CPT / IPPB	sem terapia	secreção	randomizado/prospectivo	I +
Oldenburg	1979	bronquite	8	DP	tosse	clearance aerosol	random. / antes e depois	C +
May	1979	bronquite	35	DP/ P	calor da lâmpada	secreção / VEF <sub>1</sub>	cross-over	I +
Bateman	1979	bronquite / bronquiectasia	10	CPT	tosse	secreção	cross-over	I +
Feldman	1979	FC	9	DP	-	VEF <sub>1</sub>	antes e depois	I +
Feldman	1979	bronquite	10	DP	-	VEF <sub>1</sub>	antes e depois	I +
Maxwell	1979	FC	10	Percussor	P	secreção	cross-over	C +
Pryor	1979	FC	16	P	DP/TEF	secreção	cross-over	C +
Bateman	1981	bronquite / bronquiectasia	6	CPT	tosse	secreção	cross-over	I +
Bateman	1981	bronquite / bronquiectasia	6	CPT	tosse	clearance aerosol	cross-over	I +
Rossman	1982	FC	6	DP	tosse	clearance aerosol	random. / antes e depois	I +
Rossman	1982	FC	6	DP / P	tosse	clearance aerosol	random. / antes e depois	I +
Rossman	1982	FC	6	DP / P	DP	clearance aerosol	antes e depois	C +
Sutton	1983	bronquiectasia / FC / asma	10	TEF	sem terapia	clearance aerosol	antes e depois	I +
Sutton	1983	bronquiectasia / FC / asma	10	TEF / DP	sem terapia	clearance aerosol	antes e depois	I +
Sutton	1983	bronquiectasia / FC / asma	10	TEF / DP	TEF	clearance aerosol	antes e depois	I +
Sutton	1983	FC / bronquiectasia / asma	10	DP / TEF	TEF	secreção	cross-over	I +
Murphy	1983	FC	2	percussor	DP	secreção	cross-over	C +
Murphy	1983	FC	2	P	DP	secreção	cross-over	C +
Murphy	1983	FC	2	percussor	P	secreção	cross-over	I +
Desmond	1983	FC	10	DP	controle	VEF <sub>1</sub>	cross-over	I +
Falk	1984	FC	14	PEP	CPT / TEF	secreção / SpO <sub>2</sub>	cross-over	I +
Falk	1984	FC	14	PEP	CPT / TEF	secreção / SpO <sub>2</sub>	cross-over	I +
Tonnesen	1984	FC	12	PEP	CPT	secreção / PFP	antes e depois	I +

<b>Io autor</b>	<b>ANO</b>	<b>Diagnósticos</b>	<b>n</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Desenho</b>	<b>Resultados</b>
de Boeck	1984	FC	9	DP / P	tosse	secreção / VEF <sub>1</sub>	cross-over	I +
Mohsenifar	1985	DPOC	10	DP / P	—	VEF <sub>1</sub>	antes e depois	0
van der Shans	1986	DPOC	9	P	DP / P	clearance aerosol	antes e depois	C +
van der Shans	1986	DPOC	9	DP / P	DP	clearance aerosol	antes e depois	C +
van der Shans	1986	DPOC	9	P	DP	clearance aerosol	antes e depois	C +
Verboon	1986	FC	8	TEF / DP dormindo	TEF	secreção	cross-over	I +
Tyrrell	1986	FC	16	PEP	CPT	escore / secreção / PFP	cross-over	0
Hofmeyr	1986	FC	18	PEP	DP / TEF	secreção / PFP/ SpO <sub>2</sub>	cross-over	C +
Oberwaldner	1986	FC	20	PEP	CPT	secreção / PFP	cross-over	I +
Verboon	1986	FC	8	TEF / DP	TEF	secreção	cross-over	0
Van Asperen	1987	FC	10	PEP	DP	secreção / PFP	cross-over	0
Brown	1987	DPOC	24	vibração	posicionamento	secreção	cross-over	I +
Reisman	1988	FC	63	CPT	TEF	VEF <sub>1</sub>	randomizado / prospectivo	I +
Bain	1988	FC	20	DP / P	tosse	secreção / VEF <sub>1</sub>	randomizado / prospectivo	C +
van Hengstum	1988	bronquite crônica	8	PEP	TEF	clearance aerosol	cross-over	C +
Kaminska	1988	bronquite crônica	12	PEP	DP	secreção / aderência	cross-over	C + / I +
Christensen	1990	bronquite crônica	43	PEP	CPT	medicação / agudização / PFP	randomizado / prospectivo	I +
Christensen	1990	DPOC	47	PEP	placebo	secreção/PaO <sub>2</sub> /PFP/dispnéia/agudização	randomizado / prospectivo	0
Gallon	1991	bronquiectasia	10	DP/ TEF / P rápida	DP / TEF	secreção	cross-over	I +
Gallon	1991	bronquiectasia	10	DP / TEF / P lenta	DP / TEF	secreção	cross-over	I +
Gallon	1991	bronquiectasia	10	DP / TEF / P rápida	DP / TEF/ P lenta	secreção	cross-over	C +
Steen	1991	FC	24	PEP	CPT / TEF	secreção / PFP	cross-over	0
van Hengstum	1991	bronquite crônica	7	PEP	TEF / DP	clearance aerosol	cross-over	C +
van Hengstum	1991	bronquite crônica	7	PEP	sem terapia	clearance aerosol	cross-over	0
Mortensen	1991	FC	10	PEP	DP	clearance aerosol	cross-over	0
Lannefors	1992	FC	9	PEP	DP / exercício	secreção / clearance aerosol	cross-over	0



Io autor	ANO	Diagnósticos	n	Intervenção	Grupo controle	Parâmetros	Desenho	Resultados
Pfleger	1992	FC	14	PEP	drenagem autógena	secreção / PFP	cross-over	I+
Steven	1992	FC	24	DP / CAR / tosse	sentado / CAR / tosse	secreção	cross-over	I+
Olsen	1994	bronquite	30	DP / TEF	sem terapia	clearance aerossol	random. / antes e depois	I+
Hasani	1994	DPOC / bronquiectasia	26	TEF	sem terapia	clearance aerossol	randomizado/cross-over	I+
Richter	1995	pós-operatório	66	PEP	CPT	PFP / atelectasia	randomizado / prospectivo	0
Alexander	1996	vários	101	CPT	sem terapia	estadia hospitalar	randomizado / prospectivo	C+
McIlwaine	1997	FC	40	PEP	CPT	PFP	randomizado / prospectivo	I+
Plebani	1997	HIV	8	PEP	sem terapia	uso antibiótico / agudização	antes e depois	I+
Homnick	1998	FC	22	flutter	CPT	escore/agudização/PFP/tempo internação	randomizado / prospectivo	0
Burioka	1998	pan-bronquiolite	8	flutter	tosse	PFP / secreção / gasometria / escore	cross-over	I+
App	1998	FC	14	flutter	drenagem autógena	PFP / secreção / reologia	cross-over	I+
Gondor	1999	FC	23	flutter	CPT	PFP / SpO <sub>2</sub> / teste 6min	randomizado / prospectivo	I+ / C+
Bellone	2000	bronquite crônica	10	flutter	DP	PFP / SpO <sub>2</sub> / secreção	cross-over	I+
Grasso	2000	FC	21	música	CPT	diversão / satisfação/ percepção de tempo	randomizado / cross-over	I+
McIlwaine	2001	FC	40	flutter	PEP	PFP / clínica / aderência / Huang score	randomizado	C+
Thompson	2002	bronquiectasia	17	CAR	flutter	secreção / dispnéia / PFE/ preferência	randomizado	0
Varekojis	2003	FC	28	CPT	vest / IPV	secreção	cross-over	I+
Holland	2003	FC	26	VMNI + CAR	CAR	força muscular respiratória / PFP / dispnéia / secreção / SpO <sub>2</sub>	randomizado / cross-over	I+
Chatam	2004	FC	20	MRI	CPT / CAR	secreção / mediadores inflamatórios	randomizado	I+
Marks	2004	FC	10	IPV	CPT	PFP / secreção / satisfação / SpO <sub>2</sub>	randomizado / cross-over	0
Phillips	2004	FC	10	vest	CAR	secreção / PFP	randomizado / cross-over	C+
Button	2004	FC	20	DPM	DP	Phmetria / SpO <sub>2</sub>	randomizado / cross-over	I+
Fitzgerald	2005	FC	50	PEP + domase alfa	PEP + placebo /	VEF1 / QQV / shuttle test	duplo cego	0
Stites	2006	FC	10	vest	CPT	clearance e distribuição de aerossol	cross-over	0
McCaren	2006	FC	18	vibração	OOAF / PEP / P	PFE / n° de tosse/ frequência da oscilação	randomizado	0
Tannemaum	2007	FC	8	CPT	sem terapia	resistência/ fluxos e volumes pulmonares	randomizado / cross-over /	I+

Pm: percussão torácica mecânica	I: grupo da intervenção	HIV: vírus da imunodeficiência humana	+: beneficiado	SpO <sub>2</sub> : saturação transcutânea da hemoglobina
CAR: ciclo ativo da respiração	TEF: técnica de expiração forçada	DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica	FC: fibrose cística	PFE: pico de fluxo expiratório
PEP: pressão positiva expiratória	PFP: prova de função pulmonar	VEF <sub>1</sub> : volume expiratório forçado 1° segundo	-: sem grupo controle	OOAF: instrumentos de oscilação oral de alta frequência
CPT: fisioterapia respiratória convencional	DP: drenagem postural	IPPB: ventilação por pressão positiva intermitente	0: sem efeito	QQV: qualidade de vida
PaO <sub>2</sub> : pressão parcial de oxigênio arterial	P: percussão torácica manual	RGE: refluxo gastro-esofágico	C: grupo controle	
CAR: Ciclo ativo da respiração	VMNI: ventilação mecânica não-invasiva	MRI: manobras de resistência inspiratória		
DPM: drenagem postural modificada				

#### 1.4.2.2- Técnicas de Fisioterapia Respiratória na FC – Evidências

Realizou-se pesquisa bibliográfica nas bases de dados "LILACS"<sup>1</sup>, "COCHRANE"<sup>2</sup>, "Med Line"<sup>3</sup> (1968 - 2008), "Biological Abstracts"<sup>4</sup> e "PEDro"<sup>5</sup>, em busca de revisões, ensaios clínicos, metanálises e *guidelines*.

As palavras chaves utilizadas foram: "chest physiotherapy", "physiotherapy", fisioterapia, "cystic fibrosis" e fibrose cística.

De todo o material encontrado, foram considerados relevantes para este trabalho 10 ensaios-clínicos, dez revisões, três *guidelines*, um capítulo de livro, três meta-análise, uma tese e 50 artigos.

Os artigos de revisão mais recentes reconhecem a lacuna existente com relação a evidências que comprovem a eficácia das várias técnicas e instrumentais fisioterapêuticos na FC (Pavia, 1990; Williams, 1994; Thomas et al., 1995; Main e Prasad, 1998; Pryor, 1999; Wallis e Prasad, 1999; Prasad et al., 2000; van der Shans e Prasad, 2000; Hess, 2001; Bradley et al., 2006; McCool e Rosen, 2006; Homnick, 2007; McIlwayne, 2007; Prasad et al., 2008). Há consenso entre os fisioterapeutas e profissionais da saúde, sobre a necessidade de melhor avaliação das técnicas de *clearance* das secreções para a padronização e normatização dos procedimentos fisioterapêuticos (Bradley et al., 2006; McCool e Rosen, 2006; Homnick, 2007; McIlwayne, 2007; Prasad et al., 2008).

De acordo com a análise sistemática de dados científicos da "medicina baseada em evidência", nenhum dos trabalhos realizados com TFR na FC, até o momento, apresenta nível de evidência I, a maioria tem desenho metodológico bem delineado, resultados decorrentes de comparações, relatos de casos e séries de casos não controlados, mas sem eficácia técnica comprovada.

---

<sup>1</sup> LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - BIREME/OPAS/OMS - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. <<http://www.bireme.org/bvs/P/pbd.htm>>

<sup>2</sup> COCHRANE: BIREME/OPAS/OMS. <<http://cochrane.bireme.br>>

<sup>3</sup> MEDLINE: National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. <<http://www.bireme.br/bvs/P/pbd.htm>>

<sup>4</sup> Biological Abstracts: BIOSIS databases. <<http://www.biosis.org/productsservices/ba.html>>

<sup>5</sup> PEDro: The Physiotherapy Evidence Database - The Centre for Evidence-Based Physiotherapy. <<http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/>>

As TFR são recomendadas como efetivas na melhora do *clearance* de pacientes com FC, mas a maioria dos trabalhos apresenta grau de recomendação “C”. O efeito das TFR na qualidade de vida, número de episódios de exacerbação, hospitalizações e mortalidade dos pacientes é ainda desconhecido, bem como os benefícios à longo-prazo (McCool e Rosen, 2006).

A maioria das pesquisas de fisioterapia respiratória é realizada na FC. Mesmo envolvendo amostras pequenas e estudos do tipo caso-controle, muitos foram os que identificaram efeitos positivos nessa enfermidade. O feito imediato de TFR na melhora do transporte de muco, na quantidade e qualidade da expectoração, é um dos resultados mais evidente (van der Shans e Prasad, 2000).

Como a FC é um enfermidade de grande variabilidade na manifestação do quadro respiratório, com diferentes terapêuticas sendo conduzidas e associadas, cuja aderência ao tratamento varia entre os pacientes, e a gravidade da doença também, é quase impossível, como apontou Williams em 1994, indicar uma única TFR como mais eficiente para toda a população de pacientes com FC. É mais apropriado identificar o regime fisioterapêutico eficaz para cada paciente, individualmente.

Thomas et al. (1995) conduziram uma metanálise sobre as técnicas de fisioterapia respiratória, mais especificamente o efeito do flutter®, TEF, PEP, DA, exercícios e da fisioterapia convencional na FC. Os autores concluíram que a fisioterapia convencional apresenta um resultado significativo na produção de secreção, quando comparada a nenhuma terapêutica, e que a associação dessa técnica com o exercício pode aumentar o VEF<sub>1</sub>. Seis estudos avaliaram o efeito do vibrador mecânico na limpeza da secreção brônquica de fibrocísticos e foram considerados pelos autores com metodologia de qualidade pobre, sendo inconclusivo o suporte científico para utilização dessa técnica.

van der Schans e Prasad (2000) avaliaram os estudos com FC existentes na base de dados da "Cochrane", excluindo os trabalhos envolvendo o efeito imediato de TFR, e não encontraram evidência clara sobre o efeito benéfico dos recursos fisioterapêuticos.

Recentemente, Bradley et al. (2006) publicaram o resultado de cinco revisões envolvendo a fisioterapia respiratória na FC, sendo: 1)efeitos de TFR à curto prazo, 2)comparação das técnicas convencionais em relação às outras técnicas, 3)efeito da PEP,

4) uso da ventilação mecânica não invasiva (VMNI) e 5) benefícios dos exercícios físicos. Os autores identificaram algumas evidências de 1) melhora do *clearance* mucociliar, a curto prazo, com TFR em relação a nenhuma intervenção, 2) outras TFR são mais efetivas e preferidas pelos pacientes, 3) a PEP é tão efetiva quanto outras TFR, 4) a VMNI é mais efetiva que outras TFR mas seu efeito a longo prazo é desconhecido, 5) o exercício físico é benéfico mas não substitui as TFR.

Publicada em 2007, a revisão de McIlwaine recomenda a aplicação das técnicas “a fluxo” no manejo de pacientes com FC, por apresentarem efeitos tão positivos quanto às técnicas convencionais e ainda algumas vantagens: menos efeitos colaterais, versatilidade e independência na performance. O autor aponta para dificuldade metodológica existente na condução de trabalhos envolvendo TFR e FC, por não ser possível um desenho duplo cego e, eticamente, inviável a realização de um estudo onde um grupo de pacientes com FC não receba fisioterapia.

#### 1.4.2.3- Técnicas de Fisioterapia Respiratória na FC – Parâmetros de avaliação

A maioria dos trabalhos considerou como parâmetro para avaliação do efeito das técnicas fisioterapêuticas na FC a quantidade de secreção expectorada, o exame espirométrico, o *clearance* de aerosol radioativo, valores da pressão parcial de oxigênio arterial e dados cardiorrespiratórios. O VEF<sub>1</sub>, tempo de estadia hospitalar, episódios de exacerbação pulmonar, questionários de qualidade de vida e uso de AI também foram critérios utilizados.

Dos trabalhos que avaliaram o efeito da fisioterapia na quantidade de secreção expectorada a maioria apresenta amostras pequenas, metodologia inadequada e são de curta duração. Baseando-se nesses estudos, a possibilidade de melhora do *clearance* com as TFR não pode ser excluída, mas os benefícios da fisioterapia no *clearance* da secreção ainda deve ser evidenciado (Lorin e Denning, 1971; Etches e Scott, 1978; Newton e Bevans, 1978; Bateman et al., 1979; May e Munt, 1979; Bateman et al., 1981; Sutton et al., 1983; de Boeck e Zinman, 1984; Verboon et al., 1986; Bain et al., 1988; Steven et al., 1992). Um

aumento do transporte mucociliar e da expectoração com as TFR em relação a nenhum procedimento fisioterapêutico foi verificado em vários estudos (Rossman et al., 1982; Mortensen et al., 1991; Pflieger et al., 1992; Falk et al., 1993).

As comparações entre as TFR evidenciaram a PEP como uma técnica que promove maior expectoração (Pflieger et al., 1992; Falk et al., 1993), mas esse resultado não se repetiu em todos os trabalhos (Tyrrel et al., 1986; Mortensen et al., 1991; Braggion et al., 1995). App et al. (1998) estudaram 23 pacientes com FC e constataram redução na viscosidade e na elasticidade da secreção com a PEP em relação à DA, mas não uma maior expectoração (App et al., 1998).

Também não foi identificada diferença na quantidade de secreção expectorada por 16 pacientes com FC, comparando o flutter®, a fisioterapia convencional e a PEP, no estudo de Braggion et al. (1995).

O flutter® tem apresentado efeitos similares aos da fisioterapia convencional sobre a produção de secreção (Chatam et al., 1993; Arens et al., 1994; Konstan et al., 1994; Pryor et al., 1994; Homnick et al., 1998; App et al., 1998; Gondor et al., 1999; Bellone et al., 2000). Outros instrumentais, como o IPV e o vest®, tem apresentado resultados controversos. Kluft et al. (1996) observaram maior produção de secreção com o vest® em relação à fisioterapia convencional, em estudo que incluiu 29 pacientes. O IPV, utilizado por nove pacientes com FC, aumentou a produção de secreção em comparação às técnicas convencionais (Natale et al., 1994). Comparando o vest® com o IPV e a fisioterapia convencional, Scherer et al. (1998) não encontraram diferença na produção de secreção em estudo que incluiu 14 crianças com FC.

Alguns protocolos avaliaram o efeito da percussão torácica na limpeza da via aerífera e não identificaram diferença entre a percussão manual e a mecânica, e nem aumento no *clearance* da secreção com a utilização dessa técnica (Denton, 1962; Maxwell e Redmond, 1979; Pryor e Webber, 1979; Murphy et al., 1983; Brown et al., 1987; Gallon, 1991). Atualmente, a ventilação mecânica não-invasiva tem sido apontada como um recurso importante para auxiliar no *clearance* de secreções, mas os estudos ainda não evidenciaram sua superioridade na promoção de expectoração em relação à outras TFR, como o CAR e a TEF (Faurox et al., 1999; Holland et al., 2003).

Entre seis trabalhos, utilizando a deposição pulmonar de aerosol radioativo para avaliação da melhora do *clearance* mucociliar com a fisioterapia, quatro estudos evidenciaram efeitos benéficos com a aplicação das técnicas convencionais, apesar de utilizarem amostras pequenas (Bateman et al., 1981; Rossman et al., 1982; Sutton et al., 1983; van der Shans et al., 1986; Hasani et al., 1994; Olseni et al., 1994).

A prova de função pulmonar também é um parâmetro importante de efeito das TFR, especialmente os dados espirométricos de VEF<sub>1</sub> e a CVF. No entanto, a maioria dos trabalhos não encontrou alteração significativa nesse exame com a aplicação das técnicas fisioterapêuticas na FC (Feldman et al., 1979; Kerrebijn et al., 1982; Desmond et al., 1983; de Boeck e Zinman, 1984; Bain et al., 1988; Reisman et al., 1988; van der Shans et al., 1991; Braggion et al., 1995). Na comparação de efeito das TFR nesses parâmetros espirométricos, alguns trabalhos não verificaram diferença significativa entre diferentes TFR com a fisioterapia convencional, VMNI, CAR, DA, PEP, IPV, flutter® e o vest® (Mortensen et al., 1991; Davidson et al., 1992; Chatam et al., 1993; Arens et al., 1994; Bauer et al., 1994; Konstan et al., 1994; Pryor et al., 1994; Homnick et al., 1995; App et al., 1998; Homnick et al., 1998; Fauroux et al., 1999; Gondor et al., 1999; Padman et al., 1999; Bellone et al., 2000; Holland et al., 2003).

Durante seis meses, pacientes com FC foram randomizados para receber o IPV ou fisioterapia convencional, e não houve diferença significativa nos valores da espirometria entre os grupos (Homnick et al., 1995).

Estudos evidenciaram melhora da função pulmonar com a PEP (Falk et al., 1984; van der Shans et al., 1991; McIlwaine et al., 1997), com o IPV (Natale et al., 1994) e com o vest® (Warwick e Hansen, 1991). Warwick e Hansen (1991) observaram aumento na função pulmonar de 15 pacientes com FC tratados com esse instrumental durante 22 meses.

A influência da realização de TFR sobre o tempo de internação hospitalar foi critério de avaliação em dois estudos, que não observaram diferença na permanência do paciente no hospital quando submetido à fisioterapia convencional ou outras TFR, como a TEF e o IPV (Reisman et al., 1988; Homnick et al., 1995). O número de hospitalizações por

ano também não diferiu em duas pesquisas que compararam as técnicas convencionais com a PEP (McIlwaine et al., 1997) e com a TEF (Reisman et al., 1988).

O número de episódios de exacerbação pulmonar aguda e a necessidade de AI foram avaliados em poucos estudos. O primeiro critério foi menor em pacientes que fizeram uso da PEP em relação ao flutter® (McIlwaine et al., 2001) e o número de internações para AI não foi diferente em indivíduos submetidos a fisioterapia convencional, em comparação a utilização do vest® (Homnick et al., 1995).

Parâmetros cardiorrespiratórios, como a saturação de oxigênio e a frequência respiratória, foram utilizados em estudos que compararam o efeito da VMNI com a PEP e com o CAR e a TEF, e observaram melhora dos parâmetros com o ventilador (Faroux et al., 1999; Holland et al., 2003). A PEP aumentou significativamente a saturação no estudo de Falk et al (1984), mas o mesmo efeito não foi observado por Hofmeyr et al (1986). Giles et al. (1995), que compararam a DA com a fisioterapia convencional em 10 pacientes com FC, observaram queda transitória da saturação de oxigênio durante a execução das técnicas convencionais.

Ainda são poucos os estudos utilizando os questionários de qualidade de vida para avaliação dos efeitos das TFR. Mas os trabalhos publicados até o momento não identificaram diferença dessa percepção entre pacientes submetidos à fisioterapia convencional em relação à PEP (Falk et al., 1984; Gaskin et al., 1998).

Considerando a preferência do paciente em relação as TFR, Miller et al. (1995) avaliaram 18 fibrocísticos e não encontraram diferenças significativas na escolha dos pacientes entre a DA e o CAR. Estudos a curto-prazo apontaram a VMNI e a PEP como técnicas preferidas (Falk et al., 1984; Lannefors e Wolmer, 1992). A PEP foi referida como mais conveniente e com menor tempo de terapia em relação à fisioterapia convencional (Tonnesen e Stovring, 1984; Oberwaldner et al., 1991; Plebani et al., 1997). A PEP também foi eleita em trabalhos a longo-prazo (Steen et al., 1991; McIlwaine et al., 1997; McIlwaine et al., 2001), mas a aderência ao tratamento não foi maior em comparação as técnicas convencionais e o flutter®.

Isso posto, fica evidente que há controvérsias com relação aos efeitos da TFR na FC. O uso de equipamentos, como o flutter® e a PEP, são apontados pela literatura como eficientes (van der Shans et al., 1999; Newhouse et al., 1998; Cystic Fibrosis Trust, 2002; Bradley et al., 2006). Os *guidelines* recomendam a aplicação regular de técnicas convencionais (percussão torácica, vibração e drenagem postural) (Cystic Fibrosis Thrust, 2001; Cystic Fibrosis Thrust, 2002) por esse grupo de técnicas aproximar-se de ser considerado padrão áureo da fisioterapia respiratória na FC, tendo como fundamentação o resultado positivo com sua utilização em estudos clássicos (Passero et al., 1981; Desmond et al., 1983; Sutton, 1983; Reisman et al., 1988). No entanto, alguns trabalhos apontam para natureza um pouco agressiva destes procedimentos (Wong et al., 1977; Murphy et al., 1983, American Association for Respiratory Care, 1991; Ford et al., 1991; Lannefors e Wollmer, 1992; Langenderfer, 1998).

Considerando essa discussão, a fisioterapia convencional não é, necessariamente, superior às outras TFR, e seus possíveis riscos não podem ser ignorados (Hess, 2001). Por isso a busca de evidências das técnicas classificadas como modernas ou “a fluxo” também tem sido realizada. Dentre elas, destaca-se a técnica de expiração forçada (TEF).

#### 1.4.2.4- Técnica de expiração forçada na Fibrose Cística

Os estudos apresentados anteriormente direcionam para o fato de que, mesmo as técnicas convencionais serem indicadas para facilitar o *clearance* mucociliar na FC, existem controvérsias quanto aos seus efeitos e a falta de aderência dos pacientes ao tratamento, o que levou ao desenvolvimento das técnicas modernas ou “à fluxo” (Langenderfer, 1998). Dentre elas, a técnica de expiração forçada (TEF).

A TEF foi definida por Pryor e Webber (1979) como a combinação de um ou mais *huffs* seguidos por relaxamento e controle respiratório. A variação do volume pulmonar determina a drenagem de secreções, sendo que expirações prolongadas, de médio à baixo volume, deslocam secreções distais e, *huffs* curtos de alto volume, mobilizam secreções de vias aeríferas mais proximais.



Foi criada pela equipe do Brompton Hospital e seu princípio terapêutico, baseado na manobra de expiração forçada, causa desobstrução brônquica por deslocamento do ponto de igual pressão. Têm se mostrado bastante eficaz para a higiene brônquica de pacientes com tendência ao colapso das vias aeríferas durante a tosse normal, como é o caso dos bronquiectásicos, enfisematosos e pacientes com FC (Sutton et al., 1983; van Hengstum et al., 1991; Hasani et al., 1994).

Pacientes com doença pulmonar crônica apresentam alteração na complacência de vias aeríferas centrais, que colapsam com a tosse, dificultando o processo de depuração endobrônquica. A TEF surgiu para minimizar esse fenômeno, sendo uma alternativa para esse grupo de pacientes. A pressão intrapulmonar durante a TEF é menor que na tosse, promovendo menor compressão da via aerífera e *clearance* mais eficiente (Langlands, 1967; Pryor et al., 1979; Christensen et al., 1990).

Mediadas de aerosol evidenciaram que o *huff* é mais efetivo que a tosse em deslocar secreção de todas as regiões pulmonares para vias aeríferas mais proximais (Sutton et al., 1983; Oldenburg et al., 1979; van Hengstum et al., 1988).

A respiração diafragmática, como componente da técnica, é essencial para homogeneizar a ventilação (McIlwaine, 2007), manter a oxigenação e a estabilidade da via aerífera adequadas (Willians, 1994).

O trabalho de Pryor et al. (1979) evidenciou melhora no *clearance* e na função pulmonar com a TEF, em comparação às técnicas convencionais na FC. Em estudo realizado por Sutton et al. (1983) foi observado que a TEF associada à DP promove aumento na expectoração em um menor período de tempo, e um aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), capacidade vital forçada (CVF), pico de fluxo e fluxo expiratório forçado com 50% da CVF ( $FEF_{50\%}$ ). O mesmo resultado no  $VEF_1$  foi verificado por Pryor e Webber (1979) em estudo que avaliou a função pulmonar de asmáticos e fibrocísticos que realizaram TEF e DP por quatro dias consecutivos.

Mas a mesma mudança na espirometria não foi verificada por van Hengstum et al. (1988), que compararam o efeito da TEF e da fisioterapia convencional. Não houve diferenças significativas entre a aplicação das duas técnicas, e os autores concluíram que a TEF é tão efetiva quanto às técnicas convencionais.

Os trabalhos de Hasani et al. (1991 e 1994) também não evidenciaram diferença no volume de secreção e no *clearance* de aerossol inalado entre a TEF e a tosse dirigida. Mas o *huff* associado à DP e PEP aumentou o *clearance* mucociliar em relação a nenhum tratamento no estudo de van Winden et al. (1998), mas teve pouco efeito no VEF<sub>1</sub>.

Alguns trabalhos avaliando o efeito da TEF na FC e em outras doenças pulmonares crônicas estão descritos na tabela 2.

**Tabela 2-** Trabalhos avaliando o efeito da TEF na fibrose cística e em outras doenças pulmonares crônicas

<b>Técnica</b>	<b>Ref.</b>	<b>N com FC</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>
TEF + DP	Pryor e Webber, 1979	32	4 dias com TEF 4 dias sem TEF	↑ na produção de secreção e no VEF <sub>1</sub> de fibrocísticos usando TEF+DP
TEF + DP +T + P feito pelos paciente + P pelo fisio X	Pryor et al., 1979	16	4 dias	a associação de TEF + DP + T +P + CE realizada pelo paciente apresentou maior expectoração e em menor tempo em relação ao outro procedimento. Também houve maior ↑ no VEF <sub>1</sub>
TEF + DP + T +P + CE feito pelo paciente	Pryor et al., 1979	8	1 dia	sem diferença entre as TFR na quantidade de secreção expectorada. A presença do fisioterapeuta não alterou os resultados.
TEF + DP + T +P + CE feito pelo paciente X				
TEF + DP + P feito pelo fisio TEF + DP X			30min TEF +DP	
TEF X TD X gc	Sutton et al., 1983	10	30min tosse 30min TEF gc	- TEF+DP e TEF isolada X gc = ↑ clearance de radioaerosol com TEF+DP e TEF isolada em relação ao gc - TD X gc = sem diferença
TEF + DP X PEP	Hofmeyr et al., 1986	18	4 dias	↑ expectoração com a TEF + DP e sem diferença na SpO <sub>2</sub> e na PFP entre as técnicas (VEF <sub>1</sub> )
TEF + DP + P + T	Webber et al., 1986	12	3 dias	↑ na PFP (VEF <sub>1</sub> e na CVF)

TEF + DP durante sono X	Verboon et al., 1986	8	4 semanas	↑ na expectoração com TEF + DP durante o sono em relação à TEF isolada
TEF sem DP TEF+DP+TD X CPT	van Hengstum et al., 1988	6	30min	sem <i>≠</i> ça no <i>clearance</i> de radioaerosol, PFP e na expectoração entre as TFR. A TEF foi preferida pelos pacientes
TEF X PEP	van Hengstum et al., 1988	0 (8 bronquite crônica)	1 dia	↑ <i>clearance</i> de radioaerosol com TEF
TEF X CPT	Reisman et al., 1988	63	3 anos	grupo TEF teve menor declínio no FEF <sub>25-75%</sub> ; sem <i>≠</i> ça no n° de hospitalizações e no VEF <sub>1</sub>
DEP + TEF (CAR)	Pryor et al., 1990	20	1 dia (2 sessões)	não houve <i>≠</i> ça na SpO <sub>2</sub> antes, durante e depois da intervenção
TEF + DP + P X TEF + DP TEF + DP X TEF+PEP X gc TEF X CPT X PEP	Gallon, 1991	0 (10 bronquiectasia)	cerca de 1 semana	↑ da expectoração com TEF + DP associadas à percussão em relação à TEF + DP sem a percussão
	Mortensen et al., 1991	10	20 min. TEF+ DP gc 20 min. TEF+PEP	- TEF + DP ↑ <i>clearance</i> de radioaerosol em relação ao gc em 30 min. e não em 3hs - TEF + PEP ↑ <i>clearance</i> de radioaerosol em relação ao gc
	Steen et al., 1991	24	4 semanas	sem <i>≠</i> ça na PFP e na produção de secreção entre as TFR

TEF + DP X PEP	van Hengstum et al., 1991	0 (7 bronquite crônica)	1 dia	melhora do <i>clearance</i> de aerosol inalado com a TEF + DP em relação à PEP
TEF + DP X PEP X	Lannefors e Wollmer, 1992	9	20 min. TEF +DP  20 min. PEP  exercício	sem <i>ança</i> no <i>clearance</i> de radioaerosol entre as TFR e o exercício
exercício Vest® + TEF X PEP + TEF X CPT+ TEF X gc (TE) TEF+PEP X	Braggion et al., 1995	16	2 dias (2x/dia) por 50 min.	sem <i>ança</i> imediata na expectoração e na PFP entre as TFR
PEP+flutter®	van Winden et al., 1998	22	2 semanas	sem <i>ança</i> no VEF <sub>1</sub> entre as TFR

gc = grupo controle; *ança* = diferença; T = tosse; TD = tosse dirigida; ↑ = aumento; ↓ = diminuição; TFR=técnicas de fisioterapia respiratória; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFP = prova de função pulmonar; CPT = técnicas de fisioterapia convencionais; PEP = pressão positiva expiratória; SpO<sub>2</sub> = saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina;  
DP = drenagem postural; P = percussão torácica; CE = compressão expiratória; TE = tosse espontânea; min. = minutos;  
hs = horas; fisio=fisioterapeuta

A revisão realizada por Thomas et al. (1995) aponta para uma maior eficácia da TEF em relação às técnicas convencionais, após análise de cinco trabalhos comparando as duas técnicas.

A TEF não necessita de equipamento adjunto e promove relativa independência por parte do paciente e é recomendada no manejo da doença fibrocística (Butler e Sutherland, 1998; Langenderfer, 1998; Pryor, 1999; Davidson, 2002; van der Shans, 2007). Tem sido associada a outros recursos, como a PEP e exercícios físicos, em estudos que evidenciaram resultados positivos na prova de função pulmonar (Falk et al., 1984; Andreasson et al., 1987).

Sendo parte da técnica do CAR, pesquisas com essa técnica também têm apresentado resultados satisfatórios na FC (Pryor e Webber, 1979; Wilson et al., 1985; Webber et al., 1986), sem comprometimento da saturação de oxigênio durante sua execução (Pryor et al., 1990).

Além disso, trabalhos têm discutido um menor gasto energético requerido com a execução dessa técnica em comparação a episódios repetidos de tosse (Pryor et al., 1991; Hasani et al., 1994). O pico de fluxo expiratório resultante da tosse é maior que do *huff* ( $359 \pm 37$  x  $227 \pm 34$  l/min), sugerindo a exigência de um trabalho muscular maior para produzir o fluxo aéreo, com conseqüente aumento no consumo de oxigênio (Pontifex et al., 2002).

Estudos demonstraram os efeitos da TEF na melhora da função pulmonar, no aumento da expectoração e no maior *clearance* de radioaerosol inalado, mas fibrocísticos com doença pulmonar grave e vias aeríferas instáveis, devem executá-la cuidadosamente pelo risco de colapso brônquico precoce, sem deslocamento efetivo da secreção (Pryor et al., 1979; Zach et al., 1985; Zach e Oberwaldner, 1987).

Em situações de exacerbação pulmonar aguda, quando a via aerífera encontra-se mais comprometida, são poucos os estudos que avaliaram TFR. Trabalhos comparando o efeito de técnicas convencionais, PEP e vest® (Oberwaldner et al., 1991; Braggion et al., 1995) o efeito do flutter® (Homnick et al., 1998; Gondor et al., 1999), e do CAR (Williams et al., 2001) não encontraram resultados substanciais.

O efeito da TEF, isolada, não têm sido estudado nessa situação, quando a via aerífera encontra-se instável e comprometida pelo processo de ICEPA, bem como a repercussão dessa técnica, antes e após a AI para desinfecção pulmonar.

### **1.5- Antibioticoterapia e Fisioterapia Respiratória na Fibrose Cística**

Os efeitos da AI na ICEPA têm sido comprovados como eficazes. Em contrapartida, os efeitos das TFR na maximização deste procedimento têm sido pouco estudados e ainda não há marcadores com respostas significativas (Bradley et al., 2006; Homnick, 2007).

Até o momento atual, para se avaliar a melhora da doença pulmonar fibrocística, após AI e TRF, os exames e parâmetros sugeridos incluem: espirometria, saturação de oxigênio, gasometria, pletismografia, cultura microbiana, volume e reologia do muco, número de hospitalizações, aspectos nutricionais, questionários de qualidade de vida, exames de imagem, escores de avaliação e variáveis clínicas (Pryor, 1999; van der Shans et al.; 1999; van der Shans, 2007).

Em nosso conhecimento, os centros de referencia brasileiros para manejo da FC ainda não avaliaram os resultados de intervenções sistemáticas e padronizadas em pacientes com FC durante internações programadas.

## **2- OBJETIVOS**



## 2.1- Objetivo geral

Avaliar os efeitos da antibioticoterapia associada a técnicas de fisioterapia respiratória diária (AI+TFR) em parâmetros da função pulmonar, nutrição e escores clínicos de pacientes fibrocísticos com infecção crônica em exacerbação pulmonar aguda por *Pseudomonas aeruginosa* (ICEPA), antes e após a internação hospitalar para desinfecção. E o efeito imediato da técnica fisioterapêutica de expiração forçada (TEF) isolada na função pulmonar desses pacientes, no momento da internação e da alta.

## 2.2- Objetivos específicos

1. Avaliar os efeitos da AI+TFR em escores clínicos de exacerbação pulmonar aguda de pacientes com fibrose cística em ICEPA.
2. Avaliar os efeitos da AI+TFR em parâmetros espirométricos de pacientes com fibrose cística em ICEPA.
3. Avaliar os efeitos da AI+TFR em parâmetros cardiorrespiratórios de pacientes com fibrose cística em ICEPA.
4. Avaliar os efeitos da AI+TFR em parâmetros nutricionais de pacientes com fibrose cística em ICEPA.
5. Avaliar os efeitos da TEF em parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos de pacientes com fibrose cística em ICEPA, no momento da internação hospitalar para desinfecção.
6. Avaliar os efeitos da TEF em parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos de pacientes com fibrose cística na alta hospitalar após a desinfecção pela ICEPA.

### **3- CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### 3.1- Tipo do estudo

Realizou-se um estudo de intervenção prospectivo, não-controlado e não-aleatório.

### 3.2- Local do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de fibrose cística do departamento de pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no período de junho de 2002 a julho de 2007.

### 3.3- Casuística

Participaram do estudo 18 pacientes com diagnóstico de fibrose cística, realizado a partir de quadro clínico compatível, comprovado por três dosagens de eletrólitos no suor e exame genético (Ribeiro et al., 2002). Os pacientes apresentavam quadro de infecção crônica em exacerbação pulmonar aguda por *Pseudomonas aeruginosa* (ICEPA).

### 3.4- Método

#### 3.4.1- Diagnóstico de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*

A infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* foi determinada segundo os critérios do Consenso Europeu, pela presença da bactéria no escarro ou no swab de orofaringe, em pelo menos três culturas positivas no intervalo de seis meses, com no mínimo um mês de diferença entre elas, com sinais diretos ou indiretos de infecção e dano tissular (Döring et al., 2000).

#### 3.4.2- Diagnóstico do quadro de exacerbação pulmonar aguda

O quadro de exacerbação pulmonar aguda dos pacientes infectados cronicamente pela *P. aeruginosa* foi constatado pela aplicação do Escore Clínico da Fibrose Cística (CFCS) (Kanga et al., 1999) e do sistema de pontuação da *Cystic Fibrosis*

*Foundation Score* (CFFS) (Ramsey e Boat, 1994). Ambos os escores avaliam a presença ou ausência de sinais e sintomas de exacerbação pulmonar aguda.

#### 3.4.2.1- Escore Clínico da Fibrose Cística - CFCS

O CFCS é um escore clínico que identifica a piora do quadro respiratório através de sinais e sintomas quantificados e qualificados em uma escala de cinco pontos. Recebe pontuação máxima a pior condição clínica, podendo somar 50 pontos o indivíduo em exacerbação pulmonar grave (Anexo 1).

É considerado um escore clínico alternativo na Fibrose Cística, preditor da gravidade da doença e indicador de eficácia terapêutica. O CFCS foi aplicado pela pesquisadora no primeiro e no último dia de internação para posterior comparação e avaliação da melhora clínica (Kanga et al.,1999).

#### 3.4.2.2- Cystic Fibrosis Foundation Score - CFFS

O sistema de pontuação da CFFS avalia a presença ou ausência de sinais e sintomas de exacerbação pulmonar. É constituído da avaliação de 11 sinais clínicos, sendo que a presença de mais de cinco sinais sugere quadro de exacerbação pulmonar (Ramsey e Boat, 1994) (Anexo 1). Nesse estudo foram considerados 10 sinais, excluindo a alteração no padrão do raio x de tórax.

#### 3.4.3- Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com quadro de ICEPA e indicação de hospitalização na enfermaria de pediatria do HC/Unicamp para desinfecção pulmonar através de antibioticoterapia intravenosa e fisioterapia respiratória intensiva (AI +TFR), procedimentos clínicos determinados e padronizados segundo o Consenso Europeu (Döring et al., 2000) e o *Clinical Guidelines for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis* (2002).

Não foram incluídos no estudo os pacientes com ausência de cultura de escarro positiva para *P. aeruginosa*, pois não comprova a colonização crônica pulmonar pela bactéria e a conseqüente necessidade de esquema terapêutico em regime de internação.

Os fibrocísticos com dificuldade para compreensão e cooperação aos comandos verbais exigidos durante a TEF e na execução da espirometria também foram excluídos.

#### 3.4.4- Procedimentos

##### 3.4.4.1- Antibioticoterapia Intravenosa - AI

Assim que comprovado o quadro de ICEPA, os pacientes eram encaminhados para internação onde recebiam antibióticos intravenosos, de acordo com a sensibilidade do antibiograma.

Todos os pacientes receberam por via intravenosa ceftazidime (150mg/kg/dia) mais amicacina (30mg/kg/dia). Oxacilina (200mg/kg/dia) foi associada quando havia presença de *Staphylococcus aureus* (Döring et al., 2000).

Outras terapias como o suporte nutricional, terapia inalatória com broncodilatador três vezes ao dia e a dornase alfa foram mantidas durante a hospitalização.

##### 3.4.4.2- Intervenção fisioterapêutica

Durante os 14 dias de hospitalização para desinfecção, os pacientes receberam antibioticoterapia intravenosa e foram submetidos a técnicas de fisioterapia respiratória (TFR). Além disso, no primeiro dia de internação e no dia da alta hospitalar, realizaram a Técnica de Expiração Forçada (TEF) para avaliação isolada deste procedimento fisioterapêutico.

##### **Técnicas de Fisioterapia Respiratória (TFR)**

Os pacientes em regime de internação realizaram fisioterapia diariamente segundo o *Clinical Guidelines for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis* (Cystic Fibrosis Trust, 2002). Este manual preconiza e padroniza a realização das técnicas

de fisioterapia respiratória na fibrose cística de acordo com a necessidade, idade e preferência dos pacientes. Os pacientes com idade entre sete e 12 anos realizaram flutter®, Técnica de Expiração Forçada e tapotagem. Acima de 12 anos, além dessas três técnicas, o ciclo ativo da respiração era utilizado. As TFR eram aplicadas por membros da equipe de fisioterapia do setor de pediatria do HC da Unicamp, previamente treinados.

### **Técnica de Expiração Forçada (TEF)**

A TEF foi realizada sempre pela pesquisadora, no momento da internação e na alta dos pacientes após receberem AI+TFR.

A TEF é descrita por Webber (1968) como a combinação de um ou mais *huffs* (expirações prolongadas realizadas com a glote aberta) e períodos de controle respiratório (respiração diafragmática). Essa manobra promove o deslocamento das secreções dos brônquios, sua ascendência pela traquéia e expectoração pela tosse, pelo princípio do deslocamento do ponto de igual pressão (McIlwaine, 2007). A expiração com velocidade lenta propicia a drenagem de secreções periféricas, enquanto a expiração curta e rápida facilita a expectoração de vias aeríferas proximais e maiores (Prasad et al., 2000).

Nesse estudo, o paciente permaneceu sentado, realizou inspirações profundas e expirações controladas, durante 20 minutos. Inicialmente as mãos do fisioterapeuta foram colocadas na região das bases pulmonares, seguida da região média, ápice direito, ápice esquerdo, região anterior do tórax (esterno), bases, região média e região anterior do tórax novamente (Figura 4).

Em cada uma das oito posições o paciente realizou cinco *huffs*, enquanto a pesquisadora acompanhou o movimento expiratório por meio de uma compressão no tórax, compatível com a elasticidade do gradil costal para estimular o recuo elástico torácico. A manobra de compressão torácica e a execução da expiração com a glote aberta eram sincronizadas.

Ao final do quinto *huff*, uma tosse era solicitada e assistida pela fisioterapeuta através de uma compressão na região tóraco-abdominal, impulsionando o fluxo aéreo. Em seguida, o paciente realizava cinco respirações diafragmáticas (controle respiratório). Este procedimento se repetiu nas oito regiões de posicionamento das mãos da fisioterapeuta, totalizando 40 manobras.

Imediatamente após a TEF, o paciente permaneceu novamente em repouso para outra mensuração dos dados clínicos e espirométricos.



**Figura 4-** Posicionamento das mãos do fisioterapeuta durante a TEF

#### 3.4.5- Ficha padronizada

Os dados relativos à identificação, a data de nascimento, data da internação e da alta, escore de gravidade da doença foram registrados em uma ficha padronizada (Anexo 2).

Os dados da avaliação dos escores de exacerbação pulmonar aguda - CFSS e CFCS - e os dados nutricionais foram verificados no momento da internação e na alta hospitalar.

Os parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos foram registrados em 4 momentos:

- Tempo 1 - Pré-TEF e Pré - AI+TFR – valor registrado antes da aplicação da TEF no momento da internação.
- Tempo 2 - Pós-TEF e Pré - AI+TFR - valor registrado imediatamente após a aplicação da TEF no momento da internação
- Tempo 3 - Pré-TEF e Pós - AI+TFR valor registrado antes da aplicação da TEF no momento da alta.
- Tempo 4 - Pós-TEF e Pós - AI+TFR valor registrado imediatamente após a aplicação da TEF no momento da alta.

#### 3.4.6- Parâmetros cardiorrespiratórios

Para coleta dos parâmetros cardiorrespiratórios, o paciente permaneceu um período em repouso - 20 minutos em decúbito dorsal seguido de 10 minutos na postura ereta - visando à homogeneização dos valores basais.

##### 3.4.6.1- Frequência respiratória (FR)

A frequência respiratória foi contada durante um minuto, observando-se os movimentos abdominais e torácicos, com a mão sobre o abdômen do paciente para confirmar o início e o fim de cada ciclo respiratório.



#### 3.4.6.2- Saturação transcutânea de oxigênio (SpO<sub>2</sub>)

A saturação de oxigênio foi mensurada com o Oxímetro Dixtal DX 2405/OXYPLETH Super bright, através de um sensor fixado no polegar da mão esquerda, e o valor considerado foi aquele predominante durante um minuto no monitor (Maneker et al., 1995).

#### 3.4.6.3- Frequência cardíaca (FC)

A frequência cardíaca foi medida durante um minuto de acordo com a estabilização dos pulsos visíveis no monitor do mesmo oxímetro.

#### 3.4.7- Espirometria (E)

Em seguida à coleta da FR, SpO<sub>2</sub> e FC realizou-se a espirometria respeitando as normas da American Thoracic Society (1995). Utilizou-se o espirômetro do Sistema MedGraphics, modelo CPFS/D e antes do teste, o peso, a altura, o gênero, a idade e a etnia foram registrados. Os pacientes executaram o teste sentados, com o bocal do espirômetro corretamente posicionado e utilizaram clipe nasal.

Foi considerado o melhor registro de três provas, conduzidas pela mesma técnica, de forma vigorosa e no tempo mínimo de seis segundos. A temperatura da sala foi controlada entre 23–25°C e o exame foi realizado pela manhã (Rodrigues e Pereira, 2000)

Foram estudadas as porcentagens dos valores preditos das variáveis espirométricas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital lenta (CVL), ventilação voluntária máxima (MVV), fluxo expiratório forçado 25–75% (FEF<sub>25-75%</sub>), pico de fluxo expiratório (FEF<sub>máx</sub>), capacidade inspiratória (CI), volume de reserva expiratória (VRE), utilizando-se os valores de referência de Polgar–Promadhat (1971). A relação entre VEF<sub>1</sub> e a CVF, em litros, também foi analisada (VEF<sub>1</sub>/CVF).

### 3.4.8- Avaliação Nutricional

Foi registrado o valor do peso (em Kg) e da estatura no momento da internação e no dia da alta hospitalar. Com base nesses dados, calculou-se o índice de massa corporal (IMC) nos dois momentos, através da fórmula  $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ . Comparou-se o valor do peso e do IMC antes e depois da desinfecção.

### 3.4.9- Avaliação da gravidade da doença - Escore de Shwachman (ES)

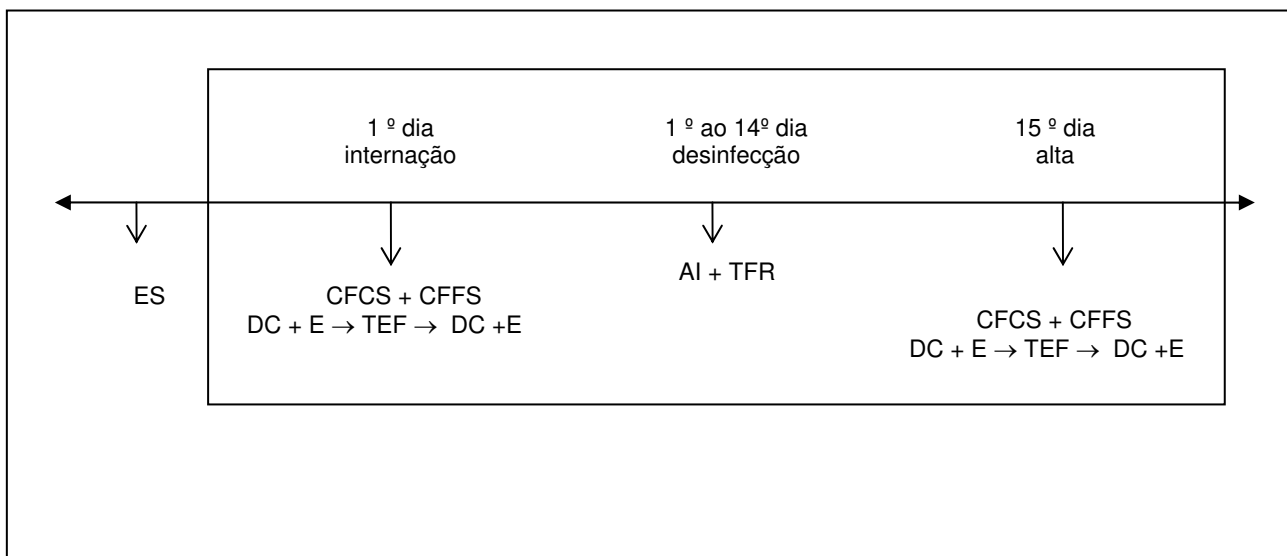
A gravidade da fibrose cística foi previamente classificada segundo o escore de Shwachman modificado (ES), em consultas que antecederam à internação (Anexo 3). O ES aborda quatro parâmetros de avaliação: a atividade geral, o exame físico, a nutrição e os achados radiológicos, e apresenta uma escala de 20 a 100 pontos. Os pacientes foram classificados como: graves - quando a pontuação final foi menor que 40; moderados - entre 40 e 55 pontos; leves - de 56 a 70; bons entre 71 e 85; e excelentes - de 86 a 100 pontos (Shwachman e Kulczycki, 1958; Doershuk et al, 1964).

## 3.5- Desenho do estudo

Diante da identificação da ICEPA, os pacientes eram encaminhados para internação. Neste momento, permaneciam em repouso para avaliação dos parâmetros cardiorrespiratórios, seguida da realização da espirometria. Após essa avaliação inicial, eram submetidos à TEF e reavaliados.

Após 14 dias de AI+TFR, recebiam alta e novamente a avaliação cardiorrespiratória e espirométrica era realizada, antes e depois da TEF.

O esquema abaixo descreve a coleta de dados nos quatro momentos do estudo (figura 5).



**Figura 5-** Esquema do delineamento do estudo

(DC = Dados Clínicos, E = Espirometria, ES = Escore de Shwachman, TEF = Técnica de Expiração Forçada, CFCS = Cystic Fibrosis Clinical Score, AI = Antibioticoterapia Intravenosa, CFFS = Cystic Fibrosis Foundation Score, TFR = Técnicas de Fisioterapia Respiratória)

### 3.6- Comitê de Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (parecer nº 182/2001) (Anexo 4).

### 3.7- Definição de variáveis e Análise estatística

#### 3.7.1- Variáveis dependentes

As variáveis dependentes do estudo foram:

- os parâmetros cardiorrespiratórios de frequência cardíaca, a frequência respiratória e a saturação de oxigênio;
- os parâmetros espirométricos;
- os dados nutricionais de IMC e peso;
- os escores de Exacerbação pulmonar aguda - CFCS e CFFS.

#### 3.7.2- Variáveis independentes

Foram consideradas variáveis independentes:

- Gravidade da doença: avaliada pelo Escore de Shwachman
- Sexo
- Idade

#### 3.7.3- Análise estatística

Para análise de comparação entre os valores das variáveis nos quatro momentos estudados utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon

Para verificação de correlação entre a variação do CFCS e a idade, o ES, parâmetros nutricionais e de função pulmonar no momento da internação, aplicou-se o coeficiente de Correlação de Spearman.

No processamento dos dados empregou-se o *software* SPSS versão 11.0<sup>8</sup>.

O nível de significância adotado para todos os testes foi fixado em 0,05.

---

<sup>8</sup> SPSS Inc., Chicago, USA.

## **4- RESULTADOS**

#### 4.1- Características gerais da população

Foram incluídos no estudo 18 pacientes, 10 do sexo masculino (55,6%), com idades entre 7,0 e 28,0 anos ( $16,1 \pm 6,3$ ) (tabelas 3 e 4).

**Tabela 3-** Distribuição dos atendimentos em relação ao sexo

Sexo	N	%
Masculino	10	55,6
Feminino	8	44,4
Total	18	100

N = frequência absoluta; % = frequência relativa

**Tabela 4-** Média, desvio padrão, mínimo, percentil 50 e máximo da idade dos pacientes.

	N	Média	DP	Mín	P50	Máx
Idade	18	16,1	6,3	7,0	14,5	28,0

N = frequência absoluta; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo; P50 = percentil 50

O escore de Shwachman variou de 30 a 75 ( $53,6 \pm 12$ ), sendo três pacientes classificados como bom, cinco como leve, nove como moderado e um como grave (tabela 5).

**Tabela 5-** Distribuição dos pacientes em relação ao Escore de Shwachman (ES)

Gravidade do ES	N	%
excelente	0	0
bom	3	16,7
leve	5	27,8
moderado	9	50,0
grave	1	5,6
Total	18	100,0

N = frequência absoluta; % = frequência relativa

Em relação à função pulmonar 11 pacientes apresentavam laudo espirométrico de doença pulmonar obstrutiva severa (61,11%), 5 de doença obstrutiva moderada (27,77%) e 2 de doença obstrutiva moderadamente severa (11,11%).

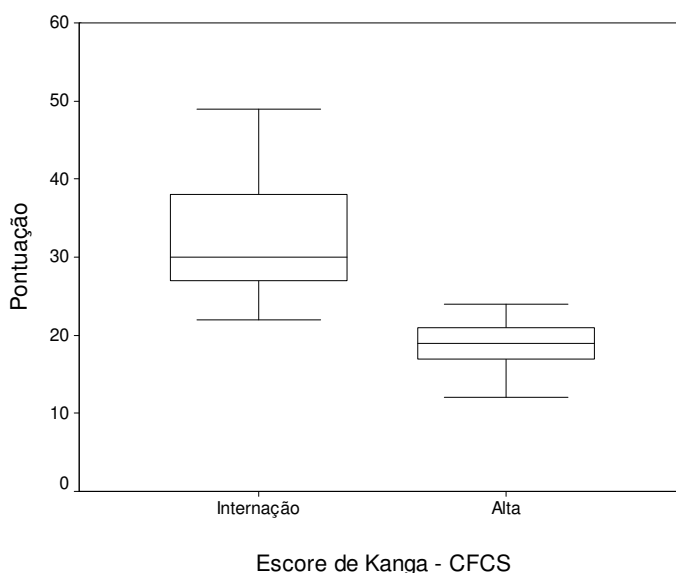
#### 4.2- Escores de exacerbação pulmonar aguda - CFCS E CFFS

No momento da internação o escore de exacerbação pulmonar CFCS era de  $32,4 \pm 7,2$  [22,0 a 49,0] e no momento da alta  $18,9 \pm 3,3$  [12,0 a 24,0], havendo diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p < 0,001$ ) (tabela 6). A diferença média entre os dois períodos foi de  $13,5 \pm 6,3$  (figura 6).

**Tabela 6-** Média e desvio padrão dos escores de exacerbação pulmonar aguda (CFCS e CFFS) no momento da internação e na alta após AI+TFR

	Internação		Alta		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
CFFS	6,4	1,7	0,3	0,5	< 0,001
CFCS	32,4	7,2	18,9	3,3	< 0,001

DP – desvio padrão; CFCS – Cystic Fibrosis Clinical Score; CFFS – Cystic Fibrosis Foundation Score; p - probabilidade do teste de Wilcoxon.



**Figura 6-** Box-plot dos valores do escore de Kanga – CFCS - no momento da internação e no momento da alta ( $p < 0,001$ ).

Também se observou redução significativa do CFFS ( $p < 0,001$ ), que passou de  $6,4 \pm 1,7$  para  $0,3 \pm 0,5$  (tabela 6).

Não foi observada correlação entre a variação do CFCS e a idade ( $p = 0,550$ ) e com outros dados do momento da internação: peso ( $p = 0,686$ ), IMC ( $p = 0,459$ ),  $SpO_2$  ( $p = 0,231$ ),  $VEF_1$  ( $p = 0,160$ ), CVF ( $p = 0,438$ ) e ES ( $p = 0,337$ ) (Anexo 5 e 6).

#### 4.3- Parâmetros nutricionais

Durante o período de AI, a média do peso aumentou de 36,1 para 37,1kg ( $p = 0,002$ ) e do IMC de  $15,4 \pm 2,6$  para  $15,8 \pm 2,5$  ( $p = 0,002$ ) (tabela 7).

**Tabela 7-** Média e desvio padrão do peso e do IMC no momento da internação e na alta após AI+TFR

	Internação		Alta		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
<b>peso (Kg)</b>	36,1	12,8	37,1	13,3	0,002
<b>IMC (%)</b>	15,4	2,6	15,8	2,5	0,002

DP – desvio padrão; (%) – porcentagem do predito; IMC – índice de massa corporal; CFCS – Cystic Fibrosis Clinical Score; CFFS – Cystic Fibrosis Foundation Score; *p* - probabilidade do teste de Wilcoxon.

#### 4.4- Parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos pré e pós AI+TFR

Em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios no momento da internação e na alta após AI+TFR, observou-se redução estatisticamente significativa nas médias da FR ( $p = 0,003$ ) e aumento nos valores de  $SpO_2$  ( $p = 0,006$ ).

Houve aumento do parâmetro espirométrico de  $VEF_1$ , que passou de  $44,7 \pm 21,6$  para  $50,0 \pm 22,6$  ( $p = 0,021$ ) (figura 7), e do  $FFE_{máx}$  ( $p = 0,006$ ).

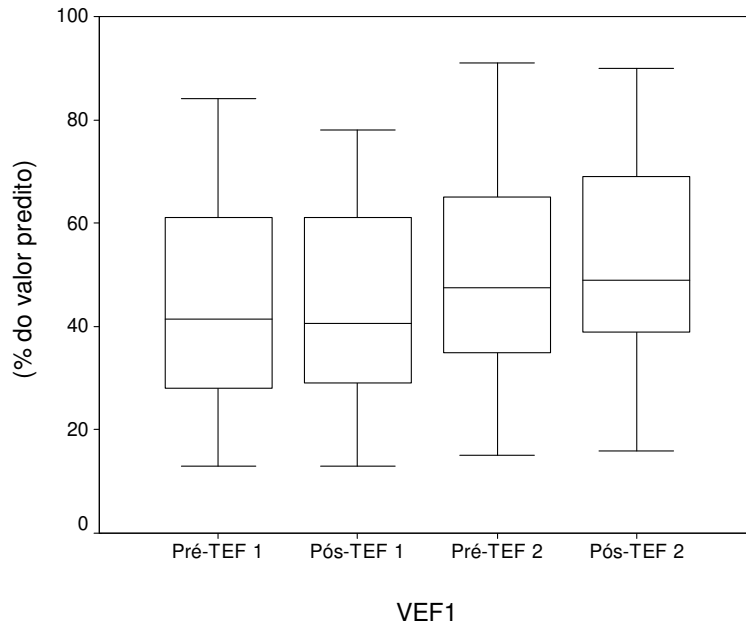


Não se observou diferença estatisticamente significativa nos valores preditos de CVF ( $p=0,080$ ) e no  $FEF_{25-75\%}$  ( $p=0,247$ ) (tabela 8 e Anexo 7).

**Tabela 8-** Média e desvio padrão dos valores de FC, FR, SpO<sub>2</sub> e parâmetros espirométricos no momento da internação e na alta após AI+TFR

	Internação		Alta		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
<b>FC (bpm)</b>	109,0	22,5	99,6	20,6	0,055
<b>FR (rpm)</b>	27,6	8,1	22,5	5,0	0,003
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	92,4	4,9	94,6	2,3	0,006
<b>VEF<sub>1</sub> (%)</b>	44,7	21,6	50,0	22,6	0,021
<b>CVF (%)</b>	61,7	21,3	67,3	24,5	0,080
<b>FEF<sub>25-75%</sub> (%)</b>	26,3	20,4	31,1	22,0	0,247
<b>FEF<sub>máx</sub> (%)</b>	56,2	25,8	66,0	26,0	0,006
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub> (l)</b>	0,62	0,13	0,65	0,16	0,647
<b>CI (%)</b>	63,3	21,2	68,1	21,7	0,129
<b>CVL (%)</b>	62,4	20,7	67,6	21,4	0,098
<b>MVV (%)</b>	53,5	29,4	59,3	26,8	0,065
<b>VRE (%)</b>	62,8	31,1	68,9	45,5	0,586

DP – desvio padrão; (%) – porcentagem do predito; (l) – litros; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup>; CVF – capacidade vital forçada; FEF<sub>máx</sub> – pico de fluxo expiratório; FEF<sub>25-75%</sub> – fluxo expiratório forçado 25-75%, VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub> – relação entre volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup> e a capacidade vital forçada; CI - capacidade inspiratória; CVL – capacidade vital lenta; MVV – ventilação voluntária máxima; VRE – volume de reserva expiratório; FC - frequência cardíaca; FR - frequência respiratória; SpO<sub>2</sub> - saturação de oxigênio; p - probabilidade do teste de Wilcoxon.



**Figura 7-** Box-Plot do VEF<sub>1</sub> antes (pré-TEF<sub>1</sub>) e após a internação (pré-TEF<sub>2</sub>) (p=0,021). Os valores pós-TEF<sub>1</sub> e pós-TEF<sub>2</sub> referem-se ao procedimento isolado da fisioterapia.

#### **4.5- Parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos pré e pós - TEF na internação e na alta**

Na internação, os pacientes submetidos à TEF apresentaram aumento estatisticamente significativo na SpO<sub>2</sub>, que passou de 92,4 ± 4,9% para 93,6 ± 4,7% (p=0,015). Houve redução na média da FR e da FC (p=0,001 e p=0,028), e diminuição significativa no valor do MVV de 53,5% do predito para 50,2% (p=0,028) (tabela 9).

**Tabela 9-** Média e desvio padrão da FC, FR, SpO<sub>2</sub> e parâmetros espirométricos antes (Pré-TEF<sub>1</sub>) e após a TEF (Pós-TEF<sub>1</sub>) no momento da internação para AI+TFR

	Pré-TEF <sub>1</sub>		Pós-TEF <sub>1</sub>		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
<b>FC (bpm)</b>	109,0	22,5	103,6	18,8	0,028
<b>FR (rpm)</b>	27,6	8,1	24,7	7,0	0,001
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	92,4	4,9	93,6	4,7	0,015
<b>VEF<sub>1</sub> (%)</b>	44,7	21,6	44,9	20,5	0,861
<b>CVF (%)</b>	61,7	21,3	62,1	24,0	0,795
<b>FEF<sub>25-75%</sub> (%)</b>	26,3	20,4	25,6	19,6	0,627
<b>FEF<sub>máx</sub> (%)</b>	56,2	25,8	55,2	24,5	0,494
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub> (l)</b>	0,62	0,13	0,63	0,14	0,679
<b>CI (%)</b>	63,3	21,2	65,4	18,3	0,236
<b>CVL</b>	62,4	20,7	65,0	27,8	0,550
<b>MVV (%)</b>	53,5	29,4	50,2	27,4	0,028
<b>VRE</b>	62,8	31,1	67,9	77,3	0,149

DP – desvio padrão; (%) – porcentagem do predito; (l) – litros; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup>; CVF – capacidade vital forçada; FEF<sub>máx</sub> – pico de fluxo expiratório; FEF<sub>25-75%</sub> fluxo expiratório forçado 25-75%, VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub> – relação entre volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup> e a capacidade vital forçada; CI - capacidade inspiratória; CVL – capacidade vital lenta; MVV – ventilação voluntária máxima; VRE – volume de reserva expiratório; FC - frequência cardíaca; FR - frequência respiratória; SpO<sub>2</sub> - saturação de oxigênio; p - probabilidade do teste de Wilcoxon.

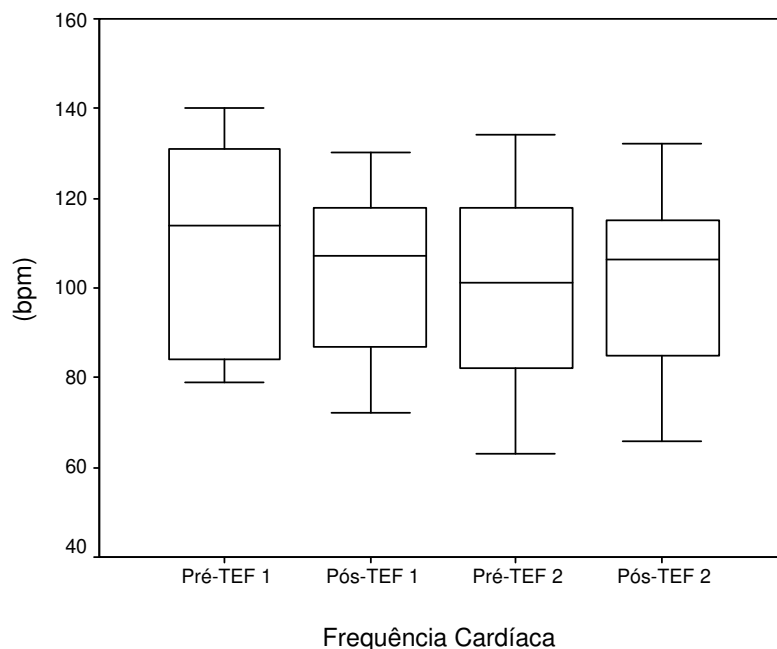
O efeito imediato da TEF sobre parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos no momento da alta é apresentado na tabela 10. Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros cardiorrespiratórios e na maioria do parâmetro espirométricos imediatamente após a aplicação da TEF. Apenas o FEF<sub>máx</sub> apresentou queda significativa ( $66 \pm 26$  x  $62,7 \pm 25,6$ ;  $p = 0,009$ ).

**Tabela 10-** Média e desvio padrão da FC, FR, SpO<sub>2</sub> e parâmetros espirométricos antes (Pré- TEF<sub>2</sub> e após a TEF (Pós-TEF<sub>2</sub>) no momento da alta após AI+TFR

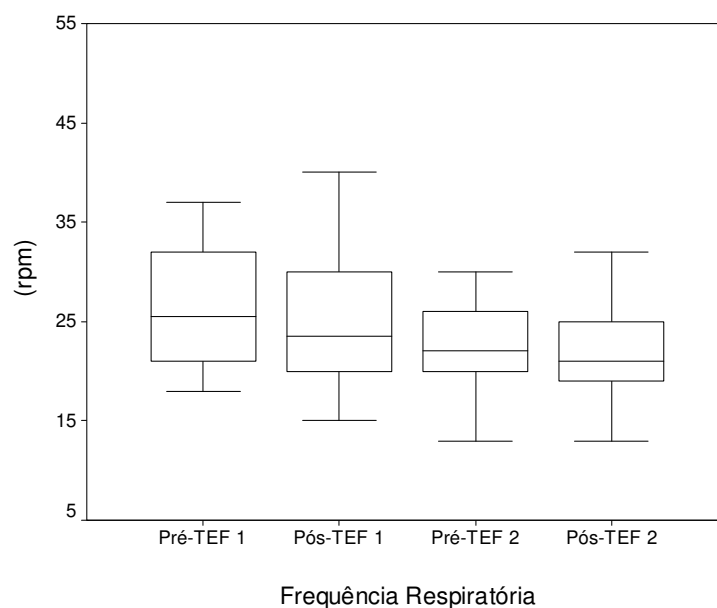
	Pré-TEF <sub>2</sub>		Pós-TEF <sub>2</sub>		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
<b>FC (bpm)</b>	99,6	20,6	100,2	18,1	0,679
<b>FR (rpm)</b>	22,5	5,0	22,3	5,6	0,562
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	94,6	2,3	95,4	2,4	0,066
<b>VEF<sub>1</sub> (%)</b>	50,0	22,6	50,0	22,2	0,694
<b>CVF (%)</b>	67,3	24,5	66,4	24,4	0,466
<b>FEF<sub>25-75%</sub> (%)</b>	31,1	22,0	31,2	22,0	0,702
<b>FEF<sub>máx</sub> (%)</b>	66,0	26,0	62,7	25,6	0,009
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub> (l)</b>	0,65	0,16	0,66	0,15	0,210
<b>CI (%)</b>	68,1	21,7	72,3	24,8	0,083
<b>CVL</b>	67,6	21,4	71,8	24,0	0,079
<b>MVV (%)</b>	59,3	26,8	58,4	26,9	0,317
<b>VRE</b>	68,9	45,5	72,9	41,4	0,542

DP – desvio padrão; (%) – porcentagem do predito; (l) – litros; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup>; CVF – capacidade vital forçada; FEF<sub>máx</sub> – pico de fluxo expiratório; FEF<sub>25-75%</sub> fluxo expiratório forçado 25-75%, VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>1</sub> – relação entre volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup> e a capacidade vital forçada; CI - capacidade inspiratória; CVL – capacidade vital lenta; MVV – ventilação voluntária máxima; VRE – volume de reserva expiratório; FC - frequência cardíaca; FR - frequência respiratória; SpO<sub>2</sub> - saturação de oxigênio; p - probabilidade do teste de Wilcoxon.

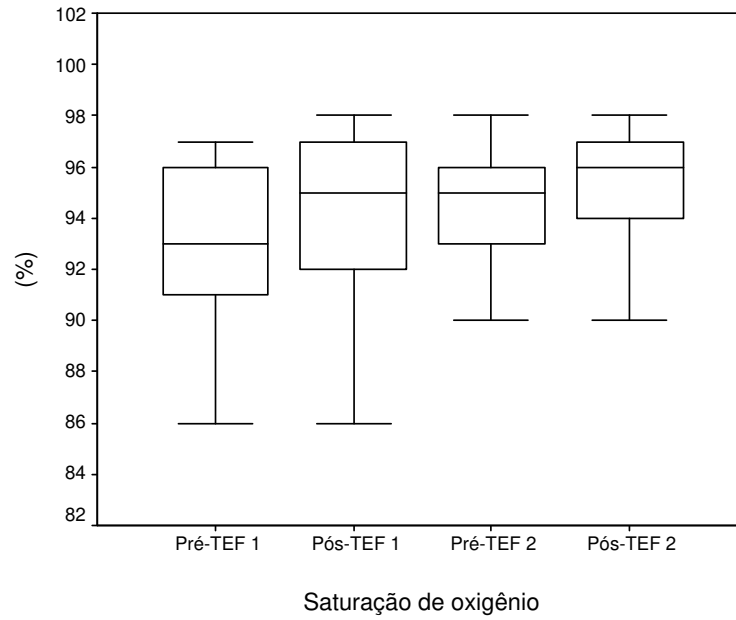
As figuras 8, 9 e 10 apresentam o Box-Plot da FC, FR e da SpO<sub>2</sub> nos 4 momentos do estudo.



**Figura 8-** Box-Plot da FC antes (pré-TEF<sub>1</sub>) e após a TEF (pós-TEF<sub>1</sub>) realizada no momento da internação (p=0,028) e antes (pré-TEF<sub>2</sub>) e após a TEF (pós-TEF<sub>2</sub>) realizada no momento da alta (p=0,679).



**Figura 9-** Box-Plot da FR antes (pré-TEF<sub>1</sub>) e após a TEF (pós-TEF<sub>1</sub>) realizada no momento da internação (p=0,001) e antes (pré-TEF<sub>2</sub>) e após a TEF (pós-TEF<sub>2</sub>) realizada no momento da alta (p=0,562).



**Figura 10-** Box-Plot da SpO<sub>2</sub> antes (pré-TEF<sub>1</sub>) e após as TEF (pós-TEF<sub>1</sub>) realizada no momento da internação (p=0,015) e antes (pré-TEF<sub>2</sub>) e após a TEF (pós-TEF<sub>2</sub>) realizada no momento da alta (p=0,066).

Os dados descritivos dos quatro momentos do estudo de todas as variáveis são apresentados no Anexo 7.

## **5- DISCUSSÃO**

Esse estudo verificou o efeito da TEF em pacientes com fibrose cística, pré e pós-tratamento para ICEPA, e observou sua eficácia antes da desinfecção. Além disso, reforça os efeitos positivos da associação AI com TFR intensivas nesses quadros.

Na fibrose cística, o manejo da ICEPA apresenta importantes dilemas: o momento de iniciar o tratamento; qual medicação deve ser prescrita; se combinações terapêuticas são ou não eficientes; qual a frequência da desinfecção; por quanto tempo as medidas terapêuticas devem ser administradas; se essas medidas terapêuticas devem ser feitas rotineiramente, antes do aparecimento da ICEPA.

No ambulatório de FC/HC - Unicamp, fibrocísticos em ICEPA são internados e submetidos ao tratamento com AI associado à TFR intensivas durante 14 dias.

Esse estudo mostrou que esse tratamento melhorou significativamente parâmetros cardiorrespiratórios e nutricionais, a função pulmonar e os escores de exacerbação pulmonar aguda. Após extensa revisão da literatura, verificamos que nenhum estudo avaliou todas estas variáveis neste momento da vida dos pacientes com fibrose cística.

O modelo dessa investigação permitiu avaliar a eficácia da associação AI +TFR, bem como isolar e comprovar a eficácia de uma TFR, a TEF, no momento máximo da piora da função pulmonar dessa população.

Os valores médios das variáveis espirométricas (44,7% para VEF<sub>1</sub> e 61,7% para CVF) dos nossos pacientes mostram o moderado comprometimento destes quando na inclusão no estudo. Comparados com outros estudos que avaliaram os efeitos da AI ou de TFR, tivemos uma população de fibrocísticos mais graves (Braggion et al., 1995; Bradley et al., 2001; Williams et al., 2001; Ren et al., 2006).

A melhora significativa nos parâmetros de VEF<sub>1</sub> e FEF<sub>máx</sub> indica que o tratamento combinado da ICEPA foi eficaz na desobstrução das vias aeríferas destes pacientes, embora o efeito isolado da AI ou das TFR sobre a espirometria não foi possível de ser determinado por nosso estudo. Um modelo para testar o papel de cada um, isoladamente, passa por crivo ético.



A melhora da função pulmonar com a AI tem sido registrada em vários estudos (Brosworth e Nielson, 1997; Döring et al., 2000; Bradley et al., 2006; Ren et al., 2006; Smyth e Elborn, 2008). Apesar de a espirometria ser rotineiramente aplicada para avaliação da função pulmonar na fibrose cística, trabalhos tem discutido a consideração do VEF<sub>1</sub> como principal marcador dessa avaliação (Kanga et al., 1999; Bradley et al., 2001; Hafen et al., 2006; Ren et al., 2006). Sua reprodutibilidade, alta correlação com a mortalidade dos fibrocísticos, contribuição na indicação de transplante pulmonar e aplicabilidade na averiguação dos efeitos de diferentes terapêuticas, são alguns dos argumentos apresentados para sua utilização (Ramsey e Boat, 1994; American Thoracic Society, 1995; Kanga et al., 1999; Homnick, 2007).

Outros métodos, como a técnica de oscilação forçada, também têm se mostrado uma alternativa para avaliação das mudanças na função pulmonar dos pacientes submetidos a AI por ICEPA (Ren et al., 2006).

A AI reduz a inflamação e a obstrução nas vias aeríferas de fibrocísticos (Döring et al., 2000). Autores sugerem que a eficácia da AI é potencializado quando associada com as TFR intensificadas durante a internação hospitalar (Oberwaldner et al., 1991; Brosworth e Nielson, 1997; Smyth e Elborn, 2007), de preferência precedendo a administração do AI (Döring et al., 2000). Mas os efeitos isolados da AI e das TFR nunca foram avaliados nesta situação..

Recentemente Prasad et al. (2008) e Homnick (2007) relataram a dificuldade de isolar os efeitos das TFR com o efeito proporcionado pelo pacote terapêutico multiprofissional (nutrição e terapia inalatória) (Homnick, 2007; Prasad et al., 2008). Isso fica ainda mais difícil durante a internação hospitalar para desinfecção, pela administração do AI e o repouso (Williams, 1994; Oberwaldner et al., 1991).

Um único estudo, com implicações metodológicas, tentou isolar o efeito de TFR no esquema de desinfecção para ICEPA. Oberwalder et al. (1991) realizaram testes de função pulmonar imediatamente após a realização da máscara de pressão positiva expiratória (EPAP) seguida da TEF em quatro momentos: no dia da internação, quinto, décimo e décimo quinto dia. Observaram aumento progressivo de parâmetros da função

pulmonar após o EPAP+TEF durante a internação. Os autores atribuíram à melhora da função pulmonar na alta hospitalar a um efeito cumulativo das TFR.

As mudanças nos volumes pulmonares têm apresentado relevância clínica na avaliação de pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas após o teste pós-broncodilatação, em comparação com o VEF<sub>1</sub> e a CVF (Rodrigues e Pereira, 2000). Considerando este conceito, a avaliação dos volumes pulmonares medidos na capacidade vital lenta na espirometria pode ser uma alternativa na avaliação dos efeitos das TFR na fibrose cística, pois os métodos utilizados são controversos (Pryor, 1999; Bradley et al., 2006; McIlwaine, 2007).

Neste trabalho, tanto a associação AI +TFR quanto a TEF isolada, não resultaram em melhora dos parâmetros referentes às medidas dos volumes pulmonares (CI e CVL), mas houve diminuição da frequência respiratória. O aumento do volume pulmonar permite a diminuição dos ciclos inspiratórios, garantindo uma ventilação mais adequada para manutenção das trocas gasosas (Oberwaldner, 2000). Isso posto, surge à hipótese de que a melhora do volume pode ter relação com a melhora da FR e da SpO<sub>2</sub>. Acreditamos que o aumento do tamanho amostral poderia sensibilizar a identificação desse efeito sobre a CI e a CVL nos pacientes em ICEPA. Atualmente, com o conhecimento e as diretrizes sobre colonização e infecção pulmonar, bem definidas e estabelecidas, principalmente quanto a ICEPA, poderão surgir trabalhos multicêntricos, com tamanho amostral calculado, para verificar com maior poder estatístico as hipóteses anteriormente descritas.

Foi verificada redução da FC e da FR, e aumento da SpO<sub>2</sub> imediatamente após a aplicação da TEF na ICEPA e também quando avaliamos TFR+AI, evidenciando o efeito positivo da fisioterapia respiratória sobre parâmetros cardiorrespiratórios. O mesmo resultado foi verificado em estudo que utilizou a técnica do ciclo ativo da respiração, onde a TEF é o componente principal (Williams et al., 2001)

Medidas da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, como marcador de efeitos das TFR, são consideradas acessíveis, de fácil aplicação e baixo custo. No entanto, diferente do nosso estudo, poucos encontraram resultados consistentes na SpO<sub>2</sub>

(Homnick, 2007). Um dos aspectos desta diferença pode ser a maior gravidade de nossos pacientes, bem como a escolha de uma TFR com menos efeitos colaterais (hipoxemia, broncoespasmo e refluxo gastroesofágico). O fato da TEF não desencadear esses efeitos, encontrados na aplicação de técnicas convencionais (Williams, 1994; Bradley et al., 2001; Homnick, 2007) contribui para sua indicação em fibrocísticos, principalmente em ICEPA.

Apesar de ainda não existir marcador com boa sensibilidade e especificidade na avaliação dos efeitos das TFR (Williams, 1994; Pryor, 1999; Hess, 2001; Bradley et al., 2006), a avaliação da FR, FC e SpO<sub>2</sub> parece um bom marcador para técnicas desobstrutivas, como a TEF. Nós encontramos que os três parâmetros se comportaram da mesma maneira, o que aponta para o fato de que o efeito desobstrutivo da técnica promove a melhora da ventilação e da oxigenação, com conseqüente diminuição do trabalho respiratório.

Após AI+TFR, também houve melhora significativa dos escores de exacerbação aguda, CFCS e CFFS. A aplicação de escores clínicos na doença fibrocística tem sido adotada por numerosas razões: avaliação da gravidade da doença, previsão de sua evolução, identificação de exacerbações pulmonares agudas, acompanhamento de respostas terapêuticas (Santos et al., 2004; Hafen et al., 2006). Como todo escore apresenta peculiaridades, a escolha de um ou outro quando existem vários, será sempre motivo de discussão (Santos et al., 2004). São considerados importantes instrumentos de auxílio prognóstico e terapêutico.

Nesse estudo, as alterações muito significativas, nos valores dos dois escores, evidencia a melhora clínica e do estado geral dos pacientes após o período de internação e contempla a proposta dos consensos, mais atuais, de tratamento da fibrose cística (Ramsey e Boat, 1994; Kanga et al., 1999; Döring et al., 2000).

Na análise de correlação, o escore escolhido como variável resposta foi o CFCS e verificamos que nenhuma das seguintes variáveis da pré-internação (peso, IMC, SpO<sub>2</sub>, VEF<sub>1</sub> e CVF) se correlacionou com a melhora do CFCS.

Isso reflete que, independente do valor dos fluxos expiratórios e da condição nutricional no momento da internação, da idade e da gravidade da doença, todos os pacientes melhoraram com AI+TFR.

A correlação encontrada entre os escores era esperada, considerando que ambos os escores indicavam a exacerbação pulmonar aguda e tiveram melhora significativa após a desinfecção.

Os efeitos da melhora da nutrição sobre a função pulmonar, e vice-versa, têm sido motivos de muitos trabalhos. No presente estudo, além da melhora da função pulmonar, já discutida, a combinação das terapêuticas AI+TFR apresentou aumento do peso e do IMC dos pacientes.

Como existe, nesta enfermidade, uma complexa interação entre nutrição, sistema músculo esquelético, função dos músculos respiratórios e gasto energético (Schöni e Casaulta-Aebischer, 2000), atribuímos esse ganho a uma melhora do estado geral do pacientes e principalmente pela estabilização da função respiratória.

Autores têm avaliado o gasto energético de fibrocísticos (Castro et al., 2002; Dorlochter et al., 2002; Béghin et al., 2003). Algumas investigações têm identificado um impacto importante do quadro respiratório nos componentes nutricionais, principalmente em situações de exacerbação pulmonar aguda. A antibioticoterapia parece amenizar o gasto energético basal dos pacientes (Castro et al., 2002; Béghin et al., 2003), o que explica a melhora do peso e do IMC aqui verificadas. Além disso, o período de internação garantiu o suporte nutricional adequado, com fornecimento de dieta e suplementação de enzimas, e contribuiu para o repouso e restrição das atividades de vida diária dos pacientes.

Em nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro a verificar os efeitos da TEF, isoladamente, pré e pós-tratamento hospitalar da ICEPA.

Não foi observada melhora imediata da espirometria em nenhum dos dois momentos em que a TEF foi aplicada, na internação e na alta. Houve redução significativa da MVV nos pacientes em ICEPA após serem submetidos à TEF. Este fato pode ser explicado por ser a MVV dependente de esforço muscular e, como foi realizada em uma situação de obstrução pulmonar, dispnéia e logo após episódios de tosse decorrentes do procedimento fisioterapêutico, apresentou diminuição. Além do iminente cansaço do paciente, a redução dessa variável também pode estar associada a uma hiperinsuflação

dinâmica imediatamente após a TEF. Esse evento acontece durante o exercício/esforço, quando a limitação ao fluxo aéreo resulta em respirações em altos volumes pulmonares (Rodrigues e Pereira, 2000), aumentando o trabalho elástico e provocando hiperinsuflação.

Alguns estudos compararam o efeito da TEF e de TFR convencionais sobre o VEF<sub>1</sub> e identificaram um maior efeito desobstrutivo com as convencionais, ou nenhuma diferença entre as duas (Bradley et al., 2001; Hess, 2001). Nestes estudos não houve padronização com relação à aplicação da TEF, assim como grupo controle e método adequado, fatos estes que são constantemente criticados em artigos e revisões mais recentes (Pryor, 1999; van der Shans et al., 1999; Prasad et al., 2000; van der Shans e Prasad, 2000; Cystic Fibrosis Trust, 2002; McIlwaine, 2007; Hess, 2007). Uma maior expectoração de secreção e melhora do VEF<sub>1</sub> foi verificada com a aplicação de TEF associada à drenagem postural (Williams, 1994).

A TEF foi introduzida na fisioterapia com a proposta de minimizar o estresse característico das técnicas convencionais e promover desobstrução brônquica (Cystic Fibrosis Trust, 2002; McIlwaine, 2007), estando bem indicada nos casos de pacientes em exacerbação aguda. Nos últimos dez anos, sua incorporação entre as TFR é reconhecida como um importante avanço no tratamento fisioterapêutico (Jaffé e Bush, 2001).

Nesse estudo, a TEF foi associada a uma condução manual do fisioterapeuta, através da compressão expiratória leve, com o intuito de proporcionar propriocepção ao paciente durante a realização da expiração forçada. Não houve intenção de comprimir o tórax dos pacientes de forma vigorosa, o que poderia gerar pontos de igual pressão precoces, estenose da luz brônquica, prejudicando a desobstrução. Isso foi garantido pela própria característica do tórax desses pacientes, cuja rigidez inviabiliza essa repercussão pressórica.

O paciente com fibrose cística apresenta via aérea inflamada, com descamação epitelial, obstruída, instável e hiperreativa. Durante manobras de expiração forçada, como ocorre durante algumas técnicas de fisioterapia, tosse ou manobras espirométricas, essas características das vias aeríferas podem exacerbar-se, potencializando a tendência ao

colapamento (Oberwaldner, 2000; Zach, 2000). Dessa forma, a aplicação da TEF pode não ter apresentado resultados espirométricos positivos, mas seu efeito desobstrutivo no pacientes em ICEPA fica sugerido pela melhora significativa dos parâmetros cardiorrespiratórios avaliados discutidos anteriormente.

É importante ressaltar que a alteração numérica dos parâmetros cardiorrespiratórios pode ter relevância clínica questionável, como o ganho de cerca de 2% da SpO<sub>2</sub>. No entanto, sendo as TFR de eficácia constantemente questionadas e de efeitos deletérios publicados na literatura, esse resultado é positivo, ainda mais considerando que os pacientes estavam em ICEPA.

Como se trata de uma técnica desobstrutiva, a aplicação da TEF no paciente após a desinfecção apresentou diminuição do FEF<sub>máx</sub>, a qual atribuímos ao fato de ausência de secreção na via aérea e ao esforço provocado pela manobra espirométrica de expiração forçada.

A dificuldade com a adequação do tamanho amostral em estudos avaliando os efeitos das TFR na FC tem sido discutida (Hess, 2001). Os autores do presente estudo reconhecem a limitação do tamanho da amostra, mas estudos recentes envolvendo TFR e AI (Ren et al., 2006; Downey et al., 2007; Tannenbaum et al., 2007) apresentaram número semelhante de pacientes em suas casuísticas (amostras de 16, 18 e 14, respectivamente).

Apesar das TFR serem coadjuvantes de intervenções terapêuticas na fibrose cística, como a AI, a técnica ideal e as padronizações ainda são discutidas, bem como os parâmetros para avaliação de seus efeitos e o momento mais adequado para sua aplicação. Esse estudo evidenciou o efeito da AI associada à TFR em alguns parâmetros cardiorrespiratórios, nutricionais e espirométricos, e verificou melhora clínica dos pacientes em ICEPA. O efeito positivo da TEF foi verificado no momento da internação, provavelmente pelo importante componente obstrutivo dos pacientes nessa situação.

## **6- CONCLUSÕES**

Quanto à aplicação da antibioticoterapia associada a técnicas de fisioterapia respiratória diária (AI+TFR) em pacientes com fibrose cística infectados cronicamente, em exacerbação pulmonar aguda por *Pseudomonas aeruginosa* pode-se concluir:

1. ocorreu melhora dos escores clínicos de exacerbação pulmonar aguda (CFCS e CFFS) após o período de hospitalização.
2. observou-se aumento nos parâmetros espirométricos de volume expiratório forçado no primeiro segundo e no pico de fluxo expiratório após o período de hospitalização.
3. houve aumento da saturação de oxigênio e redução da frequência respiratória após o período de hospitalização.
4. ocorreu aumento do peso e do índice de massa corporal após o período de hospitalização.

Quanto à aplicação da técnica fisioterapêutica de expiração forçada (TEF) em pacientes com fibrose cística infectados cronicamente, em exacerbação pulmonar aguda por *Pseudomonas aeruginosa* pode-se concluir:

5. houve aumento da saturação de oxigênio, diminuição das frequências respiratória e cardíaca após a intervenção nos indivíduos em ICEPA no momento da internação. Houve redução do parâmetro espirométrico de ventilação voluntária imediatamente após a TEF nesta situação.
6. observou-se redução do pico de fluxo expiratório após a aplicação da TEF no momento da alta hospitalar para desinfecção por ICEPA. Não houve alteração nos parâmetros cardiorrespiratórios nessa situação.



## **7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multi-resistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366:463-71.

Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr* 2004; 80:371-379.

Ambrosino N, Callegari G, Galloni C, Brega S, Pinna G. Clinical evaluation of oscillating positive expiratory pressure for enhancing expectoration in diseases other than cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50:269-75.

American Association for Respiratory Care. Aarc Clinical Practice Guideline: Postural Drainage Therapy. *Respir Care* 1991; 36(12):1418-26.

American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.

Andreassen B, Jonsson b, Kornfalt R, Nordmark E, sandstrom S. Long-term effects of physical exercise on working capacity and pulmonary function in cystic fibrosis. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76:70-5.

App EM, Lindemann H, King M. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy - VRPI (flutter) versus autogenic drainage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A737.

App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, Lindemann H, Dasgupta B, King M, Brand P. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998, 114(1):171-7.

Arens R, Goza D, Omlin KJ, Vega J, Boyd KP, Keens TG, Woo MS. comparison of high frequency chest compression and conventional chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4):1154-7.

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: 1571-72.

Asher MI, Douglas C, Airy M, Andrew D, Trenholme A. Effects of chest physical therapy on lung function in children recovering from acute severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9(3):146-51.

Bain J, Bishop J, Olinsky A. Evaluation of directed coughing in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1988; 82(2):138-48.

Barker SJ. Standardization of the testing of pulse oximeter performance. *Anesth Analg* 2002; 94(Supl L):17-20.

Banerjee D, Stableforth D. The treatment of respiratory *pseudomonas* infection in cystic fibrosis: what drug and which way? *Drugs* 2000; 60(5): 1053-64.

Bateman JR, Newman SP, Daunt KM, Pavia D, Clarke SW. Regional lung clearance of excessive bronchial secretions during chest physiotherapy in patients with stable chronic airways obstruction. *Lancet* 1979; 1(8111):294-7.

Bateman JR, Newman SP, Daunt KM, Pavia D, Clarke SW. Is cough as effective as chest physiotherapy in the removal of excessive tracheobronchial secretions? *Thorax* 1981; 36(9):683-7.

Bauer ML, McDougal J, Schoumacher RA. Comparison of manual and mechanical chest percussion in hospitalized patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124:250-4.

Bauernfeind A, Bertele RM, Harms K, Hörl G, Jungwirth R, Petermüller C et al. Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. *Infection* 1987; 15(4):270-7.

Bayer AS, Speert DP, Park S. Functional role of mucoid exopolysaccharide (alginate) in antibiotic-induced polymorphonuclear leukocyte-mediated killing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1991; 59:302-8.

Beardsmore CS, Bar-Yishy E, Maayan C, Yahan Y, Katznelson D, Gosfrey S. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax* 1988; 43:545-51.

Béghin L, Gottrand F, Michaud L, Loueville GA, Wizla-Derambure N, Sardet A, Guimber D, Deschildre A, Turck D. Impact of intravenous antibiotic therapy on total daily energy expenditure and physical activity in cystic fibrosis children with *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbation. *Pediatr Res* 2003; 54: 756-61.

Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2.prevention. *Thorax* 2007; 62(8): 723-32.

Bellone A, Laschioli R, Raschi S, Guzzi L, Daone R. Chest physical therapy in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis: effectiveness of three methods. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(5):558-60.

Betancourt M, Seade G, Dinwiddie R. Oxygen saturation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66(9):1075-6.

Bilton D, Dodd NE, Abbot JV, Webb AK. The benefits of exercise combined with physiotherapy in the treatment of adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 1992; 86:507-11.

Birnkrant DJ, Pope JF, Lewarski J, Stegmaier J, Besunder JB. Persistent pulmonary consolidation treated with intrapulmonary percussive ventilation: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(4):246-9.

Blouquit S, Regnier A, Dannhoffer L, Fermanian C, Naline E, Boucher R et al. Ion and fluid transport properties of small airways in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 299-305.

Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:2236-46.

Boweri CAV, Kleist CM, Feltrin MI, Vargas FS. Fisioterapia Respiratória - Análise Crítica. *Rev Bras Clin Terp* 1983; 12(8):333-6.

Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004; 23:146-58.

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. *Respir Med* 2006; 100:191-201.

Bradley J, McAlister O, Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17:712-5.

Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M, Zanolla L, Mastella G. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbation of cystic fibrosis: a cross-over randomized study. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:16-22.

Breen L, Aswani N. Elective versus intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

Bosworth DG, Nielson DW. Effectiveness of home versus hospital care in the routine treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 42-7.

Brown PM, Manfreda J, Mc Carthy DS, Mac Donald S. The effect of mechanical vibration in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Can* 1987; 39(6):371-4.

Burioka N, Sugimoto Y, Suyama H, Hori S, Chikumi H, Sasaki T. Clinical efficacy of the flutter device for airway clearance in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respirology* 1998; 3(3):183-6.

Bush A. Decisions facing the cystic fibrosis clinician at first isolation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:82-8.

Butler S, O'Neill B. High frequency chest compression therapy: a case study. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19(1): 56-9.

Butler SG, Sutherland RJ. Current airway clearance techniques. *N Z Med J* 1998; 111(1066): 183-6.

Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD, Olinsky A. Chest physiotherapy, gastro-oesophageal reflux, and aerosol in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2004; 89(5): 435-9.

Calwell RA, Grubb BR, Taran R, Bouche RC, Knowles M and Barcker PM. In vitro airway surface liquid CL analysis with solid-state electrodes. *J Gen Physiol* 2002; 1119: 3-14.

Camargos AM, Queiroz MVNP. Pico de fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. *J Pediatr* 2002; 78:45-9.

Castro M, Diamanti A, Gambarra M, Bella S, Lucidi V, Papadatou B, Ferretti F, Rosati P, Rupi E. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations. *Clin Nutr* 2002; 21: 141-4.

Chatam K, Marshall C, Campbell IA, Prescott RJ. The flutter VRPI device for post-thoracotomy patients. *Physiotherapy* 1993; 79(2):95-8.

Chatam K, Ionescu AA, Nixon LS, Shale DJ. A short-term comparison of two methods of sputum expectoration in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23(3): 435-9.

Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant Gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:509-15.

Chimiel JF, Davis PB. Why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respir Res* 2003; 4:1-12.

Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; 2:101-6.

Christensen EF, Nedergaard T, Dahl R. Long-term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure mask and chest physiotherapy. *Chest* 1990; 97(3):645-50.

Clarke SW. Rationale of airway clearance. *Eur Respir J* 1989; 7(Suppl): 599-604.

Clarke RC, Kelly BE, Convery PN, Fee JP. Ventilatory characteristics in mechanically ventilated patients during manual hyperventilation for chest physiotherapy. *Anaesthesia* 1999; 54(10):936-40.

Clinical Guidelines for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Trust. Association of Chartered Physiotherapist in Cystic Fibrosis. (ACPCF), January 2002. [www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk).

Cochrane GM, Webber BA, Clarke SW. Effects of sputum on pulmonary function. *Br Med J* 1977, 2:1181-3.

Connors AFJr, Hammon WE, Martin RJ. Chest Physiotherapy: the immediate effect on oxygenation in acutely ill patients. *Chest* 1980; 78:559-64.

Cooperman EM, Park M, Mckee J, Assad JP. A simplified cystic fibrosis scoring system (a preliminary report). *CMAJ* 1971; 105:580-1.

Corey M, Gaskin K, Durie P, Levison H, Forstner G. Improved prognosis in CF patients with normal fat absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3(1):99-105.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg et al. Bacterial biofilmes: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.

Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fbrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3:223-31.

Cystic Fibrosis Foundation. Consensus Conferences. The diagnosis of Cystic fibrosis: Consensus statement 1996; 7(1).

Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Prattice Guidelines for Cystic Fibrosis Committee 1997; 1-54.

Cystic Fibrosis Trust. A guide for young people with cystic fibrosis aged 12-18 years. Report of UK Cysic Fibrosis Trust group, 2nd edn. Bromley, Cystic Fibrosis Trust, 2001. [www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk)

Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of UK Cystic Fibrosis Trust antibiotic group, 2nd edn. Bromley, Cystic Fibrosis Trust, 2002. [www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk).

Cystic Fibrosis Trust. Pseudomonas aeruginosa trust infection in people with cystic fibrosis. Suggestion for prevention and infection control. Report of the Cystic Fibrosis Trust infection control group, 2nd edn. Bromley, Cystic Fibrosis Trust, 2004. [www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk).

Dab I, Alexander F. The mechanism of autogenic drainage studied with flow-volume curves. Monogr Paediatr 1979; 10:50-3.

Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR et al. Inflammation, infection and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 904-10.

Davidson AGF, Wong LTK, Pirie GE, McIlwaine PM. Long-term comparative trial of conventional percussion and drainage physiotherapy versus autogenic drainage in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1992: 235-40.

Davidson KL. Airway clearance strategies for the pediatric patient. Respir Care 2002; 47(7):823-8.

Dean E, Ross J. Discordance between cardiopulmonary physiology and physical therapy: toward a rational basis for practice. Chest 1992; 101(6):1694-8.

de Boeck C, Zinman R. Cough versus chest physiotherapy: a comparison of the acute effects on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129(1):182-4.

de Groot R, Smith A. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis: differences and clinical significance. Clin Pharmacokinet 1987; 13:228-53.

Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1041-49.



Denton R.. Bronchial Secretions In Cystic Fibrosis: The Effects Of Treatment With Mechanical Percussion Vibration. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86(1):41-6.

Desmond Kj, Schwenk Wf, Thomas E, Beaudry Ph, Coates Al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1983; 103(4): 538-42.

Doershuk CF, Matthews LW, Tucker AS, Nudelman H, Eddy G, Wise M, Spector S. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 1964; 65:677-93.

Donahue M. Spare de cough, "spoct the airway": back to the basics in airway clearance physiological basis for airway clearance. *Pediatr Nurs* 2002; 28(2):107-11.

Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher R. Mucus Clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354: 241-50.

Döring G, Cönway SP, Heiherman HGM, Hodson ME, Noiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.

Dorlochter L, Rocksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *Journal Cystic Fibrosis* 2002; 1: 131-36.

Dornelas EC, Fernandes MIM, Galvão LC, Silva GA. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com Fibrose Cística. *Jornal de Pediatria* 2000; 76(4): 295-9.

Downey DG, Brockbank S, Martin SL, Ennis M, Elborn JS. The effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on airway and systemic inflammation. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:729-35.

Drenkard A, Ausubel FM. *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature* 2002; 416: 695-6.

- Elborn JS. Treatment of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 377-8.
- Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55:355-8.
- Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest* 2008; 133(2): 489-95.
- Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software
- Emirgil C, Sobol BJ, Norman J, Moskowitz E, Goyal P, Wadnawani B. A study of the long-term effect of therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1969, 47:367-7.
- Etches PC, Scott B. Chest physiotherapy in the newborn: effect on secretions removed. *Pediatrics* 1978; 62(5):713-5.
- Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, Kinoshita T, Falk P, Stovring S et al. Improving the catho bottle method with positive expiratory pressure, (pep), in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis* 1984; 65(6):423-32.
- Falk M, Mortensen J, Kelstrup M, Lanng S, Larsen L, Ulrik CS. Short terms effects of positive expiratory pressure and the forced expiration technique on mucus clearance and lung function in CF (abstract). *Pediatr Pulmonol* 1993 (Suppl 9): 241.
- Faroux B, Boule M, Lofaso F. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance nasal pressure support ventilation. *Pediatrics* 1999; 103:1-9
- Feldman J, Traver GA, Taussig LM. Maximal Expiratory Flows After Postural Drainage. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119(2):239-45.

Fenandes B, Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.

Fitzgerald DA; Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005; 116(4): 549-54.

Ford RM, Godreau KM, Burns DM. Carper tunnel syndrome as a manifestation of cumulative trauma disorder in respiratory care practioners. *Respir Care* 1991; 36:1037.

Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas Aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *Antimicrob Chemother* 2005; 55: 921-7.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. for the Pulmozyme study group. Effects of aerolised recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl Med* 1994; 331:637-42.

Gallon A. Evaluation of chest percussion in the treatment of patients with copious sputum production. *Respir Med* 1991; 85(1):45-51.

Gaskin L, Corey M, Shin J, Reisman JJ, Thomas J, Tullis DE. Long-term trial of conventional postural drainage and percussion vs positive expiratory pressure. *Pediatr Pulmonol* 1998;3:227-30.

Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168:918-51.

Giles DR, Wagener JS, Accurso FJ, Butler-Simon N. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1995; 108(4):952-4.

Gondor M, Nixon PA, Mutich R, Rebovich P, Orenstein DM. Comparison of flutter device and chest physical therapy in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28(4):255-60.

Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia Cepacea*. *Microbiol Rev* 1996; 60(3): 539-74.

Grasso MC, Button BM, Allison DJ, Sawyer SM. Benefits of music therapy as an adjunct to chest physiotherapy in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 371-81.

Griffiths AL, Jansen K, Carlin JB. Effects of segregation on an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in a CF clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1020-5.

Groth S, Stafanger G, Dirksen M. Positive expiratory pressure (PEP-mask) physiotherapy improves ventilation and reduces volume of trapped gas in cystic fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:339-43.

Hafen GM, Ranganathan SC, Robertson, CF, Robinson PJ. Clinical Scoring System in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 602-17.

Hardy KA. A review of airway clearance: new techniques indications and recommendations. *Respir Care* 1994; 39:440-55.

Hasani A, Pavia D, Agnew JE, Clarke SW. The effect of unproductive coughing/FET on regional mucus movement in the human lungs. *Respir Med* 1991;85:23-6.

Hasani A, Pavia D, Agnew JE, Clarke SW. Regional lung clearance during cough and forced expiration technique (FET): effect of flow and viscoelasticity. *Thorax* 1994; 49(6):557-61.

Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care* 2001, 46(11): 1276-92.

Hess DR. Airway clearance: physiology, pharmacology, techniques and practice. *Respir Care* 2007; 52: 1392-6.

Hill SL, Webber B. Mucus transport and physiotherapy - A New Series. *Eur Respir J* 1999; 13:949-50.

Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20:658-64.

Hofmeyr JL, Webber BA, Hodson ME. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjunct to chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *Thorax* 1986; 41(12): 951-4.

Hoiby N, Koch C. Cystic fibrosis 1 - *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 1990; 45(11): 881-4.

Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58 (10): 880-4.

Homnick DN, White F, De Castro C. Comparison of effects of an intrapulmonary percussive ventilator to standard aerosol and chest physiotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20(1):50-5.

Homnick DN, Anderson K, Marks JH. Comparison of the flutter device and standard chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Chest* 1998; 114(4):993-7.

Homnick DN. Making airway clearance successful. *Paediatric Respir Rew* 2007; 8: 40-5.

Ilasani A, Pavia D, Agnew JE. Regional lung clearance during cough and forced expiration technique (FET): effects of flow and viscoelasticity. *Thorax* 1994; 49:557-61.

Ito S. Is CFTR dysfunction in cystic fibrosis compensated by MRPs? *Pediatr Res* 2003; 54(5): 625-6.

Jaffé A, Bush A. Cystic Fibrosis: review of the decade. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:240-47

Janoski JCB. Abordagem da fisioterapia respiratória no paciente pediátrico. *Fisio em Mov* 1990; 3(1):89-101.

Jones NL. Physical therapy - present state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:132-6.

Jones RL, Lester RT, Brown NE. Effects of high frequency chest compression on respiratory system mechanics in normal subjects and cystic fibrosis patients. *Can Respir J* 1995; 2(1):40-6.

Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis (Cochrane Database Syst Rev). *Cochrane Library* 2002; 4:1-20.

Judson MA, Sahn SA. Mobilization of secretions in ICU patients. *Respir Care* 1994; 39(3):213-26.

Kaminska TM, Pearson SBA. Comparison of postural drainage and positive expiratory pressure in the domiciliary management of patients with chronic bronchial sepsis. *Physiotherapy* 1998; 74(5):251-4.

Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic Fibrosis Clinical Score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther* 1999; 21:1343-56.

Kendrick AH. Noninvasive blood gas measurements - I. Pulse Oximetry. *Eur Respir Buyers* 2000; 3:15-24.

Kerem E, Conway S, Elbon S, Heijerman H. Standards Care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7-16

Kerrebijn KF, Veentjer R, Bonzet-Vd WE. The immediate effect of physiotherapy and aerosol treatment on pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis* 1982; 63(1):35-42.

Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1075-82.

King M. Is cystic fibrosis mucus abnormal? *Pediatr Res* 1981; 15(2):12-22.

Kirilloff LH, Owens GR, Rogers RM, Mazzocco MC. Does chest physical therapy work? *Chest* 1985; 88(3):436-44.

Kirkwood BR, Gove S, Roger S, Lob-Levyt J, Arthur P, Campbell H. Potential intervention for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 1995; 73(6):793-8.

Kluft J, Becker L, Castagnino M, Gaiser J, Chaney H, Fink RJ. A comparison of bronchial drainage treatments in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:271-4.

Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *The Lancet* 1993; 341(24):1065-69.

Kolberg H, Mossberg B, Afzelius BA, Philipson K, Camner P. Cystic fibrosis compared with the immotile-cilia syndrome. A study of mucociliary ultrastructure clinical picture and ventilatory function. *Scand J Respir Dis* 1978; 59(6): 297-306.

Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. The efficacy of the flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124:689-93.

Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary functions in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142(6):624-30.

Krause MF, Hoehn T. Chest physiotherapy in mechanically ventilated children: a review. *Crit Care Med* 2000; 28(5):1648-51.

Langenderfer B. Alternatives to percussion and postural drainage: a review of mucus clearance therapies. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18(4):283-9.

Langlands J. The dynamics of cough in health and in chronic bronchitis. *Thorax* 1967; 22:88-96.

Lannefors L, Wollmer P. Mucus clearance with three chest physiotherapy regimens in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, pep and physical exercise. *Eur Respir J* 1992; 5(6):748-53.

Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infant and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med* 2001; 97(4): 8-25.

Lee T, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 2, 2008. Oxford: Update Software.

Lewiston N, Moss R, Hindi R, Rubinstein S, Sullivan M. Interobserver variance in clinical scoring for cystic fibrosis. *Chest* 1987; 91:878-82.

Liczak JB, Cannon CL, Pier GM. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:194-222.

Lindemann H. Zum Stellenwert der Physiotherapie mit dem VRRP I-System (Flutter). *Pneumologie* 1992; 46:626-30.

Lipuma JJ. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Curr Opin Pulmon Med* 2005; 11:528-33.

Lopez-Vidrero MT. Airway mucus: production and composition. *Chest* 1981; 80 (6Suppl): 799-801.

Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2): 194-222.

Lorin MI, Denning CR. Evaluation of postural drainage by measurements of sputum volume and consistency. *Am J Phys Med* 1971; 50 (5):215-9.

Mackenzie Cf, Shin B. Cardiorespiratory function before and after chest physiotherapy in mechanically ventilated patients with post-traumatic respiratory failure. *Crit Care Med* 1985; 13:483-6.



Macmahon C. Breathing and physical exercises for use in cases of wounds in the pleura, lung and diaphragm. *Lancet* 1915; 2: 769-70.

Macmahon C. Some cases of gunshot wounds and other affectations of the chest treated by breathing and physical exercises. *Lancet* 1919, 1: 697-9.

Maneker AJ, Petrack EM, Krug SE. Contribution of routine pulse oximetry to evaluation and management of patients with respiratory illness in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 36-40.

Marks JH, Hare KL, Saunders RA, Homnick DN. Pulmonary function and sputum production in patients with cystic fibrosis: a pilot study comparing the percussive-Tech HF device and standard chest physiotherapy. *Chest* 2004; 125(4): 1507-11.

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; 172:1133-8.

Maxwell M, Redmond A. Comparative trial of manual and mechanical percussion technique with gravity-assisted bronchial drainage in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1979; 54(7): 542-4.

May DB, Munt PW. Physiologic effects of chest percussion and postural drainage in patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1979; 75(1):29-32.

Mazzocco MC, Owens GR, Kirilloff LH, Rogers RM. Chest percussion and postural drainage in patients with bronchiectasis. *Chest* 1985; 88(3):360-3.

McCarren B, Allison JA. Physiological effects of vibration in subjects with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27 (6): 1204-9.

McCool FD, Rosen M. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:250-9.

McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119(4):1190-209.

McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AGF. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;131(4):570-4.

McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AGF. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive pressure (flutter) physiotherapy in treatment of cystic fibrosis. *J Paediatr* 2001; 138:845-50.

McIlwaine PM. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:8-16.

Mellins RB. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:137-42.

Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998; 113:1230-4.

Miller S, Hall DO, Clayton CB, Wilson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax* 1995; 50:165-9.

Mohsenifar Z, Rosenberg N, Goldberg HS, Koerner SK. Mechanical vibration and conventional chest physiotherapy in outpatients with stable chronic obstructive lung disease. *Chest* 1985; 87(4):483-5.

Monier JM, Lindow SE. Differential survival of solitary and aggregated bacterial cells promotes aggregate formation on leaf surfaces. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15977-82.

Moore JE, Heaney N, Millar BC et al. Incidence of *Pseudomonas Aeruginosa* in recreational and hydrotherapy pools. *Comun Dis Public Health* 2002; 5: 23-6.

Mortensen J, Falk M, Groth S, Jensen C. The effects of postural drainage and positive expiratory pressure physiotherapy and tracheo-bronchial clearance in cystic fibrosis. *Chest* 1991; 100(5):1350-7.

Mosely AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the physiotherapy evidence Database (Pedro). *Aust J Physiother* 2002; 48:43-9.

Mower WR, Saeers C, Nicklin EL, Safa P, Barraff LJ. A comparison of pulse oximetry and respiratory rate in patient screening. *Respir Med* 1996; 90: 593-9.

Murphy MB, Concannon D, Fitzgerald MX. Chest percussion: help or hindrance to postural drainage? *Ir Med J* 1983; 76(4):189-90.

Natale JE, Pfeifle J, Homnick DN. Comparison of intrapulmonary percussive ventilation and chest physiotherapy: a pilot study in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 105(6): 1789-93.

Neder JA, Pereira CAC. Diretrizes e Normas para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28:2-81.

Newhouse MD, White RRT, Marks MD, Homnick DN. The intrapulmonary percussive ventilator and flutter device compared to standard chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1998; 37:427-32.

Newton DAG, Bevans HG. Physiotherapy and intermittent pressure ventilation of chronic bronchitis. *Br Med J* 1978, 21: 1525-8.

Oberwaldner B, Evans JC, Zach MS. Forced expirations against a variable resistance: a new chest physiotherapy method in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2(6):358-67.

Oberwaldner B, Theißl B, 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; 4:152-8.

Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in Paediatrics. *Eur Respir J* 2000; 15: 196-204.

Oldenburg FAJr, Dolovich MB, Montgomery JM, Newhouse MT. Effects of postural drainage, exercise and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(4):739-45.

Olsen L, Midgren B, Hornblad Y, Wollmer P. Chest physiotherapy in chronic obstructive pulmonary disease: forced expiratory technique combined with either postural drainage or positive expiratory pressure breathing. *Respir Med* 1994; 88(6):435-40.

Orewstein DNL, Franklin BA, Doershuk CF, Hellerstein HK et al. Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis, the effects of a three month supervised running programme. *Chest* 1981; 80(4): 392-8.

Orlandi O, Perino B, Testi R. Old and new in chest physiotherapy. *Eur Respir J* 1989; (Suppl) 7:595-8.

Padman R, Geouque DM, Engelhardt MT. Effects of the flutter device on pulmonary function trials among pediatric cystic fibrosis patients. *Del Med J* 1999; 71:13-8.

Parad RB, Gerard CJ, Zurakiwski D et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas Aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect Immune* 1999;67: 3363-8.

Passero MA, Remor B, Salomon I. patient reported compliance with cystic fibrosis therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 1981; 20(4):264-8.

Pavia D. The role of chest physiotherapy in mucus hypersecretion. *Lung* 1990;168(Suppl): 614-28.

Perry RJ, Man GC, Jones RL. Effects of positive expiratory end-expiratory pressure on oscillated flow rate during high-frequency chest compression. *Chest* 1998; 113(4):1028-33.

Pfleger A, Theissl B, Oberwaldner B, Zach MS. Self administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure pep and autogenic drainage. *Lung* 1992; 170(6):323-30.

Phillips GE, Pike SE, Jaffé A, Busch A. Comparison of active cycle breathing and high-frequency oscillation jacket on children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(1): 71-5.

Pier GB. Pseudomonas aeruginosa surface polysaccharide vaccines. New therapeutic approaches from basic research. *Antibiot Chemother* 1985; 36:157-67.

Plebani A, Pinzani R, Startari R, Brusa D, Padoan R. Usefulness of chest physiotherapy with positive expiratory pressure (PEP)-mask in hiv-infected children with recurrent pulmonary infections. *Acta Paediatr* 1997; 86(11):1195-7.

Poelaert J, Lannoy B, Vogelaers D, Everaert J, Decruyenaere J, Capiiau P. Influence of chest physiotherapy on arterial oxygen saturation. *Acta Anaesthesiol Belg* 1991; 42(3): 165-70.

Pontifex E, William MT, Lunn R, Parsons D. The effect of huffing and directed coughing on energy expenditure in young asymptomatic subjects. *Aust J Physiother* 2002; 48:209-23.

Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and phamacokinetics. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 1111-26.

Prasad SA. Currents concepts in physiotherapy. *J R Soc Med* 1993; 86(Suppl 20):23-9.

Prasad SA, Main E. Finding evidence to support airway clearance techniques in cystic fibrosis. *Disabil Rehabil* 1998; 20:235-46.

Prasad SA, Main E, Dodd ME. Finding consensus on the physiotherapy management of assymptomatic infants with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 236-44.

Prasad SA, Tannenbaum E, Mikelson C. Physiotherapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000; 93: 27-36.

Pryor JA, Webber BA. An evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage. *Physiotherapy* 1979; 65(10):304-7.

Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Batten JC. Evaluation of the forced expiratory technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. *BMJ* 1979; 2:417-8.

Pryor JA, Webber BA, Hodson ME. Effects of chest physiotherapy on oxygen saturation in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1990; 45:77.

Pryor JA, Webber BA. Physiotherapy for cystic fibrosis - wick technique. *Physiotherapy* 1992; 78:105-8.

Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Warner JO. The flutter VRP1 as adjunct to chest physiotherapy in cystic fibrosis. *Respir Med* 1994; 88:677-81.

Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. *Eur Respir J* 1999; 14:1418-24.

Rajan S, Saiman L. Pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002, 17(1): 47-56.

Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in Cystic Fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus conference. *J pediatr* 1994; 124: 177-92.

Raskin S, Phillips III JA, Krishnamani MRS, Jones C, Parker RA, Rozov, T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards, *Am J Méd Gen* 1993; 46: 665-9.

Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(6): 428-32.

Regnis JA, Robinson M, Bailey DL, Cook P, Hooper P, Chan HK, et al. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and normal subjects *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(1): 66-71

Reisman JJ, Rivington-Law B, Corey M, Marcotte J, Wannamaker E, Harcourt D, Levison H. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113(4):632-6.

Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, Bordeaux KA. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 345-9.

Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis: from pediatrician to specialist. *J Pediatr* 2002; 78:S171-86.

Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Fibrose Cística. In: *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca; 2006. p.2586-600.

Richter LK, Ingwersen U, Thode S, Jakobsen S. Mask physiotherapy in patients after heart surgery: a controlled study. *Intensive Care Med* 1995; 21(6):469-74.

Robinson B. Cystic Fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 237-41.

Rochester DF, Goldberg SK. Techniques of respiratory physical therapy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:133-46.

Rodrigues RJr, Pereira CAC. Resposta a broncodilatador na espirometria: que parâmetros e valores são clinicamente relevantes em doenças obstrutivas?. *J Pneumol* 2000; 27:35-47.

Rosenberg SM, Scharamm CM. predictive value of pulmonary function testing during pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:227-35.

Rossmann CM, Waldes R, Sampson D, Newhouse MT. Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(1):131-5.

Rubin BK. A superficial view of mucus and the cystic fibrosis defect. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13(1): 4-5.

Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. *Respir Care*. 2002; 47(7):761-8.

Rubin BK. Mucus structure and properties in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8(1):4-7.

Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens and infection control practices to prevent patient to patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(suppl5): 6s-52s.

Saiman L. Microbiology of early cystic fibrosis lung disease. *Paed Respir Rev* 2004; 5(supplA): 367s-9s.

Saldiva PHN. Aparelho mucociliar: aspectos funcionais e métodos de estudo. *J Pneumo* 1990; 16(3):161-70.

Salyer JW. Neonate and pediatric pulse oximetry. *Respir Care* 2003; 48(4):386-96.

Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Critical analysis of scoring system used o assessment of cystic fibrosis severity: state of art. *J Bras Pneumol* 2004; 30: 286-98.

Saunders Kb, White Je. Controlled trial of breathing exercises. *Br Med J* 1965; 2: 680-2.

Savci S, Ince DI, Arikan H. A comparison of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20(1):37-43.

Schöni MH, Casaulta-Aebischer C. Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review. *Clin Nutr* 2000; 19(2): 79-85.

Selsby DS. Chest Physiotherapy. *BMJ* 1989; 298:541-2.

Selsby DS, Jones JG. Some physiological and clinical aspects of chest physiotherapy. *Br J of Anaesth* 1990; 64:621-31.

Sherer TA, Barandum J, Martinez E, Wanner A, Rubin EM. Effect of high-frequency oral airway and chest wall oscillation and conventional chest physical therapy on expectoration in patients with stable cystic fibrosis. *Chest* 1998; 113(4): 1019-27.



Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96:6-15.

Shwachman H, Kowalski M, Khaw KT. Cystic fibrosis: a new outlook 70 patients above 25 years of age. *Medicine* 1995; 74(1):48-58.

Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: management. *Thorax* 2008; 63:180-4.

Stab D. Cystic fibrosis-therapeutic challenge in cystic fibrosis children. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 77-80.

Stanghelle JK. Physical exercise for patients with cystic fibrosis: a review. *Int J Sports Med* 1988; 9:6-18.

Steen HJ, Redmond AO, O'Neill D, Beattie F. Evaluation of the pep mask in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(1):51-6.

Steven MH, Pryor JA, Webber BA, Hodson MR. Physiotherapy alone versus cough alone in the treatment of cystic fibrosis. *Nz J Physiother* 1992; 8:31-7.

Stevwn M, Rowe MD, Satacey MBS. Mechanisms of disease cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.

Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest* 2000; 118(6):1801-13.

Stites SW, Perry GV, Peddicord T, Cox G, McMillan C, Becker B. Effect of high-frequency chest wall oscillation on the central and peripheral distribution of aerolized diethylene triamine penta-acetic acid as compared to standard chest physiotherapy in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 129(3): 712-7.

Sutton PP, Pavia D, Bateman JRM, Clarke SW. Chest Physiotherapy: A Review. *Eur J Respir Dis* 1982; 63:188-201.

Sutton PP, Parker RA, Webber BA, Newman SP, Garland N, Lopez-Vidriero MT, et al. Assessment of the forced expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(1):62-8.

Sutton PP. Chest physiotherapy: time for reappraisal. *Br J Dis Chest* 1988; 82(2):127-37.

Tannenbaum E, Prasad SA, Dinwiddie R, Main E. Chest physiotherapy during anesthesia for children with cystic fibrosis: effects of respiratory function. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42: 1152-8.

Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, di Sant'Agnes PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Peadiatr* 1973; 82:380-90.

Taussig LM. The score is....[editorial]. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:279-80.

Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physiotherapy management of patients with cystic fibrosis: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:846-50.

Thompson CS, Harrison S, Ashley J, Day K, Smith DL. Randomised crossover study of the flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2002; 57(5): 446-8.

Thornton J, Elliot R, Tully MP. Long term clinical outcome of home and hospital intravenous antibiotic treatment in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59:242-6.

Tomkiewicz RP, App EM, Zayas JG, Ramirez O, Church N, Boucher RC, et al. Amiloride inhalation therapy in cystic fibrosis. Influence on ion content hydration and rheology of sputum. *Am Rev Respi Dis* 1993; 148(4 Pt 1):1002-7

Tonnesen P, Stovring S. Positive Expiratory Pressure (PEP) as lung physiotherapy in cystic fibrosis: a pilot study. *Eur Respir Dis* 1984; 65(6):419-22.

Tramper-Stranders GA, van der Ent C, Wolf T. Detection of pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. *Journal of Fibrosis* 2005; 4: 37-43.

Tremper KK, Barker SJ. Pulse Oxymetry. *Anesthesiology* 1989; 70:98-108.

Trived NS, Ghouri AF, Shah NK, Lai E, Barker SJ. Effects of motion, ambient light and hipoperfusion on pulse oximeter function. *J Clin Anesth* 1997; 9:179-83.

Tsui LC; Durie P. Genotype and Phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract* 1997; 32:115-42.

Tyrrell JC, Hiller EJ, Martin J. Face mask physiotherapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1986; 61(6):598-600.

van Asperen PP, Jackson L, Hennessy P, Brown J. Comparison of a positive expiratory pressure (pep) mask with postural drainage in patients with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J* 1987; 23(5):283-4.

van der Schans CP, Piers DA, Postma DS. Effect of manual percussion on tracheobronchial clearance in patients with chronic airflow obstruction and excessive tracheobronchial secretion. *Thorax* 1986; 41(6):448-52.

van der Schans CP, van der Mark TW, de Vries G, Pires DA, Beekhuis H et al. Effect of positive expiratory pressure breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1991; 46: 252-6.

van der Shans CP, Postma DS, Koeter GH, Rubin BK. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J* 1999; 13:1477-86.

van der Shans C, Prasad A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. In: *The Cochrane Library*, issue 2. Chichester: Wiley; 2000.

van der Shans CP. Bronchial mucus transport. *Respir Care* 2007; 52: 1150-6.

van Hengstum M, Festen J, Beurskens C, Hankel M, Van Den Broek, Corstens F. The effect of positive expiratory pressure versus forced expiration technique on tracheobronchial clearance in chronic bronchitis. *Scand J Gastroentrol* 1988; 143:114-8.

van Hengstum M, Festen J, Beurskens C, Hankel M, Van Den Broek, Corstens F. No effect of oral high frequency oscillation combined with forced expiration manoeuvres on tracheobronchial clearance in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1990; 3(1):14-8.

van Hengstum, M.; Festen, J.; Beurskens, C.; Hankel, M.; Beekman, F.; Corstens, F. Effect of positive expiratory pressure mask (PEP) physiotherapy versus forced expiration technique (FET/PD) on regional lung clearance in chronic bronchitics. *Eur Respir J* 1991; 4(6):651-4.

van Winden CM, Visser A, Ilop W. Effects of flutter and PEP mask physiotherapy in symptoms and lung function in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 12:143-7.

Varekojis SM, Douce FII, Flucher RL. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 2003; 48:24-8.

Verboon JM, Bakker W, Sterk PJ. The value of forced expiration technique with and without postural drainage in adults with cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis* 1986; 69(3):169-74.

Wall MA, LaGesse PC, Istvan JA. The worth of routine spirometry in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998, 25:231-7.

Wallis C, Prasad A. Who Needs Chest Physiotherapy? Move from anecdote to evidence. *Arch Dis Child* 1999; 80:393-7.

Wang EEL. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:106-9.

Warwick WJ, Hansen LG. The Long-term effect of high frequency chest compression therapy on pulmonary complications of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11:265-77.

Watkin SL, Elborn JS, Cordon SM. C reactive protein is not useful indicator intermittent bacterial colonization in early lung disease of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:6-10.

Watt AP, Courtney J, Moore J, Ennis M. Neutrophil cell death, activation and bacterial infection in Cystic Fibrosis. *Thorax* 2005; 60:659-64.

Webber BA, Hofmeyer JL, Morgan MDL, Hodson ME. Effects of postural drainage, incorporating the forced expiratory technique on pulmonary function in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1986; 80:353-9.

Weissman C, Kemper M, Damask M. C. Effect of routine intensive care interactions on metabolic Rate. *Chest* 1984; 86:815-18.

Weissman C, Kemper M. The oxygen uptake: oxygen delivery relationship during ICU interventions. *Chest* 1991; 99:430-5.

Williams M. Chest physiotherapy in Cystic Fibrosis. Why is the most effective form of treatment still unclear?. *Chest* 1994; 106:1872-82.

Williams MT, Parson DW, Frick RA, Ellis ER, Martin AJ, Giles SE, Grant ER. Acute respiratory infection in patients with cystic fibrosis with mild pulmonary impairment: comparison of two physiotherapy regimens. *Aust J Physiother* 2001; 47:227-36.

Willinski CL, Warwick WJ, Budd JR. Mortality and progression of the NIH clinical and prognostic score. *Pediatr Pulmonol* 1990; 5:259-60.

Wilson GE, Baldwin AL, Walshaw MJ. A comparison of traditional chest physiotherapy with the active cycle breathing in patients with chronic suppurative lung disease. *Eur Respir J* 1985; 8(19):171

Wong JW, Krens TG, Wannamaker EM, Crozier DN, Levison H, Aspin N. Effects of gravity on tracheal mucus transport rates in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1977; 60:146-52.

Worlitzsch D, Tarran R, Ulrick M et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; 109:317-25.

Zach MS, Oberwaldner B, Forche B, Polgar G. Bronchodilators increase airway instability in cystic fibrosis. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131:537-43.

Zach MS, Oberwaldner B. Chets physiotherapy – the mechanical approach to antiinfective therapy in cystic fibrosis. *Infection* 1987; 15(5): 381-4.

Zach MS. Lung disease in cystic fibrosis - an update concept. *Pediatr Pulmnlol* 1990; 8(3): 188-202.

Zach MS. The physiology of forced expiration. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 1:3-39.

**8- ANEXOS**



## ANEXO 1- Escores de exacerbação pulmonar aguda - CFCS e CFFS

<b>COMPONENTES DO CFCS</b>					
<b>subjetivos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
tosse	sem tosse	ao exercício e fisioterapia	freqüente	dia e noite	dia e noite + dor torácica
secreção	sem secreção	ocasional, fisioterapia	pouca quantidade	aumentada, escura	abundante, sangue
apetite	excelente	bom	normal	diminuído	pobre
dispnéia	sem dispnéia	ao exercício	subir escadas	atividades de vida diária	sempre
energia	excelente	boa	estável	pobre	letárgico
<b>objetivos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
temperatura	< ou = 37.1	37.2 - 37.9	38.0 - 38.3	38.4 - 38.8	> ou = 38.9
peso *	aumento $\geq$ 1Kg	aumento de 0.4 - 0.99	$\geq$ 0.39	queda de 0.4 - 0.99	queda $\geq$ 1 Kg
FR**	normal	+2 SD	+ 3 SD	+ 4 SD	+ 5 SD
sons respiratórios	normais	alteração em 1 lobo pulmonar	2 lobos	3 lobos	4 lobos
Estertoração	sem	presente em 1 lobo	2 lobos	3 lobos	4 lobos
<b>Total - subjetivos + objetivos = máximo de 50</b>					
* e ** valores de referência de acordo com a idade no artigo original					

(Quadro elaborado à partir do artigo original de Kanga et al, 1999)

<b>11 SINAIS DE EXACERBAÇÃO DO CFFS</b>	
1. Aumento da tosse	7. Diminuição na SpO <sub>2</sub>
2. Aumento da produção de secreção	8. Diminuição da tolerância aos exercícios
3. febre	9. Novas imagens no RX
4. Absenteísmo escolar ou no trabalho	10. Novos achados na ausculta pulmonar;
5. Falta de apetite e perda de peso	11. Modificações de mais de 10% no valor de VEF <sub>1</sub>
6. Aumento da freqüência respiratória	

(Quadro elaborado a partir do artigo original de Ramsey e Boat, 1994)



## ANEXO 2- Ficha Padronizada

<b>Nome:</b>		<b>sexo:</b>		
<b>Escore de Shwachman:</b>				
<b>data de nascimento:</b>		<b>data hospitalização:</b>		
<b>data alta:</b>				
<b>Escores Clínicos</b>				
<b>Escores</b>	<b>Pré - hospitalização</b>		<b>Pós - hospitalização</b>	
CFCS				
CFFS				
<b>Valores nutricionais</b>				
<b>dados</b>	<b>Pré - hospitalização</b>		<b>Pós - hospitalização</b>	
peso				
IMC				
<b>Valores cardiorrespiratórios</b>				
	<b>Pré - hospitalização</b>		<b>Pós - hospitalização</b>	
<b>dados</b>	pré - TEF	pós - TEF	pré - TEF	pós - TEF
FR (rpm)				
FC (bpm)				
SpO <sub>2</sub> (%)				
<b>Valores Espirométricos</b>				
	<b>Pré - hospitalização</b>		<b>Pós - hospitalização</b>	
<b>dados</b>	pré - TEF	pós - TEF	pré - TEF	pós - TEF
VEF <sub>1</sub>				
CVF				
FEF <sub>25-75%</sub>				
FEF <sub>máx</sub>				
CI				
CVL				
VRE				
MVV				

### ANEXO 3- Escore de Shwachman

ATIVIDADE GERAL	EXAME FÍSICO
Atividade plena; tolerância ao exercício normal; boa disposição; desenvolvimento motor normal; frequência escolar normal	S/ tosse; FC e FR normais; s/ evidências de enfisema; pulmões limpos à ausculta; boa postura; s/ baqueteamento
Leve limitação a atividade intensa, cansa ao final do dia ou após exercício prolongado; menos energético; limite inferior do desenvolvimento motor normal; ocasionalmente irritado ou apático; boa frequência escolar	Tosse seca ocasional; FC e FR normais no repouso; enfisema leve; MV rude, roncões e TE prolongado ocasionais; boa postura; baqueteamento leve
Descansa voluntariamente; cansa após exercício; moderadamente inativo; leve retardo motor; falta espontaneidade; passivo ou irritável; frequência escolar regular	Tosse leve e crônica matinal após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia; s/tosse noturna; FC e FR levemente ↑ ; ↑ diâmetro AP e diafragma rebaixado; MV rude, creptantes, roncões/sibilos; baqueteamento 1/2
Atividade física e tolerância ao exercício limitadas; dispnéico após exercícios; retardo motor moderado; agitado ou irritado; preguiçoso ou abatido; frequência escolar baixa; pode requerer professor particular	Tosse crônica, freqüente, repetitiva, produtiva, raramente paroxística; FC e FR ↑ moderado; enfisema moderado a grave, frequentemente c/ deformidade ao RX; creptantes, roncões e sibilos usualmente presentes e disseminados, baqueteamento 2/3
Limitação grave da atividade; dispnéia e ortopnéia; inativo ou confinado a cama/cadeira; marcado retardo motor; apático ou irritado; não pode assistir às aulas	Tosse severa paroxística, freqüente, produtiva, frequentemente c/ vômitos e hemoptise; tosse noturna; taquipnéia e taquicardia; enfisema grave; creptantes, roncões e sibilos generalizados; expiração audível; má postura; 3/4 baqueteamento; cianose freqüente
NUTRIÇÃO	ACHADOS RADIOLÓGICOS
Peso e altura acima do %25 ou compatível c/ padrão familiar; tônus e massa muscular normais; gordura subcutânea normal; maturação sexual normal; fezes quase normais; bom apetite.	S/ evidências de enfisema; s/ aumento na trama broncovascular; s/ infiltrações ou atelectasias
Peso e altura acima do %10 ou levemente abaixo do padrão familiar; tônus e massa muscular bons; tecido subcutâneo levemente diminuído; maturação sexual levemente retardada; apetite normal e fezes + freqüentemente e leve alteração.	Evidência mínima de enfisema; leve aumento da trama broncovascular; s/ infiltrados ou atelectasias
Peso e altura acima do %3 ou moderadamente abaixo do padrão familiar; peso usualmente deficiente para altura; tônus e massa muscular regulares; gordura subcutânea deficiente, abdome levemente distendido; maturação sexual retardada; apetite regular; fezes volumosas, mau cheiro, flutuantes formadas	Enfisema moderado; diâmetro AP aumentado; campos pulmonares mais radiolucentes, diafragma moderadamente rebaixado; trama broncovascular aumentada; atelectasias localizadas ou irregulares; infiltrado ocasional transitório
Peso e altura acima do %3 e deficiente para altura; tônus e massa muscular pobres; deficiência marcada de gordura subcutânea; distensão abdominal moderada; maturação sexual insuficiente, sem estirão; mau apetite; fezes pouco formadas, volumosas, mau cheiro, gordurosas.	Enfisema marcado; aumento do diâmetro AP marcado; marcado rebaixamento do diafragma; silhueta cardíaca estreita; áreas de atelectasias disseminadas; atelectasias segmentares ou lobares ocasionais; focos persistentes de infiltrações; cistos localizados; aumento marcado da trama
Mal-nutrido e baixo; músculos fracos, flácidos e pequenos; s/ gordura subcutânea; perda de peso freqüente; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Alterações extensivas; hiperinsuflação grave; infiltrado e atelectasias disseminadas; formação disseminada de cistos; formação de bronquiectasias e abscessos; atelectasias lobares persistentes
CLASSIFICAÇÃO	
grave	<40 pontos
moderado	55 - 40 pontos
leve	70 - 56 pontos
bom	85 - 71 pontos
excelente	86 - 100 pontos

(Quadro elaborado a partir dos artigos de Shwachman et al, 1958 e Doershuk et al., 1964)

## ANEXO 4- Parecer do Comitê de Ética



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas-S.P.  
☎ 0 19 37888936  
fax 0 19 37888925  
✉ [cep@fcm.fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.fcm.unicamp.br)

CEP, 09/10/01  
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 182/2001

### I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO DO EFEITO IMEDIATO DA TÉCNICA FISIOTERAPÊUTICA DE AUMENTO DO FLUXO EXPIRATÓRIO (AFE) NA FUNÇÃO PULMONAR E NO SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO DE ESCOLARES E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA, CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O ESCORE DE SHWACHMAN E O ESCORE CLÍNICO DA FIBROSE CÍSTICA (CFCS), ANTES E APÓS A DESCOLONIZAÇÃO POR PSEUDOMONAS"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Camila Isabel da Silva Santos  
INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FOM/HC/UNICAMP  
APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/08/2001

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo terá como hipótese de que os escolares e adolescentes com fibrose cística, colonizados por pseudomonas, quando submetidos ao AFE apresentam aumento imediato nos volumes e fluxos pulmonares, na saturação transcutânea de hemoglobina, e diminuição da frequência respiratória e cardíaca, independente da gravidade da doença pulmonar.

Terá como objetivo avaliar os efeitos imediatos da fisioterapia respiratória na função pulmonar e em parâmetros clínicos como a saturação de oxigênio, frequência cardíaca e respiratória, de pacientes colonizados pela bactéria pseudomonas e após período de internação hospitalar para descolonização. Os procedimentos que serão realizados no paciente não causarão nenhum malefício, pois envolvem apenas técnicas de fisioterapia respiratória, prova de função pulmonar e coleta de dados, não terá nenhum procedimento como coleta de sangue ou medicamentos.

Com certeza será importante a medida que a pesquisadora tenha comprovação de sua hipótese para que possam ser introduzidas estas técnicas no atendimento a esta população.

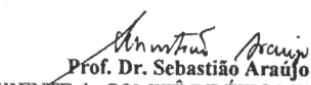
PROJETO APROVADO.

### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

### VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 09 de outubro de 2001.

  
Prof. Dr. Sebastião Araújo  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

CEP, 22/05/07.  
(PARECER CEP: N° 182/2001)

## PARECER

### I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO DO EFEITO IMEDIATO DA TÉCNICA FISIOTERAPÊUTICA DE AUMENTO DO FLUXO EXPIRATÓRIO (AFE) NA FUNÇÃO PULMONAR E NO SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO DE ESCOLARES E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA, CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O ESCORE DE SHWACHMAN E O ESCORE CLÍNICO DA FIBROSE CÍSTICA (CFCS), ANTES E APÓS A DESCOLONIZAÇÃO POR PSEUDOMONAS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Camila Isabel da Silva Santos

### II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que altera a técnica fisioterapêutica para Técnica de Expiração Forçada (TEF), bem como o título para “AVALIAÇÃO DO EFEITO IMEDIATO DA TÉCNICA FISIOTERAPÊUTICA DE EXPIRAÇÃO FORÇADA (TEF) NA FUNÇÃO PULMONAR E NO SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO DE ESCOLARES E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA, CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O ESCORE DE SHWACHMAN E O ESCORE CLÍNICO DA FIBROSE CÍSTICA (CFCS), ANTES E APÓS A DESCOLONIZAÇÃO POR PSEUDOMONAS”, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de maio de 2007.

  
**Prof. Dr.ª Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

---

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br

**ANEXO 5- Valores da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis 25, 50 e 75 da idade, peso, IMC e escores de exacerbação pulmonar na internação (1) e na alta (2)**

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Percentis		
					25	50	75
idade (anos)	16,1	6,3	7,0	28,0	11,8	14,5	20,3
altura internação (cm)	150,2	21,9	108,0	183,5	137,8	152,0	164,1
altura alta (cm)	150,2	21,9	108,0	183,5	137,8	152,0	164,1
peso internação (kg)	36,1	12,8	13,7	56,7	28,1	35,1	47,1
peso alta (kg)	37,1	13,3	14,3	56,4	28,1	36,7	48,5
imc internação (kg/m2)	15,4	2,6	11,2	21,7	13,6	14,5	17,1
imc alta (kg/m2)	15,8	2,5	11,7	21,6	13,9	14,9	17,6

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Percentis		
					25	50	75
CFFS 1	6,4	1,7	3,0	9,0	5,0	6,5	8,0
CFFS 2	,3	,5	,0	1,0	,0	,0	1,0
CFCS 1	32,4	7,2	22,0	49,0	26,8	30,0	38,0
CFCS 2	18,9	3,3	12,0	24,0	16,5	19,0	21,3

## ANEXO 6- Correlação de Spearman

### Correlations

		DIF_CFC	peso pré descolonização em Kg	escore de gravidade da FC	idade	imc pré-ai (kg/mxm)	%capacidade vital forçada pré-fisio e pré-ai	10 sinais de exacerbação na fc pré-descolonização	saturação pré-fisio e pré-descolonizaçõ em %	% volume expiratório no segundo 1 pré-fisio e pré-ai
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1,000	,102	-,240	,151	,186	-,195	,642**	-,297	-,346
		,102	1,000	,182	,893**	,769**	-,170	,322	-,170	-,038
		-,240	,182	1,000	,426	-,100	-,511*	,295	-,051	-,501*
		,151	,893**	,426	1,000	,509*	-,416	,354	-,298	-,305
		,186	,769**	-,100	,509*	1,000	,222	,285	,111	,279
		-,195	-,170	-,511*	-,416	,222	1,000	-,446	,714**	,926**
		,642**	,322	,295	,354	,285	-,446	1,000	-,264	-,468
		-,297	-,170	-,051	-,298	,111	,714**	-,264	1,000	,628**
		-,346	-,038	-,501*	-,305	,279	,926**	-,468	,628**	1,000
			Sig. (2-tailed)	,686	,337	,550	,459	,438	,004	,231
		,686	,469	,000	,000	,499	,193	,501	,880	
		,337	,469	,078	,694	,030	,234	,840	,034	
		,550	,000	,078	,031	,086	,150	,230	,218	
		,459	,000	,694	,031	,376	,252	,661	,263	
		,438	,499	,030	,086	,376	,064	,001	,000	
		,004	,193	,234	,150	,252	,064	,290	,050	
		,231	,501	,840	,230	,661	,001	,290	,005	
		,160	,880	,034	,218	,263	,000	,050	,	

\*\* . Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

**ANEXO 7- Valores da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis 25, 50 e 75 dos parâmetros cardiorrespiratórios e espirométricos nos 4 momentos do estudo**

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Percentis		
					25,0	50,0	75,0
FC1	109,0	22,5	79,0	140,0	83,8	114,0	132,3
FC2	103,6	18,8	72,0	130,0	85,5	107,0	119,3
FC3	99,6	20,6	63,0	134,0	82,0	101,0	118,5
FC4	100,2	18,1	66,0	132,0	84,8	106,5	115,5
FR1	27,6	8,1	18,0	50,0	20,8	25,5	32,8
FR2	24,7	7,0	15,0	40,0	19,5	23,5	30,0
FR3	22,5	5,0	13,0	30,0	19,5	22,0	26,3
FR4	22,3	5,6	13,0	32,0	18,5	21,0	26,3
SaO2 1	92,4	4,9	79,0	97,0	90,5	93,0	96,0
SaO2 2	93,6	4,7	81,0	98,0	92,0	95,0	97,3
SaO2 3	94,6	2,3	90,0	98,0	93,0	95,0	96,3
SaO2 4	95,4	2,4	90,0	98,0	94,0	96,0	97,3
VEF1 1	44,7	21,6	13,0	84,0	27,0	41,5	62,0
VEF1 2	44,9	20,5	13,0	78,0	27,8	40,5	62,3
VEF1 3	50,0	22,6	15,0	91,0	33,3	47,5	66,3
VEF1 4	50,0	22,2	16,0	90,0	36,0	49,0	69,5
CVF1	61,7	21,3	20,0	104,0	45,3	64,5	73,5
CVF2	62,1	24,0	18,0	106,0	44,3	66,0	76,0
CVF3	67,3	24,5	29,0	122,0	49,5	64,5	80,5
CVF4	66,4	24,4	29,0	115,0	45,5	68,0	81,3
FEF máx1	56,2	25,8	19,0	118,0	35,0	53,0	74,3
FEF máx2	55,2	24,5	25,0	120,0	30,0	52,5	68,3
FEF máx3	66,0	26,0	31,0	129,0	41,8	66,5	80,5
FEF máx4	62,7	25,6	29,0	120,0	38,8	64,5	79,5
MVV1	53,5	29,4	13,0	133,0	35,8	45,5	65,8
MVV2	50,2	27,4	12,0	116,0	29,0	43,5	63,0
MVV3	59,3	26,8	15,0	109,0	39,5	57,5	78,0
MVV4	58,4	26,9	14,0	107,0	37,0	55,5	75,0
CI1	63,3	21,2	29,0	107,0	46,3	56,5	77,5
CI2	65,4	18,3	39,0	107,0	51,0	61,5	80,5
CI3	68,1	21,7	29,0	104,0	52,5	65,0	86,3
CI4	72,3	24,8	32,0	118,0	52,3	69,0	88,3
VRE1	62,8	31,1	20,0	105,0	30,8	63,5	92,8
VRE2	67,9	77,3	6,0	352,0	21,8	52,0	85,5
VRE3	68,9	45,5	6,0	169,0	35,0	62,5	95,8
VRE4	72,9	41,4	8,0	152,0	47,8	63,0	108,8

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Percentis		
					25,0	50,0	75,0
FEF25-75%1	26,3	20,4	5,0	69,0	8,8	17,5	44,0
FEF25-75 %2	25,6	19,6	6,0	73,0	10,5	16,0	36,5
FEF25-75%3	31,2	22,0	5,0	70,0	10,3	29,0	43,8
FEF25-75%4	31,2	22,0	5,0	72,0	11,0	26,0	42,8
tiffenau 1	69,7	15,6	52,0	102,0	55,5	65,0	82,0
tiffenau 2	70,6	16,5	39,0	103,0	58,8	71,5	83,8
tiffenau 3	72,6	17,1	41,0	100,0	56,0	74,5	85,5
tiffenau 4	73,6	16,1	44,0	96,0	62,8	75,0	85,8
CVL1	62,4	20,7	28,0	101,0	43,3	60,5	76,0
CVL2	65,0	27,8	28,0	153,0	44,0	63,0	71,0
CVL3	67,6	21,4	33,0	122,0	53,0	67,0	81,8
CVL4	71,8	24,0	39,0	120,0	50,3	68,0	83,5



**ANEXO 8- Trabalhos apresentados no 31º Congresso Europeu de Fibrose Cística e publicados no Journal of Cystic Fibrosis**



**Journal of Cystic Fibrosis Volume 7 - Supplement 2 (June) 2008**

**From:** Christine Dubois  
**Sent:** 7. marts 2008 23:11  
**To:** 'cacaiss@yahoo.com.br'  
**Subject:** 31st European CF Conference, Prague, Czech Republic, 11-14 June 2008 - Your Abstract Submission

Karup, Denmark, March 2008

**To:**  
Camila Isabel da Silva Santos, Decio de Almeida Filho, 73- Barão Geraldo, Campinas, Brazil, 13084710

**Re: Your Abstract: "IMMEDIATE EFFECT OF THE FORCED EXPIRATION TECHNIQUE (FET) IN THE PULMONARY FUNCTION OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS (CF)"**

Dear Colleague,

On behalf of the European Cystic Fibrosis Society, we would like to thank you for submitting the above Abstract to the 31<sup>st</sup> European Cystic Fibrosis Conference to be held at the Prague Conference Center , Prague , Czech Republic , 11-14 June 2008. After careful review by several experts in the field, your submission has been accepted as a **Poster**. - Your poster number is 297

Abstract 297 - S74

---

**Re: Your Abstract: "EFFECTS OF THE INTRAVENOUS ANTIBIOTIC THERAPY (IAT) IN CLINICAL PARAMETERS AND SPIROMETRIC RESULTS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS (CF) INFECTED WITH PSEUDOMAS AERUGINOSA"**

Dear Colleague,

On behalf of the European Cystic Fibrosis Society, we would like to thank you for submitting the above Abstract to the 31<sup>st</sup> European Cystic Fibrosis Conference to be held at the Prague Conference Center , Prague , Czech Republic , 11-14 June 2008. After careful review by several experts in the field, your submission has been accepted as a **Poster**. - Your poster number is 275

Abstract 275 - S 69

## ANEXO 9- Manuscrito submetido para publicação



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Secretaria do Jornal Brasileiro de Pneumologia  
SEPS 714/914 - Bloco E - Sala 220/223  
Asa Sul - Brasília/DF - 70390-145  
Fone/Fax: 0800 61 6218, email:  
jpneumo@jornaldepneumologia.com.br

Ribeirão Preto, segunda-feira, 26 de maio de 2008

Ilmo(a) Sr.(a)  
Prof(a), Dr(a) Camila Isabel da Silva Santos

Referente ao código de fluxo: 1456  
Classificação: Artigo Original

Informamos que recebemos o manuscrito [Efeitos da antibioticoterapia e técnica de expiração forçada na função pulmonar de pacientes com fibrose cística em exacerbação pulmonar aguda](#). será enviado para apreciação dos revisores para possível publicação/participação na(o) Jornal Brasileiro de Pneumologia. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número de referência apresentado acima.

Obrigado por submeter seu trabalho a(o) Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Atenciosamente,

Dr. Jose Antonio Baddini Martinez  
Editor