

MILENA BAPTISTELLA GROTTA

**AVALIAÇÃO DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DA
TOBRAMICINA INALATÓRIA,
ANTES E APÓS FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA
E SALBUTAMOL INALATÓRIO EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA (FC)**

CAMPINAS

2006

MILENA BAPTISTELLA GROTTA

**AVALIAÇÃO DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DA
TOBRAMICINA INALATÓRIA,
ANTES E APÓS FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA
E SALBUTAMOL INALATÓRIO EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA (FC)**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas
para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e
Adolescente, área de concentração em Pediatria.*

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2006

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

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

G915a Grotta, Milena Baptistella
Avaliação da penetração pulmonar da tobramicina inalatória, antes e após fisioterapia respiratória e salbutamol inalatório em pacientes com fibrose cística / Milena Baptistella Grotta. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador: José Dirceu Ribeiro
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Antibióticos. 2. Pulmões. 3. Crianças. I. Ribeiro, José Dirceu. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Tobramycin pulmonary deposition before and after chest physiotherapy in cystic fibrosis

Keywords: • Antibiotics

- Lungs
- Children

Área de concentração : Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestrado em Pediatria

Banca examinadora: Prof^o Dr^o José Dirceu Ribeiro

Prof^a. Dr^a. Ilma Aparecida Paschoal

Prof^a. Dr^a. Tatiana Rozov

Data da defesa: 15-12-2006

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof(a). Dr(a). José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). José Dirceu Ribeiro

2. Prof(a). Dr(a). Ilma Aparecida Paschoal

3. Prof(a). Dr(a). Tatiana Rozov

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

Data: 2006

DEDICATÓRIA

À Sonia e Warley, meus pais, cujo amor, respeito, confiança, ensinamentos e apoio permitiram com que eu alcançasse as minhas realizações pessoais e profissionais e incentivam as que ainda estão por vir.

Aos meus irmãos, Warley, Ellen e Fernanda que sempre me auxiliam em todos os momentos, transmitem seus ensinamentos e experiências de irmãos mais velhos e me aplaudem em cada vitória.

Ao Henrique, meu marido e companheiro, que está presente em cada página desta tese e da minha vida, que incentiva, compreende e apóia todos os meus sonhos e vibra mais do que eu nas minhas conquistas.

Ao meu admirável mestre, Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, pelo carinho e exemplo como pessoa, professor, médico, orientador e pesquisador.

Eu realmente só posso agradecer a todas as pessoas que convivem comigo e que de alguma forma já apresentaram algum tipo de relacionamento, seja profissional ou de amizade. Pois, em todos os momentos da minha vida eu sempre pude contar com apoio, carinho e estímulo das pessoas. Eu pretendo demonstrar, mesmo que seja em poucas palavras a minha gratidão profunda a todos...

Ao meu grande mestre e amigo, Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, em quem sempre me espelhei desde a primeira vez que o vi atuando em um plantão no Pronto Socorro da UNICAMP no meu primeiro ano de residência. Percebi seu modo carinhoso, gentil e profissional de lidar com as pessoas e pensei que este seria o exemplo de pediatra que eu gostaria de ser. Depois de dois anos de residência, novamente fui influenciada por ele e resolvi me especializar em pneumologia infantil. Desde então, estou realizando esta pesquisa após o seu convite. Assim desde 2000, seus ensinamentos, incentivos, elogios e sábios conselhos entusiasma a minha carreira profissional como médica e como pesquisadora. Agradeço mais uma vez, pelo seu apoio absoluto, incentivo, paciência, compreensão e carinho.

À minha co-orientadora, Dra. Elba C. S.C. Etchebehere, que me forneceu todo suporte técnico na Medicina Nuclear para realização da cintilografia pulmonar e manejo com material radioativo, sem a qual este trabalho não seria possível.

À residente da medicina nuclear, Juliana Romanato que me ajudou a fazer a leitura das imagens de cintilografia pulmonar com quantificação da captação do radioisótopo de cada paciente. Agradeço a sua paciência e perseverança.

Às técnicas da medicina nuclear que me ajudaram na marcação da tobramicina e na padronização dos procedimentos. Sempre foram muito gentis e solidárias com meu trabalho.

Às fisioterapeutas Maria Ângela Ribeiro, Silvia R. de Paula, Camila Pacheco e Patrícia Blau, as quais devo o meu conhecimento sobre fisioterapia respiratória que muito me ajudou na escolha da técnica fisioterápica e normatização do uso do Flutter[®].

À Célia, presidente da Associação de pais de pacientes fibrocísticos (Fibrocis), que gentilmente me forneceu os dados dos pacientes para contato telefônico e por correspondência e no incentivo aos pais para participarem de pesquisas científicas.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da pós-graduação em Pediatria, pela ajuda burocrática tão necessária.

E a minha eterna gratidão aos pais e pacientes com fibrose cística por aceitarem, de forma altruísta, participar desta pesquisa. Pela confiança depositada em mim ao se submeterem a exames e medicações. Vocês foram peça fundamental nessa pesquisa.

Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importam quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estivermos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

Dalai - Lama

	PÁG.
RESUMO	<i>xvi</i>
ABSTRACT	<i>xix</i>
1- INTRODUÇÃO	22
1.1- Considerações gerais	23
1.2- Incidência	24
1.3- Genética	24
1.4- Fisiopatologia	26
1.5- Patogênese da doença pulmonar	29
1.6- Antibioticoterapia na FC	31
1.6.1- Antibióticos inalatórios (AI).....	31
2- JUSTIFICATIVA	40
3- OBJETIVOS	43
3.1- Objetivo geral	44
3.2- Objetivos específicos	44
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS	45
4.1- Critérios de inclusão	46
4.2- Critérios de exclusão	46
4.3- Desenho do estudo	47
4.4- Caracterização e marcação da tobramicina inalatória	48
4.5- Descrição dos métodos utilizados	49
4.5.1- Inalação da TOBI®.....	49

4.5.2- Cintilografia pulmonar com inalação e perfusão.....	50
4.5.3- Fisioterapia respiratória.....	51
4.5.4- Escore de gravidade.....	51
4.5.5- Mutação genética.....	53
4.6- Análise dos dados.....	53
4.7- Aspectos éticos.....	53
5- RESULTADOS.....	55
5.1- Caracterização dos pacientes estudados.....	56
5.2- Resultados sobre a deposição pulmonar da TOBI®	56
6- DISCUSSÃO.....	65
7- CONCLUSÃO.....	69
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
9- ANEXOS.....	78
Ficha de dados de identificação.....	79
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	80
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pós- Informado.....	82
11- APÊNDICES.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

^{99m}Tc	Tecnécio radioativo
A455E	Tipo de mutação genética da fibrose cística
AI	Antibióticos inalatórios
AMPc	Adenosine monophosphate cyclic
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
CFTR	Regulador transmembrana da fibrose cística
cm H ₂ O	Centímetros de água
Col.	Colaboradores
CTP	Capacidade total pulmonar
CVF ou FVC	Capacidade vital forçada
DNA	Desoxirribonuclease
DNase	Desoxirribonuclease recombinante humana
DP ou SD	Desvio padrão (standard deviation)
ES	Escore de Schwachman (SS – Schwachman score)
FC	Fibrose cística (CF – cystic fibrosis)
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	Food and drugs administration
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 % de volume da curva da CVF
G542X	Tipo de mutação genética da fibrose cística
G551D	Tipo de mutação genética da fibrose cística
HC	Hospital das Clínicas

HCl	Ácido clorídrico
Kg	Kilograma
LEAP	Low energy all purpose
Mcg	Micrograma
MCi	millicurie
Mg	Miligrama
mg/ml	Miligrama por mililitro
ml	Mililitro
N ₂	Nitrogênio
NaOH	Hidróxido de sódio
O ₂	Oxigênio
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. maltophilia</i>	<i>Pseudomonas maltophilia</i>
PAD	Pulmão anterior direito
PAE	Pulmão anterior esquerdo
ph	Símbolo relacionado com a concentração de íon hidrogênio
PPD	Pulmão posterior direito
PPE	Pulmão posterior esquerdo
R117H	Tipo de mutação genética da fibrose cística
ROI	Region of interest (regiões de interesse)
SnCl ₂	Cloreto estanoso
SPSS	Programa de software para estatística
TFR	Técnicas de fisioterapia respiratória
TNS	Solução de tobramicina para inalação

TOBI [®]	Tobramicina inalatória (marca registrada)
<i>u</i>	Micra
ufc/g	Unidades formadoras de colônias por grama
<i>ug/ml</i>	Micrograma por mililitro
UNICAMP	Universidade de Campinas
VEF1 ou FEV1	Volume expiratório final no primeiro segundo da CVF
VR	Volume residual
Δ F 508	Tipo de mutação genética da fibrose cística

NOTAÇÕES

Δ	Delta
[®]	Marca registrada

	PÁG.
Tabela 1- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI [®] em todos os segmentos pulmonares na fase I e II (média e desvio padrão).....	57
Tabela 2- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI [®] em todos os segmentos pulmonares nas fases I e II (teste T pareado).....	58
Tabela 3- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI [®] nas fases I e II em relação aos pulmões direito e esquerdo, anterior e posterior e no total dos pulmões (teste T pareado).....	59
Tabela 4- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI [®] nas fases I e II em relação ao ES (média e desvio padrão)...	60
Tabela 5- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI [®] nas fases I e II em relação ao ES (teste T pareado).....	61
Tabela 6- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI [®] nas fases I e II em relação ao genótipo da FC (média e desvio padrão).....	62
Tabela 7- Comparação entre os valores da deposição pulmonar TOBI [®] nas fases I e II em relação ao genótipo da FC (teste T pareado).....	63

	PÁG.
Figura 1- Apresentação das mutações envolvendo o canal de cloro (CFTR) na superfície das células epiteliais das vias aéreas.....	25
Figura 2- Alterações fisiopatológicas que ocorrem nas vias aéreas dos pacientes com fibrose cística.....	27
Figura 3- Mecanismo fisiopatológico da doença pulmonar na fibrose cística...	30
Figura 4- Desenho do estudo esquematizado.....	47
Figura 5- Desenho dos ROIs (<i>regions of interest</i>).....	50
Figura 6- Comparação da captação pulmonar da TOBI® nas fases I e II pela imagem da cintilografia pulmonar.....	64

LISTA DE QUADROS

	<i>PÁG.</i>
Quadro 1- Instruções técnicas de utilização do Flutter [®] para os pacientes.....	51
Quadro 2- Escore de Schwachman.....	52

RESUMO

Introdução: Poucos estudos sobre a quantificação da deposição broncopulmonar de radioaerossóis foram descritos na literatura. Uma das pesquisas encontrou que em torno de 7% da tobramicina inalada atingem os pulmões e apenas 16% desta tobramicina pulmonar é depositada periféricamente, e outro estudo concluiu que 10% é depositada nos pulmões e 90% impactada na orofaringe, deglutida ou exalada para atmosfera. Tem sido sugerido, então que os antibióticos inalatórios sejam precedidos de fisioterapia respiratória, broncodilatadores, agentes mucolíticos ou desoxirribonuclease recombinante humana (DNase), na tentativa de desobstrução da árvore brônquica, diminuição do broncoespasmo induzido e maior penetração pulmonar da droga inalatória. Este estudo propõe, avaliar a deposição pulmonar da tobramicina inalatória (TOBI®) em pacientes com fibrose cística (FC) colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* comparando a penetração antes e após o uso de medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória e broncodilatador inalatório através de cintilografia pulmonar.

Objetivo: Avaliar a deposição pulmonar da TOBI® antes e após fisioterapia e salbutamol inalatório e correlacionar com escore de Schwachman e genótipo da FC.

Métodos: Foi realizado um estudo clínico, prospectivo em pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa* de junho a novembro de 2005. O estudo foi dividido em 2 fases: fase I - os pacientes foram submetidos a cintilografia pulmonar com câmara de cintilação equipada com um colimador LEAP que avaliou a penetração da droga após inalação com TOBI® marcada com tecnécio - ^{99m}Tc e perfusão pulmonar com macroagregados de albumina- ^{99m}Tc ; fase II - após 1 mês foi realizado fisioterapia respiratória com flutter® e salbutamol spray (200mcg) com espaçador até 6 anos e bocal após esta idade e em seguida foi repetido a cintilografia pulmonar com inalação e perfusão da mesma forma da fase I. O rendimento de marcação da tobramicina- ^{99m}Tc foi de 87%. Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de 6 anos de idade com diagnóstico de FC confirmado por história clínica, 2 testes de suor alterados e/ou identificação de 2 mutações conhecidas; colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa*. Os critérios de exclusão foram: sinais de exacerbação pulmonar durante a pesquisa, mudança terapêutica entre as fases I e II do estudo, VEF1 < 25% do previsto. O escore de Schwachman (ES) foi classificado em

excelente/bom, moderado/regular e grave. A mutação genética foi classificada em homozigoto para delta F 508, heterozigoto para delta F 508 e outras mutações.

Resultados: Foram selecionados 24 pacientes sendo 12 masculinos com idade entre 6 e 27 anos (média 12,85 e DP 6,64). 8 pacientes apresentaram ES excelente/bom e 16 pacientes ES moderado/regular. 7 pacientes eram Delta F 508 homozigotos, 13 eram Delta F 508 heterozigotos e 4 apresentavam outras mutações. A deposição pulmonar da TOBI® foi menor na fase II em todos os pacientes com FC sendo pior nos pacientes com ES moderado/regular em comparação com ES excelente/bom ($p=0.017$) e também nos heterozigotos ($p=0.043$) quando comparados com a fase I.

Conclusão: Fisioterapia com Flutter® e salbutamol inalatório, imediatamente antes da inalação com TOBI® diminuíram a deposição pulmonar da TOBI® em pacientes com FC com maior intensidade nos heterozigotos e nas formas clínicas mais graves da FC.

ABSTRACT

Background: Few studies about bronchopulmonary deposition of radio-aerosol were found in literature. One study concluded that 7% of inhaled tobramycin reached the lungs and only 16% of this amount reached the periphery. The other said that 10% were deposited in the lung and 90% impacted on the oropharynx and swallowed, or exhaled into surrounding atmosphere. Consequently, it has also been suggested that antibiotics aerosolization should be preceded by physiotherapy, bronchodilators, mucolytic agents, or recombinant human deoxyribonuclease (DNase), for promoting mucus clearance, reducing bronchoconstriction and increase antibiotics pulmonary deposition. This study proposes to evaluate inhaled tobramycin (TOBI®) pulmonary deposition before and after physiotherapy and inhaled salbutamol in cystic fibrosis patients chronically colonized by *Pseudomonas aeruginosa* by pulmonary scintigraphy.

Aim: To evaluate TOBI® pulmonary deposition before and after physiotherapy and inhaled salbutamol and to establish correlation with Shwachman Score and CF genotype.

Methods: A clinical, prospective study was done with CF patients colonized by *P. aeruginosa* from July to November 2005. The study was divided in two phases: phase I – the patients were submitted to radiolabelling technetium-^{99m}Tc TOBI® nebulization during 10 minutes and then, pulmonary scintigraphy and pulmonary perfusion with albumin^{99m}Tc were performed in a equipped camera with a LEAP collimator. Phase II: after 1 month, physiotherapy with Flutter® and inhaled salbutamol spray (200mcg) with spacer device until 6 years and mouthpiece after this age were done and repeated the pulmonary scintigraphy with inhalation and perfusion in the same way of the phase I. The percentage of tobramycin that became labelled with ^{99m}Tc was 87%. Inclusion criteria were: patients older than 6 years old with CF diagnosis confirmed by clinical history, 2 elevated sweat chlorides and/or 2 known mutations, chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa* with at least 3 positive cultures for 6 months. Exclusion criteria were: signs of acute exacerbation during the study, needed for therapeutic change between phase I and II of the search, FEV1 < 25% predicted. Schwachman Score was classified in excellent/good, moderate/regular and severe. CF genotype was classified in delta F 508 homozygous, delta F 508 heterozygous and other mutations.

Results: 24 patients were selected being 12 males with mean age 12.85 (SD 6.64) ranged from 6-27 years. SS was excellent/good in 8 patients and moderate/regular in 16 patients. 7 patients were Delta F 508 homozygous, 13 patients were Delta F 508 heterozygous and 4 patients had other mutations. TOBI® pulmonary deposition was lower in phase II in all pulmonary segments in CF patients and it was worst with moderate/regular SS ($p=0.017$) and with heterozygous ($p=0.043$).

Conclusion: Physiotherapy with Flutter® and inhaled salbutamol, immediately before TOBI® inhalation make the TOBI® pulmonary deposition less efficient in CF patients and have correlation with the CF severity and heterozygosis.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Considerações gerais

A Fibrose cística é uma doença multissistêmica hereditária que acomete a função das glândulas exócrinas. A doença afeta múltiplos órgãos e sistemas, incluindo o respiratório com doença obstrutiva progressiva e infecções crônicas, gastrointestinal com manifestações clínicas de mal-absorção e reprodutor com esterilidade.

Porém, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas na mesma intensidade abrangendo um grande espectro de sinais e sintomas clínicos que podem retardar o reconhecimento da doença para um diagnóstico precoce e início do tratamento.

Apesar de não existir, até o momento, cura para essa doença, conhecimentos novos sobre a etiologia e a fisiopatologia adquiridos nas últimas duas décadas propiciaram nova abordagem para o tratamento e constituíram-se na chave para o aumento da sobrevida e certamente serão de grande importância no caminho da cura da fibrose cística.

Atualmente com diagnóstico precoce, o manejo multiprofissional em centros especializados e o acesso a uma terapêutica adequada, cerca de metade dos pacientes sobrevivem a terceira década de vida com perspectivas promissoras para o futuro através das pesquisas realizadas nesta área (Ribeiro et al., 2002).

Desde 1970, o estudo da fibrose cística foi restrito a universidades e centros de pesquisa. Em Campinas, no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas (HC) UNICAMP contamos com uma equipe multiprofissional incluindo pediatras, pneumologistas e gastroenterologistas infantis, nutrólogo e nutricionistas, geneticistas, fisioterapeutas, psicóloga, assistente social, além de representantes da associação de pais.

Nos últimos 30 anos nenhuma outra doença mobilizou os familiares de forma tão organizada, a ponto de constituírem numerosas associações de pais, em toda Europa, Américas e inclusive no Brasil, desempenhando importante papel na melhoria do tratamento dos pacientes (Doull, 2001).

Em 1964, foi criada a International Cystic Fibrosis Association (ICFA). Em 1979 foi criada a Associação Brasileira de Apoio a Mucoviscidose (ABRAM) e Associações estaduais de pais. Em 1980 é criada a Associação Campineira de Assistência a

Mucoviscidose (Fibrocis). Desde então, estas entidades vem desempenhando papel importante na promoção de eventos, evolução e divulgação dos conhecimentos sobre a fibrose cística (Ribeiro et al, 2006).

1.2- Incidência

A incidência da fibrose cística é variável de acordo com as etnias. Estima-se uma frequência de 1:2.000 a 1:2.500 na população caucasiana da Europa, Estados Unidos da América e Canadá. Entre os negros americanos é de 1:15.000 e na Finlândia em torno de 1:40.000 (Temkate, 1977; Brunechy, 1972; Dodge et al., 1993; Nevanlinna, 1972; Nielsen, 1972).

No Brasil, a incidência é variável conforme a região geográfica e o grau de miscigenação das populações. Valores entre 1:2.000 nos estados do sul até 1:10.000 no estado de São Paulo tem sido documentados (Raskin et al., 1993).

1.3- Genética

É a desordem autossômica recessiva letal mais comum em indivíduos de etnia branca. Mais de 1000 mutações já foram encontradas em um único locus (q31) no braço longo do cromossomo 7 (The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium).

O gene da fibrose cística codifica uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), também conhecida como canal de cloro. A mutação mais comum resulta na deleção de um resíduo da fenilalanina no aminoácido 508 ($\Delta F508$) da proteína CFTR, o que impedirá seu funcionamento adequado. No norte da Europa, aproximadamente 70% dos cromossomos da fibrose cística tem a mutação $\Delta F508$, cuja incidência diminui para o centro e sul. Na Turquia, apenas 37% dos pacientes afetados apresentam esta mesma alteração gênica (Morral et al., 1994). No Brasil, Martins et al.(1993) encontraram 33% em São Paulo e Raskin et al. (1993) encontraram 49% no Rio Grande do Sul , 27% em Santa Catarina e 52% em São Paulo.

A mutação da CFTR pode ser classificada em 6 grupos segundo Vankeerberghen et al. (2002) (Figura 1):

I – CFTR não é sintetizada devido a sinais prematuros de terminação da transcrição (mutação G542X);

II – defeito no processamento e transporte da CFTR para membrana apical (mutação $\Delta F508$);

III – bloqueio na regulação da função dos canais de cloro devido a mutações da fosforilação da CFTR (mutação G551D);

IV – alteração na condutância devido a mutações de sentido errôneo nos domínios da CFTR (mutação R117H);

V – redução da síntese da CFTR (mutação A455E);

VI – defeito na regulação de outros canais.

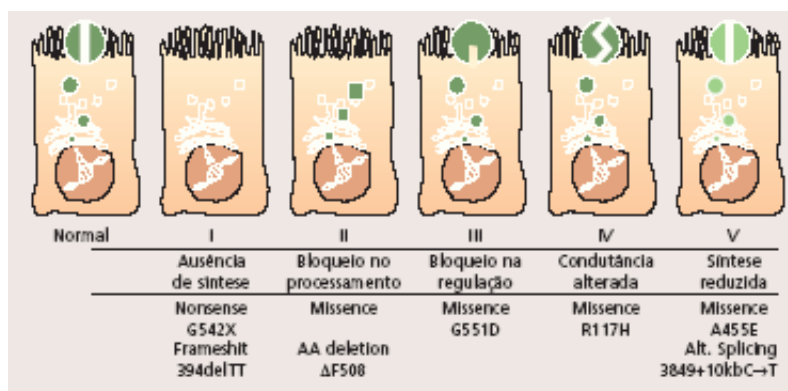


Figura 1- Apresentação das mutações envolvendo o canal de cloro (CFTR) na superfície das células epiteliais das vias aéreas

A identificação do gene da FC foi a mais notável descoberta para o entendimento da fisiopatologia celular e molecular da FC (Riordan et al., 1989).

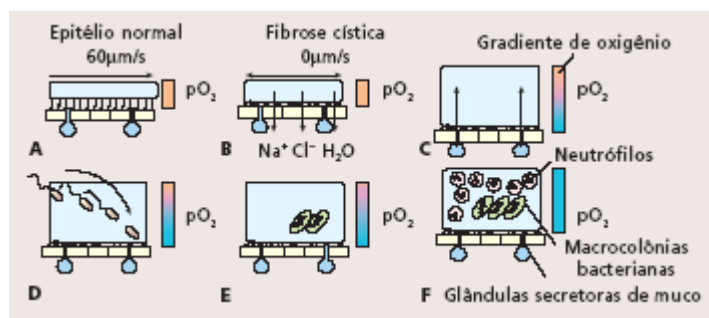
1.4- Fisiopatologia

A função da CFTR é regulação dos canais de cloro na membrana apical das células epiteliais. No epitélio normal das vias aéreas, o líquido periciliar (líquido de superfície das vias aéreas) ou camada sol é de baixa viscosidade, pois a membrana apical das células possui canais unidirecionais que permitem apenas a saída de ânion cloreto, e esta movimentação de cloreto da célula para o líquido periciliar promove um desequilíbrio elétrico no sistema e desencadeia a movimentação de sódio do líquido extracelular para o fluido periciliar. O resultado final deste deslocamento iônico é a secreção de cloreto de sódio, que arrasta água, por ação osmótica. Desta forma, as células epiteliais conseguem aumentar a quantidade de água do fluido periciliar (Rowe et al., 2005).

O controle da altura da camada sol é fundamental para o funcionamento adequado do transporte mucociliar. Apenas as pontas dos cílios tocam a camada gel e esta é a disposição adequada do funcionamento do sistema. Uma quantidade excessiva de água na camada sol desacoplaria a ponta dos cílios da camada gelatinosa; por outro lado, uma camada sol com sua altura diminuída pela desidratação permitiria o deslizamento da camada gel entre os cílios, fato que prejudicaria muito o batimento ciliar.

É o que ocorre com os pacientes com fibrose cística que apresentam uma alteração da regulação dos canais de cloro (CFTR), de acordo com o grupo de mutação, tornando-os incapazes de secretar íons cloreto em resposta a sinais mediados pelo AMPc e assim, quantidades excessivas de sódio e água são reabsorvidos pelas membranas. As secreções na luz das células permanecem, portanto desidratadas, viscosas e aderentes a superfície epitelial que acarretam em prejuízo do transporte mucociliar e aumento do consumo de oxigênio na camada sol, conforme Figura 2 (Boucher et al., 1988; Fish e Molitoris, 1994; Matsui, 1998; Rowe et al., 2005).

A secreção persistente deste muco viscoso associada a um *clearance* mucociliar prejudicado com aumento do consumo de O₂ geram um gradiente hipóxico que favorece a aderência de bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* com formação de macrocolônias e alginato (Worlitzsch et al., 2002).



(A) Epitélio com *clearance* normal. Batimento ciliar e muco logo acima dos cílios.

(B) Epitélio de paciente com fibrose cística. 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 *Pseudomonas aeruginosa*. (E) As bactérias formam macrocolônias. (F) Aparecimento de neutrófilos em grande quantidade. CFTR = proteína transmembrana reguladora de transporte iônico (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); pO₂ = gradiente de oxigênio.

Figura 2- Alterações fisiopatológicas que ocorrem nas vias aéreas dos pacientes com fibrose cística

Regnis et al. em 1994, avaliaram o *clearance* mucociliar de 30 pacientes com FC comparados com 12 pacientes normais através de cintilografia pulmonar com tecnécio marcado com colóide sulfúrico, em um estudo realizado na Austrália. Foi constatado que o *clearance* mucociliar está significativamente reduzido em pacientes com FC e tem relação com a prova de função pulmonar e escore clínico. Quanto pior a injúria pulmonar, mais prejudicado encontra-se o *clearance* mucociliar.

Embora se conheça a alteração genética básica da fibrose cística, ainda não se sabe a real razão da doença das vias aéreas. Existem cinco hipóteses para explicar o fato de que o defeito, a deficiência ou ausência do canal de cloro (CFTR) causem o aparecimento da doença pulmonar (Ratjen e Döring, 2003):

- 1- Esta hipótese baseia-se no fato de que a falta ou defeito da CFTR causaria desidratação do muco e diminuição da atividade mucociliar favorecendo a infecção. Contra essa teoria existe o fato observado na discinesia ciliar que apresenta alteração mucociliar muito mais grave que na fibrose cística, mas a infecção por *P. aeruginosa* é muito menos freqüente e só ocorre tardiamente.
- 2- A segunda sugere que a falta ou defeito da CFTR resulta em elevada concentração de sais nas vias aéreas inibindo a ação de defensinas (incluindo peptídeos antibacterianos e as defensinas humanas beta 1 e 2) que destroem as pseudomonas. Segundo Rose (2002), este é o mecanismo justificado para não se usar, por longos períodos, soluções hipertônicas pela via inalatória na fibrose cística.
- 3- Acredita-se que a CFTR atuaria como receptor para *Pseudomonas aeruginosa*, que em condições normais, a célula a utiliza para fagocitar e internalizar a bactéria. Depois a célula sofre apoptose e é eliminada pelo *clearance* mucociliar. Porém, em pacientes com fibrose cística com alteração da CFTR, a bactéria torna-se livre para multiplicar-se no lúmen da via aérea.
- 4- Outra suposição diz exatamente o contrário: as células epiteliais dos fibrocísticos expressariam asialoglicolipídeos que seriam receptores para *S. aureus* e *P. aeruginosa*, permitindo a colonização e infecção nas vias aéreas.
- 5- A hipótese das alterações fisiopatológicas está descrita acima e esquematizada na Figura 2.

As bactérias mais freqüentemente isoladas das vias aéreas dos fibrocísticos são: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, *Stenotrophomonas maltophilia* e por último, como indicador de gravidade, *Burkholderia cepacia* (Cystic Fibrosis Foundation, 1997).

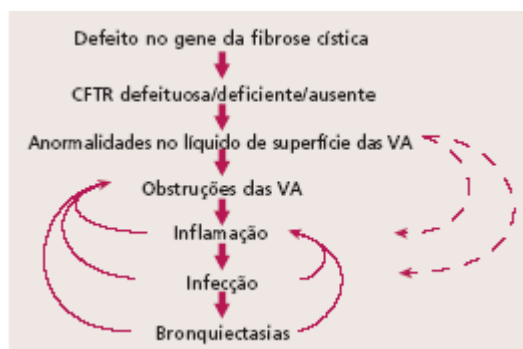
1.5- Patogênese da doença pulmonar

A primeira lesão patológica no pulmão é a da bronquiolite, isto é, obstrução por tampões de muco e resposta inflamatória nas paredes das pequenas vias aéreas. Com o tempo, o acúmulo de muco e a inflamação estendem-se para as vias aéreas maiores, denominada bronquite. A hiperplasia das células caliciformes e a hipertrofia das glândulas submucoas tornam-se expressões histopatológicas proeminentes de um estado hipersecretor, que é mais provavelmente, uma resposta à inflamação e às infecções crônicas das vias aéreas. Com a evolução da doença surgem evidências de destruição das vias aéreas, como obliteração bronquiolar, bronchiolectasias e bronquiectasias (Koch e Hoiby, 1993).

Os métodos e as técnicas desenvolvidos para coleta de lavado broncoalveolar nas últimas décadas, têm permitido o entendimento do processo inflamatório e infeccioso nas vias aéreas dos pacientes com fibrose cística. A inflamação das vias aéreas está presente nos primeiros meses de vida, é persistente, não está reservada à doença grave ou às exacerbações. Há evidências que a inflamação precede a infecção mesmo em condições clínicas estáveis (Konstan MW, et al., 1994).

Sabe-se que, substâncias quimioatraentes oriundas do hospedeiro como interleucina 8 e de bactérias como produtos bacterianos solúveis nas vias aéreas, provocam migração intensa de neutrófilos aos pulmões. A presença de neutrófilos em número elevado causa liberação de elastase neutrofílica e grande quantidade de DNA no muco assim como aparecimento de substâncias pró-inflamatórias incluindo citocinas, interleucinas 1, 6, 8 e fator de necrose tumoral.

Este quadro demonstra o ciclo de infecção e inflamação característico dos pacientes com FC (Muchlebach et al., 1999) como demonstrado na Figura 3.



VA = vias aéreas

Figura 3- Mecanismo fisiopatológico da doença pulmonar na fibrose cística

A doença pulmonar descrita é a principal causa de morbimortalidade da FC, e a melhora no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes, deve-se principalmente a efetividade dos antibióticos em prevenir e controlar a colonização e infecção pulmonar (Littlewood et al., 1993).

Apesar da expectativa de vida em países industrializados aumentar de 14 anos em 1969 para mais de 30 anos em 2001 com o uso sistemático dos antibióticos (Döring e Hoiby, 2004), 80% deles tornar-se-ão colonizados com *Pseudomonas aeruginosa* e 90% evoluirão para doença pulmonar progressiva crônica fatal por este motivo (Koch e Hoiby, 1993). A idade de início da infecção crônica por *P. aeruginosa* é um preditor da idade de morte (Cystic Fibrosis Foundation, 1997).

Acredita-se que o aumento da prevalência e o aparecimento precoce da *P. aeruginosa* deve-se ao uso contínuo de antibioticoterapia anti- *Staphylococcus aureus*. Vários estudos discutem esta hipótese com achados confirmatórios em diferentes centros de pesquisa – Canadá (Parekh, 1998), Estados Unidos da América (Stutman et al., 2002), Alemanha (Ratjen et al., 2001) e Reino Unido (MacCaffery et al., 1999).

1.6- Antibioticoterapia na FC

Nas décadas de 70 e 80, a ênfase no tratamento constituía em antibioticoterapia intravenosa contra infecção por *P. aeruginosa* com melhora da sobrevida desde então (Littlewood et al., 1993).

A administração intravenosa de antibióticos na FC é limitada por uma série de fatores: muitos penetram pobremente no escarro, apresentam alteração farmacocinética da distribuição incluindo aumento da depuração da droga (Wallace et al., 1993) que geram necessidade de altas doses para produzir concentrações efetivas; acarreta em aumento do risco de toxicidade sistêmica como ototoxicidade, vestibulotoxicidade e nefrotoxicidade; requer hospitalização, que podem interromper a vida social e educacional da criança; aumenta o custo da doença e expõe a possibilidade de infecção nosocomial (Pennington, 1981).

Apesar de levar a melhora clínica e da função pulmonar, a antibioticoterapia intravenosa tem efeito transitório com retorno da densidade bacteriana no escarro a níveis de pré-tratamento dentro de 2 a 6 semanas após o término (McLaughlin et al., 1983). Assim, a administração crônica de antibioticoterapia oral é utilizada por muitos centros na tentativa de suprimir a colonização bacteriana. (Loening-Baucke et al., 1979; Hoiby et al., 1993).

Surgiu desta forma, o interesse na administração de antibióticos por via inalatória com a vantagem da deposição da droga no sítio da infecção permitindo altas concentrações para inibir o crescimento bacteriano; possibilita baixas doses de medicação reduzindo o risco de toxicidade sistêmica e de eventos adversos; diminui a frequência de exacerbações agudas e assim de necessidade de hospitalizações para terapia intravenosa (Toso et al., 1996).

1.6.1- Antibióticos inalatórios (AI)

A primeira reportagem sobre antibioticoterapia inalatória na FC foi em 1940 quando Di Sant'Agnese e Anderson descreveram os benefícios com a penicilina inalatória.

Na década de 70, descrições esporádicas de antibioticoterapia inalatória continuaram aparecendo como experiências clínicas em pacientes que receberam medicação inalatória em associação a terapia intravenosa para tratamento de exacerbação aguda (Boxerbaum et al., 1971; Huang et al., 1971).

O primeiro trabalho placebo controlado, duplo cego e randomizado foi descrito em 1981 por Hodson et al. Foi realizado com 20 pacientes com FC com idade de 15 a 42 anos, colonizados cronicamente por *P. aeruginosa* com deterioração da função pulmonar e necessidade de hospitalizações freqüentes. Foram randomizados para receberem 6 meses de placebo e 6 meses de terapia inalatória com carbenicilina 1g mais gentamicina 80mg. Os resultados demonstraram que o VEF1, pico de fluxo expiratório forçado e capacidade vital forçada foram significativamente maiores durante o período de terapia ativa e a freqüência das hospitalizações diminuíram de 7 durante o período do placebo para 3 durante o uso das medicações.

Grupos de investigadores apresentaram suas experiências com antibioticoterapia inalatória nesta mesma década de 80.

Wall et al. em 1983 reportaram um estudo aberto, não controlado com uso de ticarciclina e tobramicina inalatória em 9 pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa*. Eles compararam a freqüência de hospitalizações antes e durante o uso da terapia inalatória no mesmo período. Revelaram uma redução significativa de 31 admissões hospitalares em 89 meses antes do tratamento para 5 admissões durante o tratamento no mesmo período de tempo. Não houve melhora significativa da função pulmonar e não houve desenvolvimento de resistência bacteriana comprovada.

Wittenberg em 1987 também descreveu sua experiência com uso prolongado de carbenicilina e gentamicina ou netilmicina nebulizadas em 5 pacientes com FC. A sensibilidade com aminoglicosídeos e carbenicilina contra *P. aeruginosa* foi mantida além de um período de 3 anos. Concluiu ainda diminuição de hospitalizações para antibioticoterapia parenteral, embora números específicos não foram mencionados.

Kun et al. (1984) conduziram um estudo cruzado, placebo-controlado para avaliar o uso regular de gentamicina inalatória em um período acima de 2 anos em 29 pacientes com FC. Destes, apenas 8 eram colonizados por *P. aeruginosa*. Onze pacientes

apresentavam doença pulmonar leve, 12 tinham doença pulmonar moderada e 10 com doença pulmonar grave de acordo com o sistema de classificação clínica. Os pacientes foram randomizados para receberem um ano de terapia inalatória com 20mg de gentamicina e um ano de terapia com placebo inalatório. A única diferença importante foi a significativa redução no declínio do VEF1 e do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% (FEF_{25-75%}) da CVF com a terapia inalatória em comparação com placebo. No entanto, o efeito foi mais evidente nos 8 pacientes que eram colonizados por *P. aeruginosa* antes do início da pesquisa. Não houve diferença significativa no uso de antibioticoterapia sistêmica, dias de hospitalização, resistência bacteriana ou sintomas clínicos entre os dois grupos.

Outro estudo cruzado, controlado com placebo, duplo-cego foram descritos por Carswell et al. em 1987. O objetivo do estudo foi demonstrar que o uso contínuo de antibióticos estava associado com melhora significativa da função pulmonar. Foi realizado com 6 pacientes colonizados cronicamente por *P. aeruginosa* e todos haviam recebido floxacilina regularmente antes do início da pesquisa. O estudo foi cruzado comparando 40mg de aminoglicosídeo aerolizado mais 25 mg/kg de floxacilina oral versus duplo placebo com um mês de duração cada tratamento. A única diferença estatisticamente significativa foi aumento do VEF1 no final do tratamento ativo. Não houve diferença significativa na cultura após o uso do antibiótico inalatório, porém 4 pacientes apresentaram *P. aeruginosa* resistente a tobramicina. A confiabilidade dos resultados, no entanto é questionável devido ao uso de antibiótico oral antes do início da pesquisa e pelo curto período do tratamento (Toso et al., 1996).

McLusky et al. (1989) investigaram a segurança e eficácia da tobramicina inalatória em 27 pacientes com FC colonizados cronicamente por *P. aeruginosa*. Todos haviam recebido antibióticos anti-estafilococos por longo período de tempo (cloxacilina ou cefalexina) antes do início do estudo. O grupo controle apresentava uma média de VEF1 de 78% do predito e o grupo de tratamento uma média de 70% do predito. Os pacientes foram randomizados para receberem 2ml de solução salina ou 80mg de tobramicina inalatória com duração média do estudo de 32 meses. O grupo controle mostrou declínio significativo da função pulmonar, enquanto o grupo tobramicina não apresentou mudança significativa, sugerindo que não houve deterioração da função pulmonar. Não houve diferença

significativa entre os grupos em relação a frequência e duração das hospitalizações causadas por exacerbação aguda, não houve diferença na colonização por *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* e não houve evidência de ototoxicidade ou nefrotoxicidade nos pacientes.

Smith et al. (1989) publicaram os resultados de um estudo aberto com o objetivo de demonstrar a segurança e eficácia do uso de altas doses de tobramicina nebulizada durante 3 meses. Foram incluídos 22 pacientes com FC para receberem 600mg de tobramicina inalatória. Teste de função pulmonar, peso, estatura, temperatura corpórea, função dos pares cranianos, creatinina e uréia séricas, *clearance* de nitrogênio, concentração de microglobulina beta 2 urinária foram avaliados antes do início do estudo, quatro vezes durante o estudo e 6 semanas após o tratamento. Após 3 meses de terapia não foi detectado evidência laboratorial de nefrotoxicidade, alteração audiométrica ou evidência de ototoxicidade. Prova de função pulmonar demonstrou melhora após 2 semanas de tratamento (aumento médio no VEF1 de 17%), mas retornou ao basal na semana 12 do estudo. A densidade da *P.aeruginosa* diminuiu de 10^7 para $10^{4,3}$ ufc/g (unidades formadoras de colônias por grama) após 2 semanas de tratamento e persistiu durante a pesquisa. Resistência da *P. aeruginosa* pela tobramicina foi isolada de 73% dos pacientes, porém não foi identificado resistência após 1 ano de seguimento.

Ramsey et al. em 1993 realizaram um estudo multicêntrico, placebo-controlado usando altas doses de tobramicina inalatória. O estudo foi idealizado para determinar a segurança e eficácia da tobramicina na dose de 600mg para tratamento de infecção endobrônquica causada por *P. aeruginosa* em pacientes com FC. Foram incluídos 71 pacientes colonizados cronicamente por esta bactéria e randomizados para receberem um dos dois regimes de tratamento. O grupo I recebeu 600mg de tobramicina nebulizada por 28 dias seguidos por placebo nos próximos dois períodos de 28 dias. O grupo II recebeu placebo por 28 dias seguidos por tobramicina nebulizada nos dois próximos períodos de 28 dias. Um mg/ml de hidrócloro de quinino foi acrescentado em cloreto de sódio 0,9% para as soluções de tobramicina e placebo para disfarçar o gosto da tobramicina e medir adesão. No final do primeiro período do estudo (dia 28), a média de alteração da CVF do basal (2,1% versus 4,1%, respectivamente; $p<0,001$), VEF1 (3,7% versus 6,0%, respectivamente; $p<0,001$), e FEF_{25-75%} (6,6% versus 7,0%, respectivamente; $p<0,001$) foi

significativamente maior no grupo tobramicina do que no grupo placebo. Uma redução significativa no represamento de ar também foi observada através do índice volume residual/ capacidade total pulmonar (VR/CTP). Após análise do terceiro período, notou-se que estes efeitos foram mais significativos no primeiro período do estudo. O período da tobramicina resultou em aumento estatisticamente significativo no VEF1 e FEF_{25-75%} quando comparado com placebo, mas a magnitude do efeito foi aproximadamente metade do observado no primeiro período de 28 dias. O aumento da CVF não foi significativamente maior com tobramicina do que com placebo. Os investigadores relataram que a função pulmonar basal não influenciou o efeito do tratamento da tobramicina. A diminuição da densidade da *P. aeruginosa* foi observada durante todo o período de administração da tobramicina. A emergência de *P. aeruginosa* resistente a tobramicina foi similar em todos os períodos. Não houve diferença entre os períodos para emergência de outras espécies de *Pseudomonas* como *P. maltophilia* (10% dos pacientes) ou *B. cepacia* (4% dos pacientes). Não foi detectado ototoxicidade ou nefrotoxicidade.

O mesmo autor Ramsey et al. publicaram em 1999 um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado sobre a administração intermitente de tobramicina inalatória em 520 pacientes com FC infectados por *P. aeruginosa*. Foram randomizados para receberem 300mg de tobramicina inalatória ou placebo 2x por dia por 4 semanas, seguidos de 4 semanas sem medicação e repetidos por 3 vezes (ciclos) totalizando 24 semanas. A cada término dos ciclos foram realizadas prova de função pulmonar, pesquisados a densidade da *P. aeruginosa* no escarro e a frequência de hospitalizações. Os pacientes tratados com tobramicina inalatória apresentaram aumento do VEF1 de 10% na semana 20 em comparação com a semana 0, enquanto que os pacientes que receberam placebo tiveram um declínio de 2% no VEF1 ($p < 0,001$). No grupo tobramicina, a densidade da *P. aeruginosa* diminuiu de $0,8 \log_{10}$ ufc/g de catarro expectorado da semana 0 a semana 20, sendo que no grupo placebo houve um aumento de $0,3 \log_{10}$ ufc/g de catarro expectorado. Os pacientes do grupo tobramicina foram 26% menos hospitalizados do que o grupo placebo. Não houve associação da tobramicina inalatória com efeitos ototóxicos ou nefrotóxicos ou acúmulo sérico da droga.

Recentemente foi realizada uma revisão sistemática pela Cochrane Database (Ryan et al., 2003) para avaliar se os antibióticos inalatórios contra *P. aeruginosa* reduzem a frequência de exacerbações pulmonares, melhoram a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes com FC. Foram selecionadas as pesquisas que utilizaram 4 ou mais semanas de tratamento em estudos randomizados, quase randomizados, com placebo ou comparados com outros antibióticos. Foram identificados 11 estudos com 873 participantes. A função pulmonar medida por VEF 1 foi melhor nos pacientes do grupo tratado do que do controle. Tinnitus e alteração da voz foram mais frequentes com a tobramicina do que com placebo. Os autores concluíram que os antibióticos inalatórios contra *P. aeruginosa* melhoram a função pulmonar dos pacientes com FC. Porém, mais evidências com estudos em longo prazo são necessários para determinar os benefícios dessas drogas e avaliar a possibilidade de resistência bacteriana contra esses antibióticos.

Outra revisão sistemática pela Cochrane (Wood e Smith, 2006) foi realizada para determinar se a antibioticoterapia contra infecção precoce por *P. aeruginosa* erradica esse microorganismo e melhora a avaliação clínica de crianças e adultos com FC. Foram incluídos os estudos randomizados e controlados em que a *P. aeruginosa* tivesse sido isolada recentemente de secreções respiratórias. Foram comparadas as terapias orais, inalatória e intravenosas com placebos ou combinações entre eles. Três estudos foram identificados com 69 participantes. O tratamento da infecção precoce da *P. aeruginosa* com tobramicina inalatória resultou em erradicação da bactéria e o efeito deve persistir por mais de 12 meses, no entanto, há necessidade de avaliação mais acurada destes resultados. Os autores concluem que há alguma evidência que o tratamento precoce da *P. aeruginosa* resulta em erradicação em curto prazo, mas é incerto afirmar se há benefícios clínicos para os pacientes com FC.

Apesar da diferença metodológica entre os estudos publicados, informações úteis foram obtidas sobre o uso de antibióticos inalatórios como terapia de supressão contra *P. aeruginosa*. As pesquisas demonstraram melhora da função pulmonar (Ramsey et al., 1999; Ramsey et al., 1993; Smith et al., 1989; Stead et al., 1987; Hodson et al., 1981; Kun et al., 1984), diminuição da deterioração da função pulmonar (Ramsey et al., 1999; MacLusky et al., 1989; Steinkamp et al., 1989) e redução do número de

hospitalizações (Stead et al., 1987; Steinkamp et al., 1989; Hodson et al., 1981; Kun et al., 1984), sem descrição de efeitos adversos dos aminoglicosídeos.

Os aminoglicosídeos foram os mais utilizados nos estudos porque são ideais para aerolização, apresentam efeito prolongado, menor toxicidade sistêmica, gosto agradável e pouca resistência bacteriana quando usados de forma intermitente (Smith, 2002). Os mais estudados foram: amicacina, gentamicina e tobramicina.

A tobramicina inalatória foi recentemente aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) na formulação de 300mg com a denominação de TOBI®. É um aminoglicosídeo que atua na disruptura da síntese protéica alterando a permeabilidade da membrana celular e eventualmente morte celular. A tobramicina tem atividade contra microorganismos gram negativos incluindo *P. aeruginosa*. Quando a dose de 300mg é administrada diretamente nos pulmões, a concentração obtida é dez vezes maior que a concentração inibitória mínima para a maioria dos gram negativos (Bonsignore et al., 1998).

Discute-se, no entanto, a variabilidade da deposição pulmonar desses antibióticos inalatórios devido a uma somatória de fatores. A grave obstrução do fluxo aéreo por “*pluggs*” de muco entre os pulmões dos pacientes com FC somada a densidade do muco que é mais viscoso funcionam como barreira a passagem dos aerossóis (MacLusky et al., 1989). A deficiência do clearance mucociliar que se torna lento ou até, nos casos mais graves, ausente dificulta a eliminação do muco, acarretando em impactação mucóide nos brônquios e portanto, também interrompe a passagem dos aerossóis (Weiss et al., 1984).

Laube et al. em 1989 demonstraram a distribuição broncopulmonar não uniforme dos radioaerossóis em cinco pacientes com FC quando comparados com nove pessoas normais através de cintilografia pulmonar após inalação de solução salina marcada com tecnécio. Estes investigadores notaram um acúmulo de radioaerossóis em regiões centrais dos pulmões e traquéia, que não foram vistos em pacientes saudáveis caracterizando a distribuição não uniforme dos antibióticos inalatórios.

A efetividade do antibiótico inalado depende ainda do tamanho das partículas produzidas pelo inalador, pois o tamanho das partículas é fator determinante para deposição da droga (Newman, 1985).

A deposição das partículas no trato respiratório geralmente ocorre por impactação ou sedimentação gravitacional. Impactação pela inércia ocorre em grandes vias aéreas quando o fluxo aéreo é turbulento, rápido ou muda de direção, resulta em deposição na orofaringe, traquéia e paredes das vias aéreas em locais de bifurcação. A sedimentação gravitacional ocorre em deposição nas pequenas vias aéreas de condução e alvéolos onde o fluxo aéreo é reduzido, dando tempo para que as pequenas partículas de aerossóis sofram influência da gravidade (Touw et al., 1995).

A maioria das partículas de tamanho entre 5 a 10 μ é depositada em grandes vias aéreas de condução. Já as partículas de 1 a 5 μ são depositadas primariamente nas pequenas vias aéreas. Há um aumento significativo de deposição na orofaringe com aumento do tamanho das partículas. Por exemplo, a probabilidade de deposição na orofaringe é aproximadamente de 50% para partículas de 8 μ enquanto a probabilidade aumenta para 100% para partículas de 16 μ (Gerrity et al., 1979).

Poucos estudos quantificaram a deposição broncopulmonar de radioaerossóis. Mukhopadhyay et al. em 1994 estudaram a deposição pulmonar da tobramicina inalatória marcada com tecnécio através de cintilografia pulmonar e concluíram que 7% da tobramicina inalada atingiram os pulmões e apenas 16% desta tobramicina pulmonar foram depositadas periféricamente. Touw et al. descreveram em 1995 que 10% dos antibióticos inalatórios são depositados nos pulmões e 90% impactados na orofaringe, deglutidos ou exalados para atmosfera, mesmo utilizando o inalador mais eficiente.

Acrescenta-se ainda, o broncoespasmo induzido pelo antibiótico inalatório comprovado em estudo realizado por Dodd et al. em 1997. Foi realizado espirometria e medida a tensão torácica usando uma escala visual nos momentos 0, 15, 30, 60 e 90min após uso de colistin inalatório em 3 tipos de soluções (isotônica, hipertônica e hipotônica) e observou-se queda do VEF 1 após uso dos três tipos de soluções com diferença apenas no tempo máximo de queda do VEF1. Portanto as três soluções causaram sintomas iguais de

tensão torácica e redução na função pulmonar. Na conclusão, o autor orienta a realização de broncodilatadores inalatórios antes da administração dos antibióticos nebulizados.

Tem sido sugerido, então, por vários autores e consensos que os antibióticos inalatórios sejam precedidos de fisioterapia respiratória, broncodilatadores, agentes mucolíticos ou desoxirribonuclease recombinante humana (DNase), na tentativa de desobstrução da árvore brônquica, diminuição do broncoespasmo induzido e maior penetração pulmonar do antibiótico (Döring et al., 2000; Touw et al., 1995; Cystic Fibrosis Trust, 2000; Littlewood et al., 1993).

No entanto, não encontramos na literatura estudos sobre a comprovação da eficiência destas medidas de desobstrução brônquica na melhora da deposição pulmonar dos antibióticos inalatórios.

Este estudo foi proposto para avaliar a deposição pulmonar da tobramicina inalatória em pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa* comparando a penetração antes e após o uso de medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória e broncodilatador inalatório através de cintilografia pulmonar e relacionar com escore de gravidade e mutação do gene da fibrose cística.

2- JUSTIFICATIVA

A terapia padrão para endobronquites por *P. aeruginosa* em pacientes com FC envolve a utilização de dois antibióticos anti- pseudomonas por via parenteral, incluindo um deles da classe dos aminoglicosídeos. No entanto os aminoglicosídeos são altamente polarizados e penetram em baixa concentração no interior dos brônquios, atingindo no escarro apenas 12 a 20% da concentração sérica.

Para que seja atingida concentração necessária no sítio da infecção é indicada a utilização de antibioticoterapia em dose dobrada com aumento dos níveis séricos associado a aumento de efeitos colaterais como nefrotoxicidade, vestibulotoxicidade e ototoxicidade.

A administração de aminoglicosídeos tópicos diretamente no sítio da infecção por meio da inalação, oferece portanto, uma alternativa atraente.

Comprovou-se através de estudos que a tobramicina 300mg quando inalada diminui o número de colônias de *P. aeruginosa* tornando-a virtualmente indetectável no escarro, considerado como erradicação temporal desta bactéria. Isto leva a melhora da função pulmonar e diminui o número de episódios de exacerbação pulmonar.

Porém, a deposição dos aerossóis em vias aéreas é irregular e pode diferir entre os pacientes devido à gravidade da doença pulmonar. A proposta deste estudo foi avaliar a deposição pulmonar da tobramicina inalatória após uso de medidas de desobstrução brônquica com Flutter® e salbutamol para maximizar a deposição desta droga na árvore brônquica.

Os antibióticos inalatórios apresentam menor absorção sistêmica com melhor eficiência e menor risco de efeitos colaterais que quando administrados por outras vias, conforme descrições na literatura. Desta maneira, os AIs propiciam redução do número de colônias de *P. aeruginosa*, diminuição das exacerbações pulmonares, das hospitalizações e melhora da função pulmonar.

Os AIs diminuem portanto, o custo da doença, aumentam a expectativa de vida já que reduzem a população bacteriana pulmonar e declínio da função pulmonar, além de melhorar a qualidade de vida por não quebrar o convívio social, familiar e escolar da criança.

Apesar do entusiasmo pelo uso dos AIs ainda não existem estudos comparando a eficiência da fisioterapia e do uso de broncodilatadores antes da administração destas drogas.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Avaliar a penetração pulmonar da tobramicina inalatória em pacientes com fibrose cística colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa* antes e após a administração de salbutamol e fisioterapia respiratória.

3.2- Objetivos específicos

- Comparar os valores de deposição pulmonar da TOBI[®] antes e após medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória e salbutamol inalado.
- Verificar se a deposição pulmonar da TOBI[®] tem relação com a gravidade da doença avaliada pelo escore de Schwachman, antes e após medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória e salbutamol inalado.
- Verificar se a deposição pulmonar da TOBI[®] tem relação com tipo de mutação da fibrose cística; antes e após medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória e salbutamol inalado.

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 6 anos com diagnóstico de FC confirmados por história clínica sugestiva, dois ou mais testes de suor alterados pelo método de iontoforese por pilocarpina e/ou identificação de duas mutações do gene da CFTR conhecidas, colonizados cronicamente por *P. aeruginosa* comprovados por 3 culturas positivas de escarro ou “swab” de orofaringe em 6 meses em acompanhamento no Ambulatório de Fibrose Cística do HC-FCM-UNICAMP no período de junho a novembro de 2005.

4.2- Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram necessidade de mudança terapêutica durante o estudo, independente da classe da medicação; $VEF_1 < 25\%$ do predito como sinal de gravidade e dificuldade de avaliação técnica pulmonar e sinais de exacerbação pulmonar durante a pesquisa, caracterizados por aparecimento de três ou mais dos 10 sinais e sintomas a seguir (Cystic Fibrosis Foundation, 1997):

- aumento da tosse;
- aumento da produção de catarro;
- febre;
- anorexia e perda de peso;
- absenteísmo na escola ou trabalho;
- diminuição da tolerância aos exercícios;
- diminuição na saturação de O_2 ;
- novos achados a ausculta pulmonar ;
- novos achados em radiografia de tórax e
- modificações de mais de 10% no VEF_1 .

4.3- Desenho do estudo

Realizou-se um estudo clínico, de intervenção, prospectivo e de corte longitudinal no período de junho a novembro de 2005 no Ambulatório de fibrose cística do HC- FCM- UNICAMP.

Inicialmente, foi preenchida uma ficha de dados de identificação de cada paciente, incluindo os critérios diagnósticos (clínico, laboratorial e genético), resultados das últimas 3 culturas de orofaringe ou escarro e da última espirometria (Anexo 1).

O estudo foi dividido em duas fases (Figura 4):

- **Fase I** - Os pacientes foram submetidos a cintilografia pulmonar por inalação com TOBI® marcada com tecnécio - ^{99m}Tc e perfusão pulmonar com macroagregados de albumina- ^{99m}Tc para avaliar a penetração da droga na árvore brônquica.
- **Fase II** - Após 1 mês foi realizado fisioterapia respiratória com Flutter® e salbutamol spray (200mcg) com espaçador até 6 anos e bocal após esta idade e em seguida foi repetido a cintilografia pulmonar com inalação e perfusão da mesma forma da fase I.

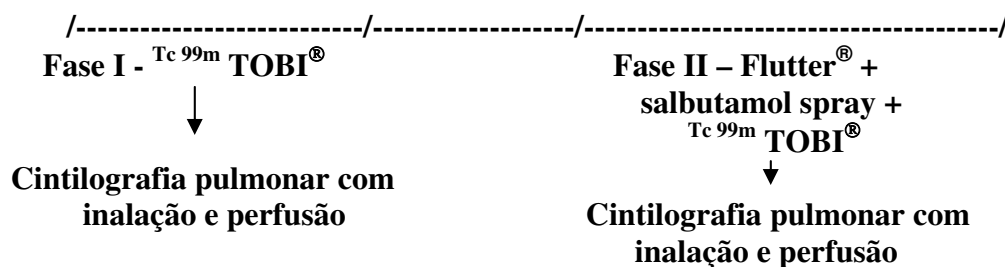


Figura 4- Desenho do estudo esquematizado

4.4- Caracterização e marcação da tobramicina inalatória

Foi utilizada tobramicina como antibiótico inalatório por ser ativa contra microorganismos gram negativos incluindo *P. aeruginosa* e a única liberada pelo FDA para aerolização. Quando administrada diretamente no pulmão apresenta concentração maior que 10 vezes a concentração inibitória mínima.

É uma molécula polar que não atravessa membranas, porém uma vez inalada a droga permanece nas vias aéreas. A quantidade de droga válida nos pulmões varia entre os pacientes, pois depende da gravidade da doença e do tipo de nebulizador utilizado. Concentrações no catarro 10 minutos após inalação com 300mg de tobramicina são amplamente variáveis com concentração média de 1237ug/ml (35 a 7414ug/ml) e após 2 horas, a concentração no catarro declina para 14% da concentração original. A droga é eliminada por expiração, tosse e degradação enzimática. A concentração sérica média após 1 hora da inalação com 300mg de tobramicina é de 0,95ug/ml, o que indica que uma concentração mínima atravessa a corrente sanguínea. Concentração sérica medida após 20 semanas da terapia demonstra um pequeno acúmulo (Bonsignore et al., 1998).

Entre os efeitos colaterais da tobramicina intravenosa têm sido documentados ototoxicidade e nefrotoxicidade. Quando tobramicina é administrada por inalação os riscos desses efeitos colaterais estão reduzidos. Os pacientes podem apresentar tinnitus que está relacionado como primeiro sinal de ototoxicidade, porém é transitório e não resultou em perda auditiva nos pacientes avaliados com audiometrias seriadas. Alteração da voz é o efeito colateral comumente encontrado. Outros como aumento da tosse, faringite, astenia, rinite, dispnéia, febre, cefaléia, dor torácica, hemoptise, anorexia, asma, vômitos, dor abdominal e perda de peso não somam 10% (Bonsignore et al., 1998).

A tobramicina inalatória é comercializada na formulação de TOBI® (Chiron Corporation) em ampolas de 300mg para serem utilizadas a cada 12 horas em pacientes com 6 anos de idade ou mais em ciclos de 28 dias de terapia seguidos de 28 dias de descanso. Deve ser nebulizada no aparelho PARI LC Plus® e compressor De Vilbis PulmAide® por 10 a 15 minutos. É recomendado estocagem em geladeira podendo permanecer em temperatura ambiente por 28 dias.

A marcação da tobramicina inalatória foi realizada seguindo padrões de marcação para outros aminoglicosídeos (Mukhopadhyay et al.,1994): 10ml de cloreto estanoso (SnCl_2) foi dissolvido em 1ml de ácido clorídrico (adicionando 0,5 μL de HCl fumegante a 9,5 mL de água destilada); a 50 μL desta solução foi acrescentado 3 ml (120mg) da tobramicina. Submetido a mistura a um fluxo de N_2 por 10 minutos (a fim de retirar o O_2 livre na solução); medido o pH (que deve permanecer em torno de 6,0) com fita de pH. Corrigido o pH com solução de hidróxido de sódio (NaOH) até atingir pH 8-9; adicionado o pertecnetato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (30 mCi em 0,5mL de salina 0,9%); filtrado a mistura em filtro Millipore[®] (0,22 μm); transferido para o frasco de inalação a quantidade do material marcado necessária para um paciente depois de realizado o controle de qualidade do material marcado. O rendimento de marcação da tobramicina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi de 87%.

4.5- Descrição dos métodos utilizados

4.5.1- INALAÇÃO DA TOBI[®]

A inalação da TOBI[®] marcada com tecnécio foi realizada de acordo com as medidas de segurança para material radioativo. Por este motivo, foi utilizado um circuito fechado descartável UltraVentTM (Mallinckrodt Medical[®]) com 1ml da TOBI[®] marcada com tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) conforme descrição acima citada.

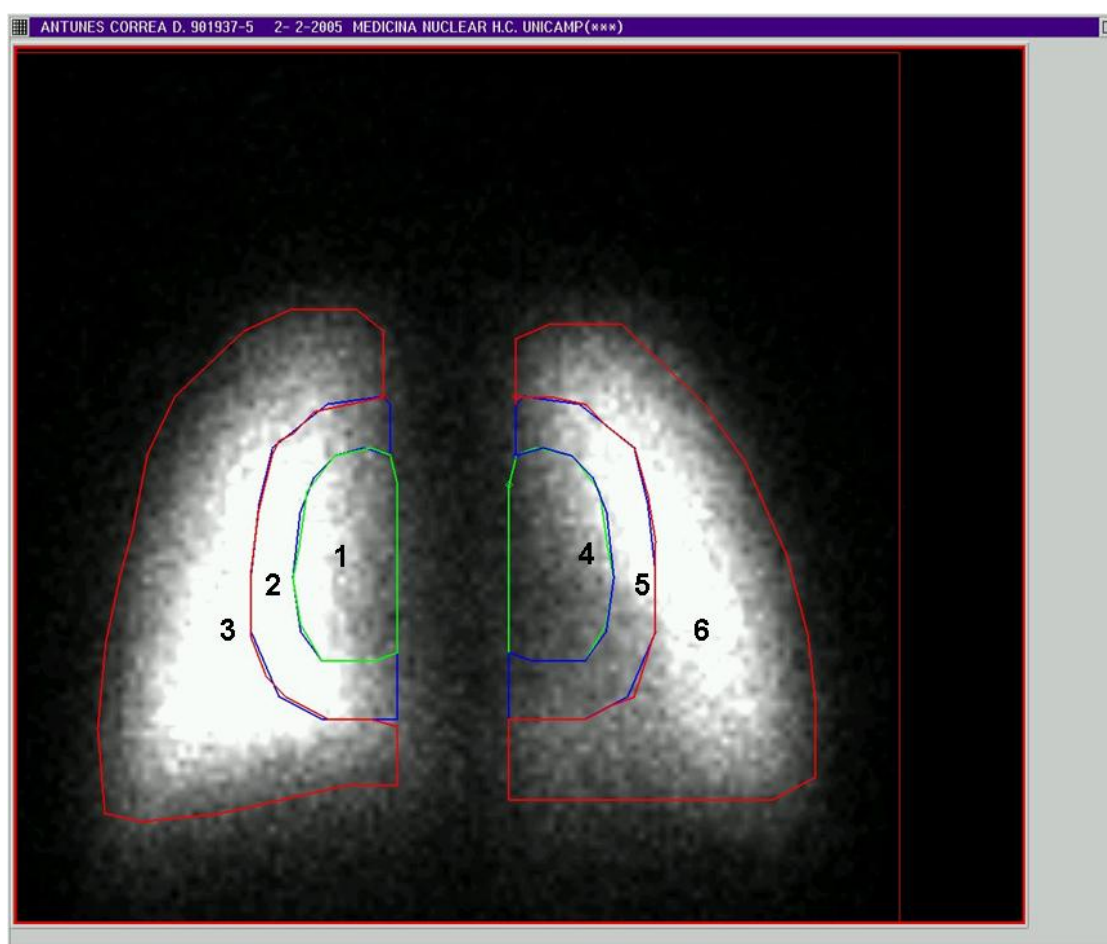
O paciente foi preparado para inalação permanecendo sentado em uma cadeira, coberto o cabelo com touca descartável e o corpo com lençol branco de algodão.

Colocado a peça bucal devidamente dentro da boca do paciente com o nariz preso com clip nasal descartável e solicitado que fossem realizadas respirações profundas e vagarosas pela boca durante 10 minutos. Após este procedimento e antes da retirada dos materiais descartáveis, os pacientes realizavam bochechos com água para eliminar resíduos de material radioativo presentes na boca.

4.5.2- Cintilografia pulmonar com inalação e perfusão

Após a inalação, o paciente era colocado na sala de exames em decúbito dorsal horizontal onde imagens estáticas de cintilografia pulmonar foram obtidas em uma câmara de cintilação equipada com um colimador LEAP (*Low Energy All Purpose*) com 500 Kilocontagens. Em seguida foram obtidas imagens estáticas de perfusão com injeção de macroagregados de albumina também marcados com tecnécio.

As imagens realizadas nas fases I e II foram quantificadas colocando-se regiões de interesses (ROIs) nas porções internas, médias e periféricas de ambos os pulmões (Mukhopadhyay et al., 1994) (Figura 5).



1 – Região interna do pulmão direito; 2- região média do pulmão direito; 3 – região periférica do pulmão direito; 4 – região interna do pulmão esquerdo; 5 – região média do pulmão esquerdo; 6 – região periférica do pulmão esquerdo.

Figura 5- Desenho dos ROIs (*“Regions Of Interest”*) Regiões de interesse na captação pulmonar da tobramicina inalatória

4.5.3- Fisioterapia respiratória

A fisioterapia respiratória foi realizada em todos os pacientes através do dispositivo Flutter®. Seguiu-se a padronização da técnica descrita com 10 respirações do estágio 1 e 2 respirações do estágio 2 completando 10 repetições ao total, orientados sempre pela mesma fisioterapeuta previamente treinada (Quadro 1).

Quadro 1- Instruções técnicas de utilização do Flutter® para os pacientes antes do procedimento de cintilografia.

Estágio 1: soltar e mobilizar o muco

1. Relaxe e assuma a posição correta;
2. Inspire normal e vagorosamente, mas não encha os pulmões completamente;
3. Segure a respiração por 2 a 3 segundos;
4. Coloque o Flutter® na boca, ajuste a inclinação e mantenha as bochechas rígidas;
5. Expire através do Flutter® com uma rapidez razoável, mas não com uma velocidade forçada,
6. Expire normalmente, mas não esvazie os pulmões completamente;
7. Tente evitar a tosse;
8. Repita os passos 2 a 7 por 10 respirações

Estágio 2: eliminação do muco

9. Inspire vagorosamente, enchendo os pulmões completamente
10. Segure a respiração por 2 a 3 segundos
11. Coloque o Flutter® na boca, ajuste a inclinação e mantenha as bochechas rígidas;
12. Expire vigorosamente através do Flutter®, o mais completo possível;
13. Repita os passos 9 a 12 por 2 respirações
14. Inicie a tosse (ou manobra do *huff*). Retorne para o passo 2 e repita a sequência completa.

4.5.4- Escore de gravidade

Foi utilizado o escore clínico de gravidade, escore de Schwachman (ES), para avaliação do acometimento da doença em cada paciente conforme os critérios dos autores originais (Schwachman e Hulczycki, 1958) (Quadro 2). Os pacientes foram avaliados por 3 médicos e, então, feito uma média dos valores encontrados, sendo classificados em excelente/bom com pontuação maior de 70, moderado/regular de 41 a 70 e grave menor de 40 .

Quadro 2- Escore de Schwachman

Pontuação	Atividade Geral	Achados Radiológicos
25	Atividade normal plena; joga bola; vai a escola regularmente	campos pulmonares limpos
20	falta resistência e cansa ao final do dia; boa frequência escolar	mínimas marcas de acentuação broncovascular; enfisema primário
15	descansa voluntariamente durante o dia; cansa facilmente após exercício; frequência escolar satisfatória	enfisema leve; sinais de atelectasias; marcas de aumento broncovascular
10	professor particular; repousa muito; dispnéia após caminhada curta;	enfisema moderado; áreas de atelectasias difusas com áreas de infecção sobrepostas; bronquiectasias mínimas
05	ortopnéia; confinado a cama ou cadeira	extensivas alterações com fenômeno pulmonar obstrutivo e infecção; atelectasias lobares e bronquiectasias
Pontuação	Nutrição	Exame Físico
25	mantém peso e altura próximo do percentil 25; bom tônus e massa muscular; fezes bem formadas- quase normais	normal: s/ tosse; FC e FR normais; pulmões limpos; boa postura
20	peso e altura aproximadamente no percentil de 15 a 20; fezes levemente anormais; tônus e massa muscular e massa muscular satisfatórios	Tosse rara ou "pigarro"; FC e FR normais no repouso; mínimo enfisema; pulmões limpos; s/ baqueteamento
15	peso e altura acima do percentil 3; fezes usualmente anormais, volumosas e pobremente formadas; tônus pobre e massa muscular reduzida; pouca distensão abdominal (se tiver)	tosse ocasional (ao levantar pela manhã); FR levemente elevada; enfisema suave; MV rude; roncos localizados raramente; baqueteamento precoce
10	peso e altura abaixo do percentil 3; fezes pouco formadas, volumosas, ofensivamente gordurosas; músculo fraco e massa reduzida; distensão abdominal suave/moderada	tosse freqüente, usualmente produtiva; retração torácica; enfisema moderado; deformidade torácica; roncos usualmente presentes; baqueteamento 2/3
05	marcada má-nutrição; protuberância abdominal abundante; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Tosse grave paroxística, taquipnéia e taquicardia; alteração pulmonar extensa; sinais de falência cardíaca direita; 3/4 baqueteamento
Classificação		Pontos
grave		< 40
moderado		55 - 41
leve		70 - 56
bom		85 - 71
excelente		100 - 86
(Quadros elaborados a partir do artigo original de Shwachman, 1958)		

4.5.5- Mutação genética

A mutação do gene da CFTR foi pesquisada em cada paciente no momento do diagnóstico pela equipe de genética do Hospital Universitário e classificado como homozigota para delta F 508, heterozigota para delta F 508 ou outras mutações.

4.6- ANÁLISE DOS DADOS

Para análise estatística dos dados foi utilizado o teste T pareado, pois, a avaliação da penetração da TOBI® foi realizada no mesmo paciente antes e após fisioterapia e salbutamol inalatório.

O teste T para amostras pareadas compara as médias de duas variáveis de um grupo simples. Para cada caso, é calculada a diferença entre valores das duas variáveis e é testado se a média é diferente do valor 0.

Para cada variável, são mostradas as seguintes estatísticas: média, tamanho da amostra, desvio padrão da média e erro padrão da média.

Para cada par de variáveis comparadas (isto é: antes e após fisioterapia), são mostradas as seguintes estatísticas: correlação, teste t, diferença média, intervalo de confiança a 95%, desvio padrão da diferença da média e erro padrão da diferença média.

O processamento dos dados foi feito através do programa estatístico SPSS, versão 6.0.

4.7- ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) e pela Comissão de Pesquisa do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP (Anexo 2) e obedeceu rigorosamente aos princípios determinados pela Declaração de Helsink (1990).

Ainda, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde de 1996, foi solicitado o consentimento por escrito dos pais e/ou responsáveis, mediante a declaração do termo de consentimento livre e esclarecido pós-informações (Anexo 3), em duas vias, ficando uma cópia em poder da família.

5- RESULTADOS

5.1- Caracterização dos pacientes estudados

Foram selecionados 27 pacientes sendo 3 excluídos: um por dificuldade técnica de comparação entre as áreas pulmonares de interesse devido a lobectomia esquerda aos 5 anos de idade, o segundo por se negar a realizar a segunda fase do estudo, e o terceiro por necessidade de descolonização entre as fases.

A idade variou entre 6 e 27 anos com média de 12,85 (DP-6,64) sendo 12 masculinos e 12 femininos. O escore de Shwachman foi moderado/regular em 16 pacientes e excelente/bom em 8 deles.

A análise genética mostrou que 7 pacientes eram delta F homozigotos, 13 delta F heterozigoto e 4 apresentavam outras mutações.

As imagens de perfusão pulmonar permaneceram inalteradas entre as fases I e II do estudo sugerindo que não houve infecção neste período nos pacientes incluídos. Isto assegura que após um mês da realização da fase I não houve viés que interferisse na comparação da deposição pulmonar na fase II.

5.2- Resultados sobre a deposição pulmonar da TOBI®

A deposição pulmonar da tobramicina inalatória foi menor na fase II na maioria das áreas de interesse dos pulmões, nos pulmões direito e esquerdo e no total dos pulmões quando comparada com a fase I (Tabelas 1, 2 e 3) com $p < 0,05$.

Tabela 1- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI® em todos os segmentos pulmonares nas fases I e II (média e desvio padrão).

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Pré-fisio PAD ROI 1	24799,75	24	16989,48	3467,96
	Pós-fisio PAD ROI 1	20191,63	24	12653,27	2582,84
Pair 2	Pré-fisio PAD ROI 2	42552,54	24	13846,37	2826,38
	Pós-fisio PAD ROI 2	36087,29	24	11046,50	2254,86
Pair 3	Pré-fisio PAD ROI 3	75016,04	24	23916,03	4881,84
	Pós-fisio PAD ROI 3	69258,33	24	21547,59	4398,38
Pair 4	Pré-fisio PPD ROI 1	26975,96	24	18421,29	3760,23
	Pós-fisio PPD ROI 1	22081,21	24	13818,02	2820,59
Pair 5	Pré-fisio PPD ROI 2	42149,96	24	10786,91	2201,87
	Pós-fisio PPD ROI 2	37165,67	24	8501,17	1735,29
Pair 6	Pré-fisio PPD ROI 3	74279,67	24	22570,54	4607,19
	Pós-fisio PPD ROI 3	68824,04	24	18753,72	3828,09
Pair 7	Pré-fisio PAE ROI 4	17690,83	24	6084,02	1241,90
	Pós-fisio PAE ROI 4	15997,13	24	4868,52	993,78
Pair 8	Pré-fisio PAE ROI 5	35791,71	24	12947,40	2642,88
	Pós-fisio PAE ROI 5	32739,96	24	9825,77	2005,68
Pair 9	Pré-fisio PAE ROI 6	70345,96	24	26122,23	5332,18
	Pós-fisio PAE ROI 6	60922,50	24	20545,37	4193,81
Pair 10	Pré-fisio PPE ROI 4	21332,79	24	8759,26	1787,98
	Pós-fisio PPE ROI 4	19474,21	24	5957,48	1216,07
Pair 11	Pré-fisio PPE ROI 5	40219,71	24	15000,59	3061,98
	Pós-fisio PPE ROI 5	35882,00	24	10226,98	2087,57
Pair 12	Pré-fisio PPE ROI 6	74794,21	24	25612,43	5228,11
	Pós-fisio PPE ROI 6	67807,67	24	19924,53	4067,08

PAD = Pulmão Anterior Direito; PPD = Pulmão Posterior Direito;

PAE = Pulmão Anterior Esquerdo; PPE = Pulmão Posterior Esquerdo

Tabela 2- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI® em todos os segmentos pulmonares nas fases I e II (teste T pareado).

Paired Samples Test									
		Paired Differences			95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	Pré-fisio PAD ROI 1 - Pós-fisio PAD ROI 1	4608,13	6916,35	1411,79	1687,61	7528,64	3,264	23	,003
Pair 2	Pré-fisio PAD ROI 2 - Pós-fisio PAD ROI 2	6465,25	9032,72	1843,80	2651,07	10279,43	3,506	23	,002
Pair 3	Pré-fisio PAD ROI 3 - Pós-fisio PAD ROI 3	5757,71	18424,67	3760,92	-2022,35	13537,77	1,531	23	,139
Pair 4	Pré-fisio PPD ROI 1 - Pós-fisio PPD ROI 1	4894,75	7381,34	1506,71	1777,88	8011,62	3,249	23	,004
Pair 5	Pré-fisio PPD ROI 2 - Pós-fisio PPD ROI 2	4984,29	8210,77	1676,02	1517,19	8451,40	2,974	23	,007
Pair 6	Pré-fisio PPD ROI 3 - Pós-fisio PPD ROI 3	5455,63	16892,25	3448,12	-1677,35	12588,60	1,582	23	,127
Pair 7	Pré-fisio PAE ROI 4 - Pós-fisio PAE ROI 4	1693,71	4094,79	835,85	-35,37	3422,79	2,026	23	,054
Pair 8	Pré-fisio PAE ROI 5 - Pós-fisio PAE ROI 5	3051,75	7907,56	1614,12	-287,32	6390,82	1,891	23	,071
Pair 9	Pré-fisio PAE ROI 6 - Pós-fisio PAE ROI 6	9423,46	17959,15	3665,90	1839,97	17006,94	2,571	23	,017
Pair 10	Pré-fisio PPE ROI 4 - Pós-fisio PPE ROI 4	1858,58	6603,22	1347,88	-929,71	4646,88	1,379	23	,181
Pair 11	Pré-fisio PPE ROI 5 - Pós-fisio PPE ROI 5	4337,71	9967,94	2034,70	128,62	8546,80	2,132	23	,044
Pair 12	Pré-fisio PPE ROI 6 - Pós-fisio PPE ROI 6	6986,54	15060,82	3074,28	626,91	13346,17	2,273	23	,033

Tabela 3- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI® nas fases I e II em relação aos pulmões direito e esquerdo, anterior e posterior e no total dos pulmões (teste T pareado)

Paired Samples Test									
		Paired Differences			95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	Pré-fisio P Anterior Direito - Pós-fisio P Anterior Direito	16831,08	26059,8487	5319,4443	5826,9743	27835,19	3,164	23	,004
Pair 2	Pré-fisio P Posterior Direito - Pós-fisio P Posterior Direito	15334,67	22450,0455	4582,5963	5854,8439	24814,49	3,346	23	,003
Pair 3	Pré-fisio P Anterior Esquerdo - Pós-fisio P Anterior Esquerdo	14168,92	25218,9382	5147,7942	3519,8930	24817,94	2,752	23	,011
Pair 4	Pré-fisio P Posterior Esquerdo - Pós-fisio P Posterior Esquerdo	13182,83	26990,9926	5509,5133	1785,5367	24580,13	2,393	23	,025
Pair 5	Pré-fisio P Direito - Pós-fisio P Direito	32165,75	47969,8141	9791,7973	11909,87	52421,63	3,285	23	,003
Pair 6	Pré-fisio P Esquerdo - Pós-fisio P Esquerdo	27351,75	51289,5126	10469,43	5694,0883	49009,41	2,613	23	,016
Pair 7	Pré-fisio Total - Pós-fisio Total	59517,50	95398,8745	19473,21	19234,09	99800,91	3,056	23	,006

Os pacientes com ES moderado/regular apresentaram menor deposição da tobramicina inalatória em relação aos pacientes com escore excelente/bom (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI® nas fases I e II em relação ao ES (média e desvio padrão)

Paired Samples Statistics						
Score gravidade			Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	Pair 1	Pré-fisio P Anterior Direito	152223,9	8	31585,4452	11167,14
		Pós-fisio P Anterior Direito	132909,9	8	21576,1792	7628,3313
	Pair 2	Pré-fisio P Posterior Direito	154302,0	8	26179,1117	9255,7137
		Pós-fisio P Posterior Direito	136259,6	8	16362,9653	5785,1818
	Pair 3	Pré-fisio P Anterior Esquerdo	126703,6	8	18098,2663	6398,7034
		Pós-fisio P Anterior Esquerdo	111246,9	8	12281,3688	4342,1196
	Pair 4	Pré-fisio P Posterior Esquerdo	138993,6	8	16014,6589	5662,0369
		Pós-fisio P Posterior Esquerdo	125131,9	8	9495,1533	3357,0436
	Pair 5	Pré-fisio P Direito	306525,9	8	57544,0878	20344,91
		Pós-fisio P Direito	269169,5	8	37041,5390	13096,16
	Pair 6	Pré-fisio P Esquerdo	265697,3	8	32388,8614	11451,19
		Pós-fisio P Esquerdo	236378,8	8	19006,6469	6719,8645
	Pair 7	Pré-fisio Total	572223,1	8	77617,6569	27441,99
		Pós-fisio Total	505548,3	8	50978,2098	18023,52
2	Pair 1	Pré-fisio P Anterior Direito	137440,6	16	49413,4385	12353,36
		Pós-fisio P Anterior Direito	121850,9	16	43139,2552	10784,81
	Pair 2	Pré-fisio P Posterior Direito	137957,4	16	40990,0948	10247,52
		Pós-fisio P Posterior Direito	123976,6	16	32177,4524	8044,3631
	Pair 3	Pré-fisio P Anterior Esquerdo	122390,9	16	45335,8050	11333,95
		Pós-fisio P Anterior Esquerdo	108865,9	16	32614,6515	8153,6629
	Pair 4	Pré-fisio P Posterior Esquerdo	135023,3	16	49682,6380	12420,66
		Pós-fisio P Posterior Esquerdo	122179,9	16	33787,0967	8446,7742
	Pair 5	Pré-fisio P Direito	275397,9	16	89465,2482	22366,31
		Pós-fisio P Direito	245827,5	16	74544,2554	18636,06
	Pair 6	Pré-fisio P Esquerdo	257414,2	16	94360,6840	23590,17
		Pós-fisio P Esquerdo	231045,8	16	66018,5883	16504,65
	Pair 7	Pré-fisio Total	532812,1	16	122922,6830	30730,67
		Pós-fisio Total	476873,3	16	73888,4456	18472,11
3	Pair 1	Pré-fisio P Anterior Direito	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio P Anterior Direito	,	0 ^a	,	,
	Pair 2	Pré-fisio P Posterior Direito	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio P Posterior Direito	,	0 ^a	,	,
	Pair 3	Pré-fisio P Anterior Esquerdo	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio P Anterior Esquerdo	,	0 ^a	,	,
	Pair 4	Pré-fisio P Posterior Esquerdo	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio P Posterior Esquerdo	,	0 ^a	,	,
	Pair 5	Pré-fisio P Direito	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio P Direito	,	0 ^a	,	,
	Pair 6	Pré-fisio P Esquerdo	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio P Esquerdo	,	0 ^a	,	,
	Pair 7	Pré-fisio Total	,	0 ^a	,	,
		Pós-fisio Total	,	0 ^a	,	,

a. The correlation and t cannot be computed because there are no valid pairs.

Tabela 5- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI® nas fases I e II em relação ao ES (teste T pareado)

Paired Samples Correlations ^a					
Score gravidade			N	Correlation	Sig.
1	Pair 1	Pré-fisio P Anterior Direito & Pós-fisio P Anterior Direito	8	,529	,177
	Pair 2	Pré-fisio P Posterior Direito & Pós-fisio P Posterior Direito	8	,538	,169
	Pair 3	Pré-fisio P Anterior Esquerdo & Pós-fisio P Anterior Esquerdo	8	-,399	,327
	Pair 4	Pré-fisio P Posterior Esquerdo & Pós-fisio P Posterior Esquerdo	8	-,704	,051
	Pair 5	Pré-fisio P Direito & Pós-fisio P Direito	8	,534	,173
	Pair 6	Pré-fisio P Esquerdo & Pós-fisio P Esquerdo	8	-,685	,061
	Pair 7	Pré-fisio Total & Pós-fisio Total	8	,011	,980
2	Pair 1	Pré-fisio P Anterior Direito & Pós-fisio P Anterior Direito	16	,847	,000
	Pair 2	Pré-fisio P Posterior Direito & Pós-fisio P Posterior Direito	16	,826	,000
	Pair 3	Pré-fisio P Anterior Esquerdo & Pós-fisio P Anterior Esquerdo	16	,829	,000
	Pair 4	Pré-fisio P Posterior Esquerdo & Pós-fisio P Posterior Esquerdo	16	,821	,000
	Pair 5	Pré-fisio P Direito & Pós-fisio P Direito	16	,838	,000
	Pair 6	Pré-fisio P Esquerdo & Pós-fisio P Esquerdo	16	,825	,000
	Pair 7	Pré-fisio Total & Pós-fisio Total	16	,586	,017

a. No statistics are computed for one or more split files

Os heterozigotos para mutação delta F 508 também apresentaram menor deposição da droga inalada em relação aos homozigotos e aos pacientes com outras mutações (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI® nas fases I e II em relação ao genótipo da FC (média e desvio padrão)

Paired Samples Statistics						
Mutação			Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	Pair 1	Pr�-fisio P Anterior Direito	137889,4	7	35552,2598	13437,49
		Pós-fisio P Anterior Direito	118913,9	7	32553,6077	12304,11
	Pair 2	Pr�-fisio P Posterior Direito	139514,7	7	32512,4946	12288,57
		Pós-fisio P Posterior Direito	121649,9	7	29920,7023	11308,96
	Pair 3	Pr�-fisio P Anterior Esquerdo	129337,0	7	37748,0223	14267,41
		Pós-fisio P Anterior Esquerdo	111042,7	7	18495,7589	6990,7398
	Pair 4	Pr�-fisio P Posterior Esquerdo	143630,7	7	46660,4114	17635,98
		Pós-fisio P Posterior Esquerdo	129814,1	7	20021,2224	7567,3108
	Pair 5	Pr�-fisio P Direito	277404,1	7	67050,5032	25342,71
		Pós-fisio P Direito	240563,7	7	61864,7435	23382,68
	Pair 6	Pr�-fisio P Esquerdo	272967,7	7	83111,7961	31413,31
		Pós-fisio P Esquerdo	240856,9	7	37266,0197	14085,23
	Pair 7	Pr�-fisio Total	550371,9	7	107192,1314	40514,82
		Pós-fisio Total	481420,6	7	68411,2606	25857,03
2	Pair 1	Pr�-fisio P Anterior Direito	132139,7	13	27640,9342	7666,2158
		Pós-fisio P Anterior Direito	118432,8	13	22283,2919	6180,2732
	Pair 2	Pr�-fisio P Posterior Direito	135404,8	13	22245,8552	6169,8901
		Pós-fisio P Posterior Direito	124096,7	13	14619,2717	4054,6564
	Pair 3	Pr�-fisio P Anterior Esquerdo	125589,4	13	22187,0844	6153,5900
		Pós-fisio P Anterior Esquerdo	113770,0	13	22775,6074	6316,8170
	Pair 4	Pr�-fisio P Posterior Esquerdo	137656,5	13	23595,4067	6544,1884
		Pós-fisio P Posterior Esquerdo	125243,2	13	23657,9916	6561,5463
	Pair 5	Pr�-fisio P Direito	267544,5	13	48396,5370	13422,78
		Pós-fisio P Direito	242529,5	13	35366,4666	9808,8930
	Pair 6	Pr�-fisio P Esquerdo	263245,8	13	44734,3475	12407,08
		Pós-fisio P Esquerdo	239013,2	13	45871,1086	12722,36
	Pair 7	Pr�-fisio Total	530790,4	13	84748,3830	23504,97
		Pós-fisio Total	481542,7	13	75926,3988	21058,19
3	Pair 1	Pr�-fisio P Anterior Direito	183449,5	4	81181,1722	40590,59
		Pós-fisio P Anterior Direito	160217,8	4	67662,7946	33831,40
	Pair 2	Pr�-fisio P Posterior Direito	176217,0	4	68067,6861	34033,84
		Pós-fisio P Posterior Direito	152224,0	4	49820,0791	24910,04
	Pair 3	Pr�-fisio P Anterior Esquerdo	108465,8	4	76525,8229	38262,91
		Pós-fisio P Anterior Esquerdo	93880,25	4	50118,2259	25059,11
	Pair 4	Pr�-fisio P Posterior Esquerdo	119343,0	4	76617,1038	38308,55
		Pós-fisio P Posterior Esquerdo	104768,0	4	48166,9797	24083,49
	Pair 5	Pr�-fisio P Direito	359666,5	4	149080,8075	74540,40
		Pós-fisio P Direito	312441,8	4	117271,6244	58635,81
	Pair 6	Pr�-fisio P Esquerdo	227808,8	4	153134,4021	76567,20
		Pós-fisio P Esquerdo	198648,3	4	98070,0742	49035,04
	Pair 7	Pr�-fisio Total	587475,3	4	193179,4985	96589,75
		Pós-fisio Total	511090,0	4	37825,3329	18912,67

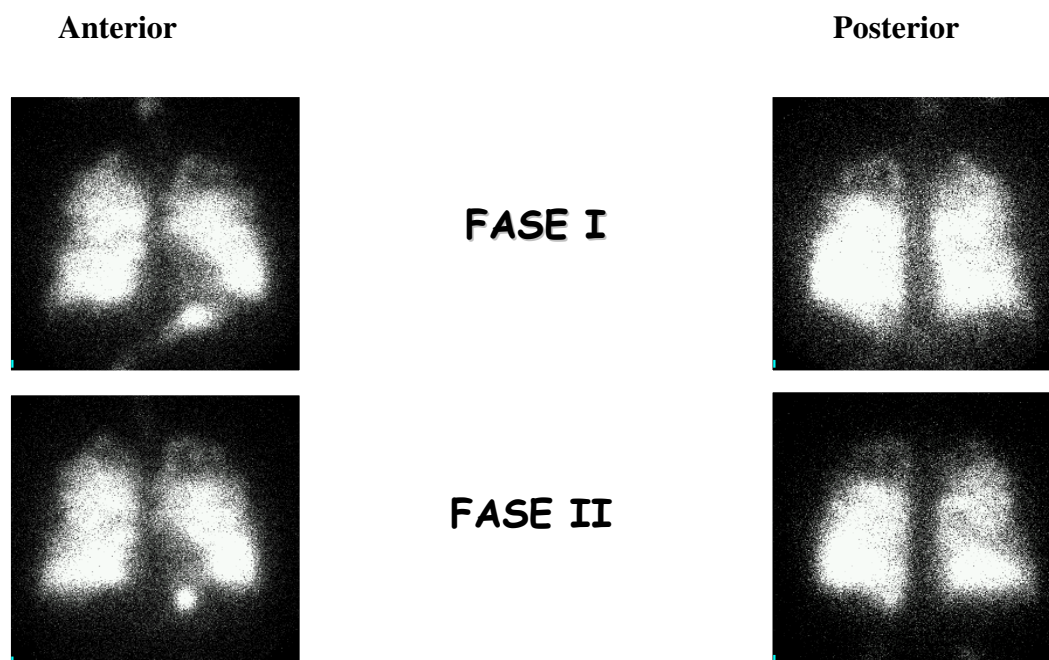
Onde: 1= delta F homozigoto; 2 = delta F heterozigoto e 3 = outras mutações

Tabela 7- Comparação entre os valores da deposição pulmonar da TOBI[®] nas fases I e II em relação ao genótipo da FC (teste T pareado)

Paired Samples Correlations					
Mutação		N	Correlation	Sig.	
1	Pair 1	Pr�-fisio P Anterior Direito & Pós-fisio P Anterior Direito	7	,749	,053
	Pair 2	Pr�-fisio P Posterior Direito & Pós-fisio P Posterior Direito	7	,879	,009
	Pair 3	Pr�-fisio P Anterior Esquerdo & Pós-fisio P Anterior Esquerdo	7	,585	,167
	Pair 4	Pr�-fisio P Posterior Esquerdo & Pós-fisio P Posterior Esquerdo	7	,790	,035
	Pair 5	Pr�-fisio P Direito & Pós-fisio P Direito	7	,817	,025
	Pair 6	Pr�-fisio P Esquerdo & Pós-fisio P Esquerdo	7	,702	,079
	Pair 7	Pr�-fisio Total & Pós-fisio Total	7	,451	,310
2	Pair 1	Pr�-fisio P Anterior Direito & Pós-fisio P Anterior Direito	13	,621	,024
	Pair 2	Pr�-fisio P Posterior Direito & Pós-fisio P Posterior Direito	13	,507	,077
	Pair 3	Pr�-fisio P Anterior Esquerdo & Pós-fisio P Anterior Esquerdo	13	,666	,013
	Pair 4	Pr�-fisio P Posterior Esquerdo & Pós-fisio P Posterior Esquerdo	13	,664	,013
	Pair 5	Pr�-fisio P Direito & Pós-fisio P Direito	13	,550	,051
	Pair 6	Pr�-fisio P Esquerdo & Pós-fisio P Esquerdo	13	,675	,011
	Pair 7	Pr�-fisio Total & Pós-fisio Total	13	,567	,043
3	Pair 1	Pr�-fisio P Anterior Direito & Pós-fisio P Anterior Direito	4	,840	,160
	Pair 2	Pr�-fisio P Posterior Direito & Pós-fisio P Posterior Direito	4	,802	,198
	Pair 3	Pr�-fisio P Anterior Esquerdo & Pós-fisio P Anterior Esquerdo	4	,887	,113
	Pair 4	Pr�-fisio P Posterior Esquerdo & Pós-fisio P Posterior Esquerdo	4	,856	,144
	Pair 5	Pr�-fisio P Direito & Pós-fisio P Direito	4	,825	,175
	Pair 6	Pr�-fisio P Esquerdo & Pós-fisio P Esquerdo	4	,873	,127
	Pair 7	Pr�-fisio Total & Pós-fisio Total	4	,802	,198

1 = $\Delta F / \Delta F$ homozigoto ΔF 508; 2 = $\Delta F / -$ heterozigoto ΔF 508; 3 = outras mutações

Tanto os resultados dos valores estatísticos quanto as imagens da cintilografia pulmonar demonstraram nitidamente piora da deposição pulmonar da tobramicina inalatória na fase II do estudo, isto é, após a realização da fisioterapia respiratória e salbutamol inalatório em comparação com a fase I (Figura 6).



Exemplo de um paciente masculino, 22 anos, Delta F heterozigoto, ES moderado/regular.

Figura 6- Comparação da captação pulmonar da TOBI® nas fases I e II pela imagem da cintilografia pulmonar

6- DISCUSSÃO

O uso de antibióticos por inalação para o trato respiratório inferior nos pacientes com FC tem emergido como uma alternativa para o tratamento de supressão das colônias de *P. aeruginosa*. Antibióticos usados localmente têm maior deposição no sítio da infecção e menores riscos de efeitos colaterais sistêmicos como na terapia parenteral.

Apesar do uso amplamente disseminado, existem dúvidas sobre a variabilidade da deposição pulmonar dos antibióticos inalatórios. A maioria dos estudos mostra que a obstrução intrapulmonar e as formas graves da FC reduzem a distribuição periférica dos antibióticos inalados nos pulmões (Mukhopadyay et al., 1994).

Sanchis et al. (1973) notaram que crianças com FC apresentam um acúmulo de radioaerossol em regiões centrais dos pulmões e traquéia, que não são vistos em indivíduos saudáveis, provavelmente por obstrução brônquica e prejuízo do *clearance* mucociliar. Laube et al. (1989) demonstraram que a deposição broncopulmonar de aerossóis não é uniforme em pacientes com FC em comparação com indivíduos saudáveis.

Por estes motivos, The Cystic Fibrosis Trust (2002) recomenda que todos os pacientes colonizados cronicamente com *P. aeruginosa* devem ser orientados para tratamento com antibioticoterapia inalatória anti-pseudomonas, precedida por fisioterapia respiratória e um broncodilatador para maximizar a deposição pulmonar e proteger da obstrução brônquica induzida pelo antibiótico inalatório.

O consenso europeu sobre antibioticoterapia contra *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística (Döring et al., 2000), também sugere o emprego de fisioterapia respiratória, broncodilatador ou agente mucolítico antes da administração do antibiótico inalatório para melhorar a deposição broncopulmonar dos AIs.

Littlewood et al. (1993) em seu artigo intitulado “Terapia com antibiótico inalatório na fibrose cística” sugere o uso de salbutamol inalatório antes da fisioterapia respiratória e o antibiótico inalatório após a fisioterapia. Também sugerem que, o broncodilatador pode ser acrescentado a solução do antibiótico inalatório.

Apesar do uso indiscriminado e incentivado pelos consensos e entidades de classes sobre os AIs, não encontramos pesquisa científica na literatura que comprovassem estas recomendações. Para nossa surpresa, nós mostramos que a utilização de fisioterapia

respiratória e a administração de salbutamol inalatório falharam na tentativa de melhorar a deposição pulmonar da TOBI[®], ao contrário do que se esperaria baseado nos consensos.

Técnicas de fisioterapia respiratória (TFR) têm sido utilizadas, como coadjuvante do tratamento da FC em todos os centros de referência do mundo. Embora as TFR acompanhem os fibriocísticos por toda vida, não existem trabalhos que avaliam a eficácia das TFR sobre a penetração de drogas aos pulmões dos FC em diferentes idades e em diferentes gravidades.

Neste estudo foi utilizado Flutter[®] como TFR por ser uma terapia de fácil aprendizagem e deste modo, seguir um padrão para todos os pacientes sem interferência do profissional, podendo ser utilizado em crianças menores e por ter maior aderência dos pacientes para realização domiciliar.

É uma técnica comprovada cientificamente como eficaz quando comparada a fisioterapia convencional (Konstan et al., 1994; Pryor, 1999; Hess, 2001). O Flutter[®] é um dispositivo que produz uma pressão oscilatória que é transmitida para toda árvore traqueobrônquica com valores de 18 a 22 cmH₂O na expiração normal e pressões acima de 35cm H₂O na expiração forçada com objetivo de mobilizar o muco e removê-lo com o mecanismo de tosse (Langenderfer, 1998).

Como o Flutter[®] é uma técnica para mobilizar e remover o muco, acreditamos que esta secreção tenha sido desprendida da pequena via aérea e impactada na grande via aérea diminuindo a penetração do antibiótico inalado que foi administrado imediatamente após a realização desta técnica.

Provavelmente, pacientes com FC necessitem de um tempo maior para remover as secreções brônquicas, já que, o *clearance* mucociliar é deficiente ou até ausente e o muco é mais viscoso e aderido à parede dos brônquios por alteração da reologia do muco.

Deve-se observar ainda, que os pacientes com ES moderado/regular, isto é, com doença pulmonar mais avançada apresentaram piora da deposição pulmonar em relação aos que apresentaram doença pulmonar leve, demonstrando a dificuldade de penetração do antibiótico nebulizado em aéreas com injúria e obstrução pulmonares.

Os pacientes $\Delta F508$ heterozigotos também apresentaram menor deposição pulmonar da tobramicina inalatória. Estes pacientes apresentavam idades maiores, maior progressão da doença pulmonar e portanto escores clínicos mais graves.

Dos nossos resultados surgem questionamentos intrigantes e que necessitam resposta para a comunidade que trabalha com FC:

1 – Quantas horas após fisioterapia respiratória deveriam ser realizados os antibióticos inalatórios?

2- Deveriam os pacientes com FC utilizar o salbutamol antes dos antibióticos inalatórios?

O que se sabe até o momento é que, os AIs são eficazes no manejo da doença pulmonar na FC, principalmente no tratamento da *P. aeruginosa*. Porém, a variabilidade da deposição pulmonar dos AIs, fez com que os grupos de estudos na FC no mundo orientassem o uso de fisioterapia respiratória e broncodilatador para aumentar a deposição pulmonar mesmo sem comprovação científica.

Este estudo mostrou que, o uso de broncodilatadores e das técnicas de fisioterapia respiratória preconizados pela maioria dos consensos para tratamento da FC, necessitam de mais estudos para confirmar a necessidade destes procedimentos antes da administração dos AIs.

7- CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu concluir, para a população estudada, que:

- Flutter® e salbutamol inalatório, imediatamente antes da inalação com TOBI®, diminuem a deposição pulmonar da tobramicina inalatória.
- A deposição pulmonar da TOBI®, após Flutter® e salbutamol inalatório, teve relação com a gravidade da fibrose cística, sendo menor nos pacientes com doença pulmonar mais grave.
- A deposição pulmonar da TOBI®, após Flutter® e salbutamol inalatório, teve relação com o genótipo da doença, sendo menor nos pacientes heterozigotos $\Delta F508$.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonsignore C. Inhaled tobramycin (TOBI®). *Pediatric Nursing* 1998; 24 (3):258-9.
- Boucher R, Cotton CU, Gatzky JT, et al. Evidence for reduced Cl⁻ and increased Na⁺ permeability in cystic fibrosis human primary cell cultures. *J Physiol* 1988; 404:77-103.
- Boxerbaum BO, Pittman SO, Doershuk CFO, Stern RC, et al. Use of gentamicin in children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1971; 124 Suppl:S293-5.
- Brunechy Z. The incidence and genetics of cystic fibrosis. *J Med Genet* 1972; 9: 33-7.
- Carswell F, Ward C, Cook DA, Speller DCE. A controlled trial of nebulized aminoglycoside and flucloxacilin versus placebo in the outpatient management of children with cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 356-60.
- Cystic Fibrosis Foundation – Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis Committee 1997;1-54.
- Cystic Fibrosis Trust. The use of antibiotics in cystic fibrosis. Sep 2002.
- Declaracion de Helsink. Recomendaciones para guiar a los medicos en la investigacion biomedical em seres humanos. *Biol of Sanit Panam.* 1990; 108:5-6.
- Di Sant'agnese PA, Anderson DA. Celliac syndrome. *Am J Dis Child* 1946; 72:17-61.
- Dodd ME, Abbott J, Maddison J et al. The effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52:656-8.
- Dodge JA, Morison S, Lewis PA. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1993; 7:157-66.
- Döring G, Conway SP, Heijerman ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ for the Consensus Committee. Antibiotic Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European Consensus. *Eur Respir J* 2000;16: 749-67.
- Döring G, Hoiby N for the consensus study group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3: 67 – 91.
- Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-6.
- Fish EM, Molitoris BA. Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. *N Engl J Med* 1994; 330:1580-88.

Gerrity TR, Lee PS, Hass FJ, Marinelli A, Werner P, et al. Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J Appl Physiol* 1979; 47:867-3.

Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respiratory Care* 2001; 46(11):1276 – 92.

Hodson ME, Penketh ARL, Betten JC. Aerosol carbenicilin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: current of the host-bacterium interaction. *Lancet* 1981; 2: 1137-39.

Hoiby N, Pedersen SS, Jensen T, Valerius NH, Koch C. Fluoroquinolones in the treatment of cystic fibrosis. *Drugs* 1993; 45 Suppl 3: S98-101.

Huang NN, Hiller EJ, Macri CM, Capitanio M, Cundy KR. Carbenicilin in patients with cystic fibrosis: clinical pharmacology and therapeutic evaluation. *J Pediatr* 1971; 78: 338-45.

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

Konstan M, Stern R, Doershuk C. Efficacy of the flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *Pediatr* 1994; 124:689-93.

Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *AM J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 448-54.

Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J* 1984; 20:43-5.

Langenderfer, B. Alternatives to percussion and postural drainage – a review of mucus clearance therapies: percussion and postural drainage, autogenic drainage, positive expiratory pressure, flutter valve, intrapulmonary percussive ventilation and high-frequency chest compression with thairapy vest. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1998; 18:283-89.

Laube BL, Links JM, Lafrance ND, Wagner HN, Rosenstein BJ. Homogeneity of bronchopulmonary distribution of ^{99m}Tc aerosol in normal subjects and in cystic fibrosis patients. *Chest* 1989; 95: 822-30.

Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1993; 68: 788-92.

Loening-Baucke VA, Mischler E, Myers MG. A placebo-controlled trial of cephalexin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1979; 95:630-37.

Maccaffery K, Olver RE, Franklin M, Mukhopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 380-83.

MacLusky I, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr Pulmonol 1989; 7: 42-8.

Martins CSB, Ribeiro AF, Costa FF. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. Brazilian J Med Biol Rev 1993; 26: 1037-40.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell 1998; 95:1005-15.

McLaughlin FJ, Matthew WJ, Strieder DJ, et al. Clinical and bacteriological responses to three antibiotics regimens for acute exacerbation of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocilin-tobramycin, and azlocilin-placebo. J Infect Dis 1983; 147:559-67.

Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (delta F508) in European populations. Nat Genet 1994; 7:169-75.

Muchlebach M.S, Stewart PW, Leigh MW, Noah JL. Quantification of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patient. Am J Crit Care Med 1999; 160:186-91.

Mukhopadhyay S, Staddon GE, Eastman C, Palmer M, et al. The quantitative distribution of nebulized antibiotic in the lung in cystic fibrosis. Respiratory Medicine 1994; 88: 203-11.

Nevanlinna HR. The Finnish population structure: a genetic and genealogical study. Hereditas 1972; 71: 195.

Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. Chest 1985; 88; Suppl 2:152S- 160S.

Nielsen EL. Cystic fibrosis incidence in Denmark. Acta Paediatr. Scand 1972; 61:377.

Parekh N, Subbarao P, Sweezey N, Matlow A, Corey M. Association between prophylactic antibiotic usage and early onset of *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr Pulmonol 1998; Suppl 17: 324. Poster 426.

Pennington JE. Penetration of antibiotics into respiratory secretions. Rev Infect Dis 1981; 3: 67-73.

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

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.

Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenber GJD, et al. Efficacy of aerolised tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 328: 1740-46.

Raskin S, Philips JA, Krishnamani MRS, Jones C, Parker RA, Rozov T. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. Am J Med Gen 1993; 46:665-69.

Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner T, Harms K for the German Board of the European Registry for Cystic Fibrosis (ERCF). Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatrics Pulmonology 2001; 31: 13-6.

Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. The Lancet 2003; 361:681-89.

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

Ribeiro AF, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO. Fibrose Cística in Lopez AC.. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Editora Roca; 2006. p.2586-2600.

Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *Jornal de Pediatria* 2002; 78 Suppl 2, S171-S85.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem BT, Alon N, Rozmahci R. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.

Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19(2) 333-40.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992-2001.

Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD001021.

Sanchis J, Dolvovich M, Rossman C, Wilson W, et al. Pulmonary mucociliary clearance in cystic fibrosis. *N England J Med* 1973; 288:651-54.

Shwachamn H, Kulczycki LL. Long-term Study of one hundred five patients with cystic Fibrosis. *J Disease of children* 1958; 96: 6-15.

Smith AL. Inhaled antibiotic therapy: What drug? What dose? What regimen? What formulation? *J. Cystic fibrosis* 2002; 1: S189-S93.

Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 265-71.

Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 272-79.

Steinkamp G, Tummler B, Gappa M et al. Long-term tobramycin therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6:91-8.

Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks M and the antibiotics prophylaxis in cystic fibrosis study group. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2002; 140: 299-305.

- Temkate LP. Cystic fibrosis in the Netherlands. *Int J Epidemiol*, 1977; 6:23-34.
- The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> (acesso em 26 de nov de 2005).
- Toso C, Williams DM, Noone PG. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: a review. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 840-50.
- Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman H G M, et al. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1995; 8:1594- 604.
- Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1:13-29.
- Wall MA, Terry AB, Eisenberg J, Mcmanara M. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis (letter). *Lancet* 1983; 1: 1325.
- Wallace CS, Hall M, Kuhn RJ. Pharmacologic management of cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1993; 12:657-74.
- Weiss T, Dorow P, Felix R. Continuous aerosol inhalation scintigraphy in the evaluation of early and advances airways obstruction. *Eur J Nucl Med* 1984; 9:62-7.
- Wittemberg DF. Maintenance of *Pseudomonas* antibiotic sensitivity in patients with cystic fibrosis treated with inhaled antibiotics (letter). *S Afr Med J* 1987; 77: 335-36.
- Wood DM, Smyth A R. Antibiotics strategies for eradicating *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 25; (1):CD004197.
- Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; 109:317-25.

Bibliografia de normatização

Normas, Procedimentos e Orientações para Publicação de Dissertações e Teses da Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, 2005.

9- ANEXOS

FICHA DE DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1 - Identificação

Nome: _____

HC _____

2- Diagnóstico

2.1 – Clínico:

- respiratório: _____

- digestivo: _____

- nutricional: _____

2.2 – Laboratorial:

- teste do suor:

Data: _____ resultado: Na _____
Cl _____

Data: _____ resultado: Na _____
Cl _____

2.3 – Genético:

- mutações: _____

3 – Culturas de orofaringe:

1ª - Data: _____

- M.O. _____

2ª - Data: _____

- M.O. _____

3ª - Data: _____

- M.O. _____

4- Prova de função pulmonar:

4.1 – Data: _____
Resultado: VEF1 _____

5 -Fase da intervenção:

5.2 – 1ª Cintilografia pulmonar

Data: _____
Resultado: _____

5.3 – 2ª Cintilografia pulmonar

Data: _____
Resultado: _____

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-7187
🌐 www.fcmmunicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcmmunicamp.br

CEP, 19/10/04.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 470/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO DA PENETRAÇÃO PULMONAR DA TOBRAMICINA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA INFECTADOS POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Milena Baptistella Grotta

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 15/09/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/10/05

II - OBJETIVOS

Avaliar a deposição pulmonar da tobramicina inalatória marcada com Tc99 e comparar a penetração antes e após o uso de medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória e broncodilatador inalatório, através de cintilografia pulmonar em indivíduos com fibrose cística infectados por *Pseudomonas aeruginosa*.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, envolvendo indivíduos acometidos por fibrose cística (FC) colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Serão incluídos pacientes maiores de dois anos de idade com diagnóstico de FC confirmado por história clínica e dois testes de suor alterados que sejam colonizados por *P. aeruginosa* cronicamente comprovada por três culturas de escarro ou swab de orofaringe positivo em seis meses, havendo indicação de uso de tobramicina inalatória. Serão excluídos os menores de dois anos, os casos com diagnóstico inconclusivo, os que apresentam sinais de insuficiência respiratória aguda ou FEV1 menor que 25% do previsto. O estudo será iniciado com a realização de cintilografia pulmonar com uso de tobramicina marcada com Tc99, para avaliação da penetração isolada da droga na árvore brônquica. Após um período de *wash out*, será iniciada fisioterapia respiratória e uso de broncodilatador pulmonar para realização de nova cintilografia com a medicação marcada radioativamente. No intervalo entre os dois exames não será realizado uso de outros antibióticos. As imagens obtidas antes e após a fisioterapia respiratória serão quantificadas e comparadas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O trabalho é de grande interesse científico e mostra metodologia adequada.

Foram feitas as modificações e correções solicitadas, além da nova versão estar acompanhada de folha de rosto e de orçamento adequados. Em nova leitura do TCLE, verificou-

Página 1 de 2

se que o telefone do CEP/FCM está incorreto.

Recomendação: Corrigir o telefone CEP no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (3788-8936)

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 complementares, 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 (versão final de 24/08/2004) 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.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

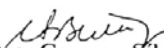
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de outubro de 2004.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS- INFORMADO

A Fibrose Cística é uma doença genética sem cura até o momento que acomete vários órgãos principalmente o pulmão.

Devido ao processo inflamatório que se inicia nas vias aéreas pequenas e posteriormente em toda árvore brônquica levando a bronquiolite → bronquite → bronquiectasia e colonizações por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, o pulmão é considerado o principal causador de adoecimento nas crianças.

Por isso que seu filho usa a TOBI durante 28 dias e descansa 28 dias na tentativa de desaparecer com a *Pseudomonas* do catarro.

No entanto, não sabemos até onde a TOBI conseguir penetrar. Se ela pára na grande via aérea devido ao catarro espesso ou se consegue penetrar nas pequenas porções dos pulmões.

Assim, podemos estar colhendo o catarro e não encontrando a *Pseudomonas* que está na grande via aérea, por estar “escondida” na periferia do pulmão. E se isso for comprovado teremos que mudar o modo de inalar a TOBI.

Para isso, estamos convidando seu filho a participar do projeto que constará da realização de inalação com a TOBI como ele já está acostumado. O medicamento virá marcado com contraste (tecnécio 99m) e em seguida será realizada cintilografia pulmonar igual a que já foi realizada anteriormente por seu filho para avaliar perfusão pulmonar.

Após um período de uma semana a um mês será realizada fisioterapia respiratória pela Sílvia Regina de Paula (fisioterapeuta do ambulatório), inalação com salbutamol (Aerolin spray) e em seguida nova inalação com a TOBI marcada com tecnécio 99m.

A medicação será fornecida pelo serviço, sem custo para a família. Nenhuma medicação que seu filho usa será suspensa ou modificada.

O contraste não apresenta efeitos colaterais e desaparece do corpo em 6 horas. Portanto seu filho não será submetido a qualquer risco porque tanto a medicação como a fisioterapia e o salbutamol já foram usados em seu filho em algum momento da vida.

Será de grande benefício a seu filho e a todos os pacientes com fibrose cística se observarmos por este estudo a melhora da penetração da TOBI no pulmão diminuindo as crises de falta de ar, as necessidades de internações e de medicações pela veia.

Durante todo período do exame seu filho será acompanhado por um médico da Equipe da FC, preferencialmente Dra Milena Grotta ou Dr. Dirceu Ribeiro.

A recusa em participar do projeto ou retirar seu filho em qualquer momento não implicará no comprometimento do atendimento multidisciplinar do ambulatório de Fibrose Cística da equipe do HC-Unicamp.

Contamos com a sua colaboração.

Eu _____

Autorizo meu filho _____
portador do HC _____ a participar do projeto de pesquisa sobre tobramicina
inalatória acima explicitado.

Campinas, _____ 2005

Pai ou responsável legal

Qualquer dúvida a esclarecer, contatar : Dra Milena B. Grotta (19) 37887646
Dr. José Dirceu Ribeiro (19) 37888969
Comitê de Ética em pesquisa (19) 37887353

10- APÊNDICES



Journal of Cystic Fibrosis

The Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society

In this Issue:

29th European Cystic Fibrosis Conference
Copenhagen, Denmark
15–18 June 2006



Volume 5 Supplement 1
June 2006
ISSN 1569-1993

www.ecfsoc.org

177 Delivery of tobramycin via the I-neb™ Adaptive Aerosol Delivery (AAD®) system and the Pari LC Plus® nebulizer

L.E. Hardaker, R.W. Potter, E.A. Akunda. *Respiratory Drug Delivery (UK) Ltd, Heath Place, Bognor Regis, West Sussex, PO22 9SL, UK*

Background and Aim: The suitability of the I-neb™ AAD® System to aerosolize Tobramycin Inhalation Solution 60mg/mL, 5mL (TIS, Chiron UK Ltd, Hounslow, UK) has not been established. We compared the dose delivery of TIS via I-neb with that from the Pari LC Plus® nebulizer with DeVilbiss compressor.

Methods: Three I-neb devices fitted with metering chambers designed to deliver a preset dose of 1.4mL, and three Pari nebulizers were weighed, loaded with 5mL, and run on the CEN simulated breathing pattern. Aerosol was collected on a filter placed between a MiMic Emulator (Respironics) and the device. Emitted dose was determined by gravimetric output (mg solution), and delivered dose was determined by both HPLC and bioassay (mg TIS). All tests were conducted in triplicate.

Results: The mean respective emitted dose and HPLC recoveries were; 1388mg and 76mg (I-neb), compared with 3504mg and 106mg (Pari). The mean bioassay doses were equivalent to the mean HPLC doses.

Discussion and Conclusions: As I-neb has a delivered dose of 76mg, and AAD Systems have been shown to deposit 60% of the dose in the lung [1], this would result in a TIS lung dose of 45mg. The Pari LC Plus has a higher delivered dose, but the overall lung deposition is only 15% of the fill volume, i.e. 45mg [2]. The results of this test suggest that in patients the lung dose would be similar for the two devices tested.

References

- [1] Denyer J, et al. Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology. *Expert Opin. Drug Del.* 2004; 1(1): 165-176.
- [2] Mullinger B, et al. Characterization of two devices for the inhalation of colistin. *Proceedings of RDD Europe 2005*. Paris, May 25-27. Virginia Commonwealth University.

178 Itraconazole monotherapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis (CF)

D. T-Drnkovic, D. Tjesic-D, J. Kelecic. *Department of Pediatrics, Zagreb School of Medicine, Croatia*

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is an allergic reaction to colonization of the lungs with *Aspergillus fumigatus* (A_f) and affects around 10% of people with CF.

We report of ABPA in a 17 year old girl (dF508 K1303) with CF accompanied by liver cirrhosis and insulin dependant diabetes (CFRD). The criteria for ABPA were: increasing cough, breathlessness, occasional hemoptysis, new infiltrates on radiography and decline in FEV1 from 79 to 63%, with positive laboratory tests (see Table). Because of diabetes, steroids were not given. She was treated with itraconazole 200mg daily for 20 months. No changes in liver function tests or other side-effects were observed. Up till now, ABPA has not recurred (2.5 years after th). Laboratory follow up is in Table:

	A _f in sputum	Total IgE (kU/L)	A _f -IgE (RAST)	FEV1 (% of predicted)	Skin prick test
Before itraconazole	++	1664	4+	63	---
2 months itraconazole	-	1196	4+	69	---
20 months itraconazole	-	235	3+	79-85	---
1 y after th	-	192		77-82	---

Conclusion: At present, there are still no conclusive treatment recommendations for ABPA. Spontaneous resolution is possible. Nevertheless, our patient seemed to benefit from itraconazole monotherapy in circumstances when a complicated course of ABPA could be expected, due to multiple organ CF expression/complications (i.e. cirrhosis, CFRD, hypersplenism, hemoptysis, puberty delay, osteoporosis). Itraconazole monotherapy has been reported previously in a limited number of patients, as well as 2 cases of voriconazole monotherapy recently. However, voriconazole is expensive and also has considerable adverse effects. We think that itraconazole monotherapy should be considered as a reasonable choice of treatment when steroids are deemed unsuitable, especially in patients with no previous ABPA and in countries with low income.

179 Pulmonary deposition of inhaled tobramycin (TOBI), before and after physiotherapy and inhaled salbutamol in cystic fibrosis (CF) patients

M.B. Grotta¹, J. Romanato², E.C.S.C. Etchebehere², A.F. Ribeiro¹, G. Hessel¹, M.A.G.O. Ribeiro³, E.E. Camargo², J.D. Ribeiro¹. ¹Department of Pediatrics, ²Department of Radiology and Nuclear Medicine, ³Department of Physiotherapy, State University of Campinas Medical School, Unicamp, Brazil

Patients with CF are often treated with inhaled antibiotics and physiotherapy. No study evaluating the pulmonary deposition of inhaled antibiotics before and after physiotherapy and bronchodilators has been found in literature.

Aim: To evaluate TOBI pulmonary deposition before and after physiotherapy and inhaled salbutamol.

Patients and Methods: A clinical controlled, prospective study including CF patients colonized by *P. aeruginosa* was done from July to November 2005. Exclusions criteria: pulmonary exacerbation at the scintigraphy moment, changes in medication between phase I and II, FEV1 <25% predicted. Pulmonary scintigraphy was performed in a equipped camera with a LEAP collimator that showed the lungs drug penetration after inhalation with technetium-99mTc marked TOBI and pulmonary perfusion with albumin-99mTc (phase I). Phase II: after physiotherapy with flutter, the same procedure was done in all patients one month later. The efficiency of marked TOBI-99mTc was 87%.

Results: 24 patients (12 males). Mean age (12.85 SD 6.64) ranged from 5-27 years. TOBI pulmonary deposition was lower at the phase II in total lungs: p=0.006, right lung: p=0.003, left lung: p=0.016, anterior right lung: p=0.004; posterior right lung: p=0.003; anterior left lung: p=0.011; posterior left lung: p=0.025, when compared to phase I.

Conclusion: Physiotherapy with flutter and inhaled salbutamol, immediately before TOBI inhalation makes the TOBI pulmonary deposition less efficient in CF patients.

180 Pulmonary deposition of inhaled tobramycin (TOBI), before and after physiotherapy and inhaled salbutamol and correlation with Shwachman Score (SS) in cystic fibrosis (CF) patients

M.B. Grotta¹, J. Romanato², E.C.S.C. Etchebehere², A.F. Ribeiro¹, G. Hessel¹, C.I.S. Santos³, S.R.M. Paula³, E.E. Camargo², J.D. Ribeiro¹. ¹Department of Pediatrics, ²Nuclear Medicine, ³Physiotherapy, State University of Campinas Medical School, Unicamp, Brazil

Patients with CF are often treated with inhaled antibiotics and physiotherapy. No study evaluating the pulmonary deposition of inhaled antibiotics before and after physiotherapy and bronchodilators has been found.

Aim: To evaluate TOBI pulmonary deposition before and after physiotherapy and inhaled salbutamol and to correlate with SS.

Methods: A clinical controlled, prospective study including CF patients colonized by *P. aeruginosa* was done from July/November 2005. Exclusions criteria: pulmonary exacerbation at the scintigraphy moment, changes in medication between phase I and II, FEV1 <25% predicted. Pulmonary scintigraphy was performed in a equipped camera with a LEAP collimator that showed the lungs drug penetration after inhalation with 99mTc marked TOBI and pulmonary perfusion with albumin-99mTc (phase I). Phase II: after physiotherapy with flutter, the same procedure was done in all patients one month later. The efficiency of marked TOBI-99mTc was 87%. The SS was classified in excellent/good; moderate/regular and severe.

Results: 24 patients (12 males). Mean age (12.85 SD 6.64) ranged from 5-27 years. SS: excellent/good: 8 patients; moderate/regular: 16 patients. TOBI pulmonary deposition was lower in phase II in all pulmonary segments in CF patients with moderate/regular SS when compared with excellent/good SS CF patients (p=0.017).

Conclusion: Physiotherapy with flutter and inhaled salbutamol, immediately before TOBI inhalation makes the TOBI pulmonary deposition less efficient in CF patients and has correlation with the CF severity

181 Pulmonary deposition of inhaled tobramycin (TOBI), before and after physiotherapy and inhaled salbutamol and correlation with CF genotype

M.B. Grotta¹, J. Romanato², E.C.S.C. Etebebeher², A.F. Ribeiro¹, G. Hessel¹, C.S. Bertuzzo⁴, P.B.M. Conti³, E.E. Camargo⁴, J.D. Ribeiro¹. ¹Department of Pediatrics, ²Nuclear Medicine, ³Physiotherapy, ⁴Genetics, State University of Campinas Medical School, Unicamp, Brazil

Patients with CF are often treated with inhaled antibiotics and physiotherapy. No study evaluating the pulmonary deposition of inhaled antibiotics before and after physiotherapy and bronchodilators has been found in literature.

Aim: To evaluate TOBI pulmonary deposition before and after physiotherapy and inhaled salbutamol and to correlate with genotype.

Methods: A clinical controlled, prospective study including CF patients colonized by *P. aeruginosa* was done from July-November 2005. Exclusions criteria: pulmonary exacerbation at the scintigraphy moment, changes in medication between phase I and II, FEV1 < 25% predicted. Pulmonary scintigraphy was performed in a equipped camera with a LEAP collimator that showed the lungs drug penetration after inhalation with technetium-99mTc marked TOBI and pulmonary perfusion with albumin-99mTc (phase I). Phase II: after physiotherapy with flutter, the same procedure was done one month later. The efficiency of marked TOBI-99mTc was 87%.

Results: 24 patients (12 males). Mean age (12.85 SD 6.64) ranged from 5–27 years. Delta F 508 homozygous: 7 patients, Delta F heterozygous: 13 patients, other mutations: 4 patients. TOBI pulmonary deposition was lower in all patients of phase II with more high significance in heterozygous. (Homozygous: $p=0.310$, heterozygous: $p=0.043$, others mutations: $p=0.198$).

Conclusion: Physiotherapy with flutter and inhaled salbutamol, immediately before TOBI inhalation makes the TOBI pulmonary deposition less efficient in heterozygous CF patients when compared with CF homozygous and others mutation.

183 Long-term administration of nebulised tobramycin in patients with Cystic Fibrosis

A. Chuchalin¹, K. Gyurkovics², H. Mazurek³, G. Varoli⁴, P.A. Monici Preti⁴. ¹Scientific Research Pulmonology Institute, Russian State Medical University, Moscow, Russia; ²Pulmonology Hospital, Mosdós, Hungary; ³Bronchology and Cystic Fibrosis, Department of National Research Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, Rabka, Poland; ⁴Medical Department Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy

Aims: A new highly concentrated aerosolised tobramycin (300 mg 4 ml) was assessed in a 24-week study period (4 on cycles plus 4 off cycles) in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection.

Methods: In a multicentre, double blind, placebo-controlled design study, 247 patients were randomised to a b.i.d. treatment with tobramycin or placebo, in addition to other anti-pseudomonal therapies. Pulmonary function, PA susceptibility, hospitalisation, ototoxicity and nephrotoxicity were monitored.

Results: In the tobramycin group, mean forced expiratory volume in one second %predicted normal increased from baseline of 11% at week 20, compared to 1% in the placebo group ($p<0.001$ between groups), as well as forced vital capacity ($p=0.022$). Outcome of microbiology (PA eradication, persistence, superinfection) showed a statistically significant difference ($p=0.024$) in favour of the tobramycin group at week 20, with a lower patient hospitalization ($p=0.002$). No significant changes in serum creatinine and auditory function were detected.

Conclusions: Long-term, intermittent administration of aerosolised tobramycin improved pulmonary function and microbiological outcome, decreased hospitalisation and was well tolerated.

182 Comparison of Pari LC-Star and -Plus nebulisers delivering 2.5 mg recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase)

M.R. Elkins¹, P.T.P. Bye^{1,2}. ¹Department of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, ²Woolcock Institute of Medical Research, Sydney, Australia

Aims: The Pari LC-Star nebuliser has a smaller particle size and a higher respirable fraction than the Pari LC-Plus nebuliser. Despite this, some CF centres recommend the LC-Plus for the delivery of rhDNase because of faster output than the LC-Star. However, this recommendation is based on an unpublished study in which the nebulisers were compared in the nebulisation of 8 mL of normal saline. Our aim was therefore to compare the output of the LC-Star and -Plus nebulisers delivering a dose of rhDNase.

Methods: Part A: In a cross-over trial, ten patients with stable CF lung disease inhaled 2.5 mg of rhDNase via LC-Star and -Plus nebulisers, order randomised.

Part B: Six LC-Star and six LC-Plus nebulisers were clamped upright on a benchtop and nebulised 2.5 mg of rhDNase running on medical air at 6 L/min. For each part of the study, the nebulisers were weighed before and after the rhDNase was loaded, and after each minute of the nebulisation period. Both nebulisers have a "dead volume", so the time taken to deliver 85% of the loaded dose (by weight) was calculated.

Results: Part A: The mean (SD) time taken to deliver 85% of the loaded dose was 10 (2) minutes for the LC-Star and 12 (3) minutes for the LC-Plus, $P=0.024$.

Part B: The mean (SD) time taken to deliver 85% of the loaded dose was 8 (2) minutes for the LC-Star and 9 (2) minutes for the LC-Plus, $P=0.89$.

Conclusions: In clinical use, the LC Star delivers a single dose of rhDNase marginally more rapidly than the LC-Plus. In the benchtop setting, the nebulisers deliver a single dose of rhDNase at comparable rates. On the basis of output rates for rhDNase in this study, the LC-Plus should not be recommended over the LC-Star.

184 Aerosolized tobramycin in the treatment of patients with Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection

G. Lenoir¹, N. Aryayev², G. Varoli³, P. Monici Preti³. ¹Médecine Interne et Mucociscidose, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker, Paris, France; ²Odessa Region Clinical Children's Hospital, Odessa, Ukraine; ³Medical Department, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy

Aims: To evaluate the safety and efficacy of a new highly concentrated aerosolised tobramycin (300 mg in 4 ml NaCl solution 0.45%) in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection.

Methods: Fifty-nine patients were randomised in a multicentre, double blind, placebo-controlled design study to a b.i.d. treatment with tobramycin or placebo, over a 4-week period plus a 4-week run-out period without any treatment. Pulmonary function, PA susceptibility, ototoxicity and nephrotoxicity were monitored.

Results: Tobramycin administration was associated with a marked increase of forced expiratory volume in one second % predicted normal from baseline after two (16.11%, 95% CI: 7.94 to 19.09; $p=0.002$ between groups) and four (13.52%, 95% CI: 10.99 to 21.23; $p=0.003$ between groups) weeks of treatment, as well as forced vital capacity (FVC) ($p=0.017$ between groups at week 4) and forced expiratory flow at 25% and 75% FVC ($p=0.004$ between groups at week 4). These increases were not maintained at week 8. Outcome of microbiology (PA eradication, persistence, superinfection) showed a statistically significant difference ($p=0.033$) in favour of the tobramycin group at week 4, not maintained at week 8. Neither ototoxicity nor nephrotoxicity were detected.

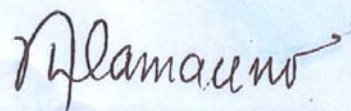
Conclusions: The 4-week treatment with highly concentrated aerosolised tobramycin was well tolerated and effective in improving pulmonary function and microbiological outcome.

I Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Fibrose Cística

São Paulo SP de 27 a 30 de abril de 2006

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho PC.003 **"AVALIAÇÃO DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DA TOBRAMICINA INALATÓRIA (TOBI), ANTES E APÓS FISIOTERAPIA E CORRELACIONAR COM GENÓTIPO DA FIBROSE CÍSTICA (FC)."** de autoria de *Ribeiro, J. D.; Romanato, J.; Etchebehere, E.; Ribeiro, A. F.; Hessel, G.; Bertuzzo, C.; Conti, P. B. M. C.; Camargo, E. E.; Grotta, M. B.* foi selecionado para ser apresentado como Pôster Comentado no durante o I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística realizado de 27 a 30 de abril de 2006 no Hotel Maksoud Plaza em São Paulo, SP.



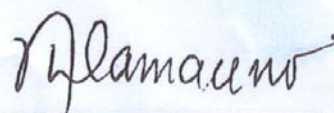
Dra. Neiva Damaceno
Presidente
Comissão Organizadora

I Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Fibrose Cística

São Paulo SP de 27 a 30 de abril de 2006

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho PC.005 **"AVALIAÇÃO DA PENETRAÇÃO PULMONAR DA TOBRAMICINA INALATÓRIA (TOBI), ANTES E APÓS FISIOTERAPIA E SALBUTAMOL INALATÓRIO E CORRELAÇÃO COM ESCORE DE SHWACHMAN (ES) EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FC)"** de autoria de *Grotta, M. B.; Romanato, J.; Etchebehere, E.; Ribeiro, A. F.; Hessel, G.; Santos, C. I. S; Paula, S. R. M.; Camargo, E. E.; Ribeiro, J. D.* foi selecionado para ser apresentado como Pôster Comentado no durante o I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística realizado de 27 a 30 de abril de 2006 no Hotel Maksoud Plaza em São Paulo, SP.



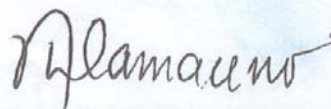
Dra. Neiva Damaceno
Presidente
Comissão Organizadora

I Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Fibrose Cística

São Paulo SP de 27 a 30 de abril de 2006

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho PC.004 **"AVALIAÇÃO DA PENETRAÇÃO PULMONAR DA TOBRAMICINA INALATÓRIA (TOBI), ANTES E APÓS FISIOTERAPIA E SALBUTAMOL INALATÓRIO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FC)."** de autoria de *Grotta, M. B.; Romanato, J.; Etchebehere, E.; Ribeiro, A. F.; Hessel, G.; Ribeiro, M. A. G. O.; Ribeiro, J. D.* foi selecionado para ser apresentado como Pôster Comentado no durante o I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística realizado de 27 a 30 de abril de 2006 no Hotel Maksoud Plaza em São Paulo, SP.



Dra. Neiva Damaceno
Presidente
Comissão Organizadora



29th European
Cystic Fibrosis Conference
Copenhagen 15-18 June 2006

ECFS President
G. Döring, Germany
Conference President
N. Hoiby, Denmark

Scientific Committee
M. Ballmann, Germany
C. Castellani, Italy
C. Colombo, Italy
H. Cuppens, Belgium
K. De Rijcke, Belgium
A. Duff, UK
S. Filborn, UK
A. Filloux, France
E. Gulbins, Germany
H. Heijermann, The Netherlands
N. Hoiby, Denmark
M. Johansson, Sweden
B. Kerem, Israel
E. Kerem, Israel
E. Hvidt Larsen, Denmark
M. Maczak, Czech Republic
S. Madge, UK
M. Mali, Germany
H. McCabe, UK
M. McIlwaine, CON
A. Mehta, UK
P. Murphy, Ireland
T. Pressler, Denmark
D. Sheppard, UK
M. Schönli, Switzerland
M. Sinaasappel, The Netherlands
M. Stern, Germany
C. Taylor, UK
P. Vandamme, Belgium
F. Van Ginderdeuren, Belgium
S. Wolfe, UK

Local Organising Committee

Scientific:
President: N. Hoiby
Vice-President: T. Pressler
O. Clofu
H. Krogh Johansen
C. Moser
K. G. Nielsen
H. Veibert Olesen
P. S. Pedersen
P. O. Schiøtz
M. Schwartz
M. Skov

DK Cystic Fibrosis Association:
B. Hansen (Chairman)
H. Wendel Tybirkær (CEO)

Scientific Secretariat
ECFS
Kastanienparken 7
7470 Karup J.
Denmark
Tel: +45 8667 6260
Fax: +45 8667 6290
Email: info@ecfsoc.org
Web: europeandconference.org

Conference Secretariat
International Conference Services
PO Box 41
Strandvejen 169-171
DK-2900 Hellerup - Copenhagen
Denmark
Tel: +45 7023 5056
Fax: +45 7023 5057
Email: ecfs2006@ics.dk

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

Ms. Milena Baptistella Grotta

Attended the

29th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

Bella Center, Copenhagen, Denmark

June 15-18, 2006

And orally presented

Abstract 180: 'Pulmonary deposition of inhaled tobramycin (TOBI), before and after physiotherapy and inhaled salbutamol and correlation with Shwachman Score (SS) in cystic fibrosis (CF) patients' in Workshop 8, 'What's new in exercise and airway clearance techniques'

The 29th European CF Conference is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME Activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), www.uems.net

The 29th European CF Conference is designated for a maximum of 22 hours of European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she spent in the educational activity.

EACCME credits are recognized by the American Medical Association towards the Physician's Recognition Award (PRA). To convert EACCME credit to AMA PRA category 1 credit, please contact the AMA.

Number of hours

The Danish Medical Association has granted 22 CME hours to the conference. The EACCME has granted 15 European CME credits (ECMEC) to the conference.

Yours sincerely,

Prof. Niels Hoiby
29th European CF Conference President

Conference Organisers



www.ecfsoc.org