

Deposição pulmonar de tobramicina inalatória antes e após fisioterapia respiratória e uso de salbutamol inalatório em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa**

Pulmonary deposition of inhaled tobramycin prior to and after respiratory therapy and use of inhaled albuterol in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*

Milena Baptistella Grotta, Elba Cristina de Sá Camargo Etchebere,
Antonio Fernando Ribeiro, Juliana Romanato,
Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, José Dirceu Ribeiro

Resumo

Objetivo: Avaliar se a fisioterapia respiratória seguida do uso de salbutamol inalatório modifica a deposição pulmonar de tobramicina inalatória em pacientes com fibrose cística (FC) e se a deposição pulmonar apresenta correlação com a gravidade da doença ou com o genótipo. **Métodos:** Um estudo prospectivo foi realizado com pacientes com FC maiores de 6 anos e colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Os critérios de exclusão foram exacerbação pulmonar, mudança terapêutica entre as fases do estudo e $FEV_1 < 25\%$. Todos os pacientes foram submetidos à cintilografia pulmonar com câmara de cintilação com um colimador *low energy all purpose* para avaliar a penetração da droga após a inalação de tobramicina marcada com tecnécio (^{99m}Tc -tobramicina), e à perfusão pulmonar com ^{99m}Tc -macroagregados de albumina (fase 1). Após um mês, foi realizado o mesmo procedimento precedido de fisioterapia respiratória e administração de salbutamol inalatório (fase 2). **Resultados:** Foram incluídos 24 pacientes (12 masculinos) com idade variando de 5 a 27 anos (média \pm dp: $12,85 \pm 6,64$ anos). O escore de Shwachman (ES) foi excelente/bom em 8 pacientes, moderado/regular em 8 e grave em 0. A genotipagem revelou que 7 pacientes eram $\Delta F508$ homozigotos, 13 eram $\Delta F508$ heterozigotos, e 4 apresentavam outras mutações. A deposição pulmonar da tobramicina foi menor na fase 2 em todos os pacientes, sendo menor nos pacientes com ES moderado/regular ($p = 0,017$) e também nos heterozigotos ($p = 0,043$). **Conclusões:** O uso de uma técnica de fisioterapia respiratória e a administração de salbutamol inalatório imediatamente antes do uso de tobramicina inalada diminuem a deposição pulmonar desta última em pacientes com FC, e esta redução tem correlação com a gravidade da doença e genótipo.

Descritores: Fibrose cística; Tobramicina; Terapia respiratória; Albuterol; Cintilografia.

Abstract

Objective: To evaluate whether respiratory therapy followed by the use of inhaled albuterol modifies the pulmonary deposition of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis (CF) and whether pulmonary deposition correlates with disease severity or genotype. **Methods:** A prospective study was carried out including patients with CF older than 6 years of age and colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Exclusion criteria were pulmonary exacerbation, changes in therapy between the study phases and $FEV_1 < 25\%$. All patients were submitted to pulmonary scintigraphy by means of a scintillation camera equipped with a *low energy all purpose* collimator in order to evaluate drug penetration following the administration of inhaled ^{99m}Tc -tobramycin, as well as to pulmonary perfusion with ^{99m}Tc -macroaggregated albumin (phase 1). One month later, the same procedure was performed following respiratory therapy and administration of inhaled albuterol (phase 2). **Results:** We included 24 patients (12 males) aged 5-27 years (mean \pm SD: 12.85 ± 6.64 years). The Shwachman score (SS) was excellent/good in 8 patients, moderate/fair in 16 and poor in 0. Genotyping revealed that 7 patients were $\Delta F508$ homozygotes,

* Trabalho realizado no Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: José Dirceu Ribeiro. Rua Pedro Natalino Zaghi, 80, Condomínio Barão do Café 2, CEP 13085-070, Campinas, SP, Brasil.

Tel 55 19 3289-3874. E-mail: ribeirojd@terra.com.br ou dirceu@fcm.unicamp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu o apoio da United Medical®, que nos forneceu tobramicina inalatória (TOBI®) e o circuito fechado descartável UltraVent™.

Recebido para publicação em 17/3/2008. Aprovado, após revisão, em 5/6/2008.

13 were $\Delta F508$ heterozygotes; and 4 presented other mutations. In all patients, lung deposition of tobramycin decreased in phase 2, especially in those with moderate/fair SS ($p = 0.017$) and in heterozygotes ($p = 0.043$).

Conclusions: The use of a respiratory therapy technique and the administration of inhaled albuterol immediately prior to the use of inhaled tobramycin decreased the pulmonary deposition of the latter in CF patients, and this reduction correlates with disease severity and genotype.

Keywords: Cystic fibrosis; Tobramycin; Respiratory therapy; Albuterol; Radionuclide imaging.

Introdução

A melhora no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística (FC) deve-se, principalmente, à efetividade dos antibióticos utilizados para prevenir e controlar a infecção pulmonar, principal causa de morbidade e mortalidade da doença.⁽¹⁾

Em países industrializados, houve um aumento na sobrevida destes pacientes—de 14 anos em 1969 para mais de 30 anos em 2001—com o uso sistemático dos antibióticos.⁽²⁾ Apesar disso, 80% dos pacientes com FC tornam-se colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, e 90% evoluirão para doença pulmonar progressiva crônica fatal.⁽³⁾ A idade de início da infecção crônica por *P. aeruginosa* é um preditor da idade do óbito.⁽⁴⁾

Acredita-se que o aumento da prevalência e o aparecimento precoce de *P. aeruginosa* devem-se ao uso contínuo de antibioticoterapia contra *Staphylococcus aureus*. Vários estudos discutem esta hipótese, com achados confirmatórios em diferentes centros de pesquisa, como no Canadá,⁽⁵⁾ EUA,⁽⁶⁾ Alemanha⁽⁷⁾ e Reino Unido.⁽⁸⁾

Nas décadas de 70 e 80, a ênfase no tratamento constituía-se na antibioticoterapia intravenosa contra a infecção por *P. aeruginosa*, com melhora da sobrevida.⁽¹⁾

Porém, a administração intravenosa de antibióticos é limitada por uma série de fatores: muitos penetram pobremente no escarro, requerendo altas doses para produzir concentrações efetivas, além de apresentarem maiores riscos de ototoxicidade, vestibulotoxicidade e nefrotoxicidade.

Essas complicações geralmente levam à hospitalização, que pode interromper a vida social e educacional da criança, acarretando um aumento do custo da doença e a possibilidade de exposição à infecção nosocomial.⁽⁹⁾

Apesar da melhora clínica e da função pulmonar, a antibioticoterapia intravenosa tem efeito transitório, com retorno da densidade

bacteriana no escarro a níveis de pré-tratamento entre 2 e 6 semanas após o término do tratamento.⁽¹⁰⁾ Assim, a administração crônica de antibioticoterapia oral foi proposta, em muitos centros, como tentativa de suprimir a colonização bacteriana.

Posteriormente, surgiu o interesse na administração de antibióticos por via inalatória pela vantagem da deposição da droga diretamente no sítio da infecção e da redução do risco de toxicidade sistêmica.⁽¹¹⁾

A partir de então, vários estudos sobre antibióticos inalatórios (AIs) têm apresentado resultados animadores, como a melhora da função pulmonar,⁽¹¹⁻¹⁵⁾ a diminuição da deterioração da função pulmonar^(12,16,17) e a redução do número de hospitalizações.^(11,15,17)

Os aminoglicosídeos são os mais utilizados porque estão disponíveis em forma inalatória e apresentam efeito prolongado, menor toxicidade sistêmica, gosto agradável e pouca resistência bacteriana quando usados de forma intermitente.⁽¹⁸⁾

A variabilidade na deposição pulmonar dos AIs tem sido estudada, e vários fatores, isolados ou associados, têm sido apontados como barreira à passagem e distribuição⁽¹⁹⁾ dos aerossóis nas vias aéreas dos pacientes com FC. Dentre estes fatores, são citados a maior viscosidade do muco,⁽¹⁶⁾ a obstrução do fluxo aéreo por rolha de muco, deficiência da depuração mucociliar, tamanho das partículas inaladas e tipo de inalador utilizado.⁽²⁰⁾

Alguns poucos estudos, nos quais quantificou-se a deposição broncopulmonar de radioaerossol, apresentaram resultados semelhantes. Um deles demonstrou que aproximadamente 7% da tobramicina inalada atinge os pulmões, e apenas 16% desta é depositada periféricamente.⁽²¹⁾ Em outro estudo, concluiu-se que 10% da tobramicina inalada foi depositada

nos pulmões, e 90% ficou retida na orofaringe, foi deglutida ou exalada para atmosfera.⁽²²⁾

Além disso, alguns autores comprovaram a ocorrência de broncoespasmo induzido por Als, demonstrando alterações na prova de função pulmonar e constrição da musculatura lisa do brônquio após o uso de colistina inalatória.⁽²³⁾

Tem-se sugerido, então, que os Als sejam precedidos de fisioterapia respiratória, uso de broncodilatadores, agentes mucolíticos ou DNase recombinante humana na tentativa de desobstruir a árvore brônquica, com diminuição do broncoespasmo induzido e maior penetração pulmonar do antibiótico.⁽²⁴⁾

O objetivo deste estudo foi avaliar a deposição pulmonar da tobramicina inalatória em pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa* através de cintilografia pulmonar, comparando-se a penetração deste radiofármaco antes e após o uso de medidas de desobstrução brônquica, com a utilização de fisioterapia respiratória e salbutamol inalatório, e relacionar esses dados com um escore de gravidade e mutações.

Métodos

Realizou-se um estudo clínico, prospectivo, longitudinal e de intervenção. Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes maiores de 6 anos com diagnóstico de FC, confirmado por história clínica sugestiva, pelo menos dois testes de suor através do método de iontoforese por pilocarpina com resultados alterados e/ou identificação de duas mutações do gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR), e colonizados cronicamente por *P. aeruginosa*, comprovado por 3 culturas positivas de escarro ou *swab* de orofaringe, em 6 meses de acompanhamento no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), no período entre junho e novembro de 2005.

Foram excluídos os pacientes com sinais de insuficiência respiratória aguda (exacerbação pulmonar) no momento dos testes, com necessidade de mudança terapêutica entre as fases do estudo e/ou $VEF_1 < 25\%$ do previsto.

A idade e o gênero foram anotados no momento do início dos exames.

O escore de Shwachman (ES) avalia a gravidade clínica dos pacientes com FC utilizando critérios clínicos de nutrição, atividade geral,

exame físico e achados de radiografia. Este escore foi avaliado por três médicos seguindo os critérios recomendados pelo autor original,⁽²⁵⁾ e uma média dos valores encontrados foi calculada, sendo classificados como excelente/bom aqueles pacientes que atingiram uma pontuação maior que 70, como moderado/regular aqueles com pontuação entre 41 e 70, e como grave aqueles com menos de 40 pontos.

A mutação do gene codificador de CFTR foi pesquisada em cada paciente no momento do diagnóstico pela equipe de genética do hospital.

Desenho do estudo

Fase 1: Os pacientes foram submetidos à cintilografia pulmonar com inalação de tobramicina marcada com tecnécio (^{99m}Tc) e à perfusão pulmonar com macroagregados de albumina com o mesmo marcador (^{99m}Tc -MAA) para avaliação da penetração isolada da droga na árvore brônquica.

Fase 2: Após um mês, os pacientes foram submetidos a medidas de desobstrução brônquica com fisioterapia respiratória através do uso de Flutter VRP1® (Scandipharm Inc., Suíça)^(26,27) e inalação com salbutamol inalatório (200 μg), utilizando-se um espaçador em pacientes com 6 anos de idade ou bocal em pacientes maiores que 6 anos. Em seguida, foram novamente submetidos à inalação do radiofármaco, cintilografia e perfusão pulmonar, utilizando-se os mesmos parâmetros de aquisição.

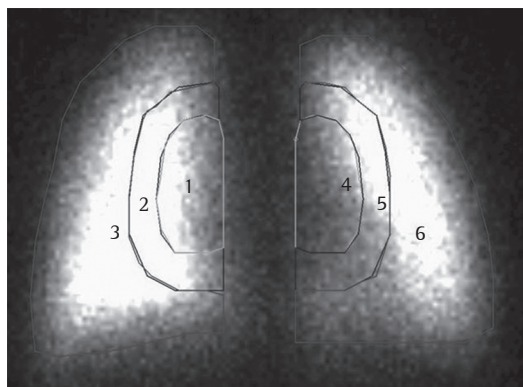


Figura 1 – Regiões de interesse da captação pulmonar de ^{99m}Tc -tobramicina inalatória: 1: central direita; 2: média direita; 3: periférica direita; 4: central esquerda; 5: média esquerda; e 6: periférica esquerda.

A marcação da tobramicina seguiu métodos descritos para outros aminoglicosídeos.⁽²¹⁾ Preparou-se uma solução dissolvendo 10 mg de cloreto estano em 10 mL de ácido clorídrico (adicionando 0,5 µL de ácido clorídrico fumegante a 9,5 mL de água destilada); a 50 mL desta solução foram acrescentados 3 mL (120 mg) de tobramicina. A mistura foi submetida a um fluxo de nitrogênio por 10 min, a fim de retirar o oxigênio livre na solução. O pH, que deve permanecer em torno de 6,0, foi medido através fita de pH. Para a preparação do radiofármaco inalatório, corrigiu-se o pH com solução de hidróxido de sódio até atingir pH 8-9, adicionou-se em seguida o pertecnato-^{99m}Tc (30 mCi em 0,5 mL de salina 0,9%), e a mistura foi filtrada através de membrana de 0,22 µm (Millipore Corporate Headquarters, Billerica, MA, EUA). Realizou-se o

controle de qualidade do filtrado, que foi transferido para o frasco de inalação com a quantidade de material necessária para um paciente.

O rendimento de marcação da tobramicina-^{99m}Tc foi de aproximadamente 87%.

A inalação da ^{99m}Tc-tobramicina foi realizada de acordo com as medidas de segurança para material radioativo. Por este motivo, foi utilizado um circuito fechado descartável (UltraVent™; Mallinckrodt Medical Inc., St Louis, MO, EUA) com 1 mL de ^{99m}Tc-tobramicina.

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

A peça bucal foi devidamente ajustada dentro da boca do paciente, com o nariz preso com *clip* nasal descartável. Solicitou-se ao paciente

Tabela 1 - Comparação entre os valores da deposição pulmonar de ^{99m}Tc-tobramicina inalatória em todos os segmentos pulmonares nas fases 1 e 2 (n = 24).

Segmentos pulmonares	Fase do estudo	Média ^a	dp ^a	Erro da média ^a
1	1	24.799,76	16.989,48	3.467,96
1	2	20.191,63	12.653,27	2.582,84
2	1	42.552,54	13.846,37	2.826,38
2	2	36.087,29	11.046,60	2.254,86
3	1	75.016,04	23.916,03	4.881,84
3	2	69.258,33	21.547,59	4.398,38
4	1	26.975,96	18.421,29	3.760,23
4	2	22.081,21	13.818,02	2.820,59
5	1	42.149,96	10.786,91	2.201,87
5	2	37.165,67	8.501,17	1.735,29
6	1	74.279,67	22.570,54	4.607,19
6	2	68.824,04	18.753,72	3.828,09
7	1	17.690,83	6.084,02	1.241,90
7	2	15.997,13	4.868,52	993,78
8	1	35.791,71	12.947,40	2.642,88
8	2	32.739,96	9.825,77	2.005,68
9	1	70.345,96	26.122,23	5.332,18
9	2	60.922,50	20.545,37	4.193,81
10	1	21.332,79	8.759,26	1.787,98
10	2	19.474,21	5.957,48	1.216,07
11	1	40.219,71	15.000,59	3.061,98
11	2	35.882,00	10.226,98	2.087,57
12	1	74.794,21	25.612,43	5.228,11
12	2	67.807,67	19.924,53	4.067,08

1: região de interesse (RI) 1, pulmão anterior direito (região interna); 2: RI 2, pulmão anterior direito (região média); 3: RI 3, pulmão anterior direito (região posterior); 4: RI 1, pulmão posterior direito (região interna); 5: RI 2, pulmão posterior direito (região média); 6: RI 3, pulmão posterior direito (região posterior); 7: RI 4, pulmão anterior esquerdo (região interna); 8: RI 5, pulmão anterior esquerdo (região média); 9: RI 6, pulmão anterior esquerdo (região posterior); 10: RI 4, pulmão anterior esquerdo (região interna); 11: RI 5, pulmão posterior esquerdo (região média); e 12: RI 6, pulmão posterior esquerdo (região posterior). ^aValores em quilocontagens.

que fossem realizadas respirações profundas e vagarosas pela boca durante 10 min. 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.

Após a inalação, o paciente era colocado na sala de exames em decúbito dorsal horizontal, e imagens estáticas de cintilografia pulmonar foram obtidas em uma câmara de cintilação equipada com um colimador *low energy all purpose* com 500 quilocontagens. Em seguida, foram obtidas imagens estáticas de perfusão com injeção de ^{99m}Tc-MAA.

As técnicas de utilização do Flutter® foram realizadas com todos os pacientes em dois estágios. No primeiro estágio, foram realizadas 10 respirações com o objetivo de soltar e mobilizar o muco. Inicialmente, o paciente assumia uma posição ereta e relaxada, inspirava normal e vagarosamente, mas sem encher completamente os pulmões, segurava a respiração por 2-3 s, colocava o Flutter® na boca, ajustava a inclinação e, com as bochechas rígidas, expirava com rapidez razoável, mas sem velocidade forçada e sem esvaziar os pulmões completamente, tentando evitar a tosse. No segundo estágio, eram realizadas 2 repetições com o objetivo de eliminar o muco. O paciente inspirava vagarosamente, enchendo completamente

os pulmões, segurava a respiração por 2-3 s, colocava o Flutter® na boca, ajustava a inclinação e, com as bochechas rígidas, expirava vigorosamente através do Flutter® esvaziando os pulmões de forma mais completa possível. Por último, era iniciada a tosse espontaneamente ou através de *huffing*. No total, 10 repetições foram realizadas, supervisionadas pela mesma fisioterapeuta previamente treinada.

A administração de salbutamol inalatório foi realizada logo após o término da técnica respiratória, e a cintilografia pulmonar foi realizada 15-30 min após.

As imagens realizadas nas fases 1 e 2 foram quantificadas e classificadas de acordo com regiões de interesse definidas nas porções internas, médias e periféricas de ambos os pulmões (Figura 1).

Para avaliar a penetração pulmonar da ^{99m}Tc-tobramicina, foi realizado o teste t pareado nos mesmos pacientes antes e após a realização da fisioterapia e da administração de salbutamol inalatório.

O teste t para amostras pareadas comparou as médias de duas variáveis (grupo simples). Para cada caso, foi calculada a diferença entre os valores das duas variáveis e foi testado se a média era diferente do valor 0. Para cada variável, foram calculados a média, tamanho da amostra, dp da média e erro-padrão da média.

Tabela 2 – Comparação entre os valores da deposição pulmonar de ^{99m}Tc-tobramicina inalatória em todos os segmentos pulmonares nas fases 1 e 2, utilizando-se teste t pareado com IC95%.

Segmentos pulmonares	Média ^a	dp ^a	Erro da média ^a	Menor ^a	Maior ^a	p
1	4.608,13	6.916,35	1.411,79	1.687,61	7.528,64	0,003
2	6.465,25	9.032,72	1.843,80	2.651,07	10.279,43	0,002
3	5.757,75	18.424,67	3.760,92	-2.022,35	13.537,77	0,139
4	4.894,75	7.381,34	1.506,70	1.777,88	8.011,62	0,004
5	4.984,29	8.210,77	1.676,02	1.517,19	8.451,40	0,007
6	5.455,67	16.892,25	3.448,12	-1.677,35	12.588,60	0,127
7	1.693,71	4.094,79	835,85	-35,37	3.422,79	0,054
8	3.051,75	7.907,56	1.614,12	-287,32	6.390,82	0,071
9	9.423,46	17.959,15	3.665,90	1.839,97	17.006,94	0,017
10	1.858,58	6.603,22	1.347,88	-929,71	4.646,88	0,181
11	4.337,71	9.967,94	2.034,70	128,62	8.546,80	0,044
12	6.986,54	15.060,82	3.074,28	626,91	13.346,17	0,033

1: região de interesse (RI) 1, pulmão anterior direito (região interna); 2: RI 2, pulmão anterior direito (região média); 3: RI 3, pulmão anterior direito (região posterior); 4: RI 1, pulmão posterior direito (região interna); 5: RI 2, pulmão posterior direito (região média); 6: RI 3, pulmão posterior direito (região posterior); 7: RI 4, pulmão anterior esquerdo (região interna); 8: RI 5, pulmão anterior esquerdo (região média); 9: RI 6, pulmão anterior esquerdo (região posterior); 10: RI 4, pulmão anterior esquerdo (região interna); 11: RI 5, pulmão posterior esquerdo (região média); e 12: RI 6, pulmão posterior esquerdo (região posterior). ^aValores em quilocontagens.

Tabela 3 – Comparação entre os valores da deposição pulmonar de ^{99m}Tc -tobramicina inalatória nas fases 1 e 2 em relação ao Escore de Shwachman, utilizando teste t pareado.

Escore de Shwachman	Segmentos pulmonares	Correlação	p
Excelente/bom (n = 8)	1	0,529	0,177
	2	0,538	0,169
	3	0,399	0,327
	4	-0,704	0,051
	5	0,534	0,173
	6	-0,685	0,061
	7	0,011	0,980
Moderado/regular (n = 16)	1	0,847	0,000
	2	0,826	0,000
	3	0,829	0,000
	4	0,821	0,000
	5	0,838	0,000
	6	0,825	0,000
	7	0,586	0,017

1: pulmão anterior direito; 2: pulmão posterior direito; 3: pulmão anterior esquerdo; 4: pulmão posterior esquerdo; 5: pulmão direito; 6: pulmão esquerdo; e 7: total dos pulmões.

Para cada par de variáveis comparadas (antes e após a fisioterapia), foram utilizados: correlação, teste t, diferença média, IC95%, dp da diferença da média e erro-padrão da diferença da média. Para o processamento dos dados utilizou-se o programa SPSS versão 7.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas, HC-Unicamp, e os pacientes, ou seus pais ou responsáveis no caso de menores de idade, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início dos exames.

Resultados

Foram selecionados 27 pacientes. Três foram excluídos: 1 por dificuldade técnica de se realizar a comparação entre as áreas pulmonares de interesse pois o mesmo havia sido submetido à lobectomia esquerda aos 5 anos de idade, sem causa conhecida; 1 por se negar a realizar a segunda fase do estudo; e 1 por necessidade de descolonização entre as fases.

A idade dos pacientes variou de 5 a 27 anos (média \pm dp: 12,85 \pm 6,64 anos), e 12 eram do sexo masculino. Em relação ao ES, 16 pacientes foram classificados como moderado/regular, 8 como excelente/bom e nenhum como grave.

A análise genética mostrou que 7 pacientes eram ΔF508 homocigotos, 13 eram ΔF508 heterocigotos, e 4 apresentavam outras mutações.

As imagens de perfusão permaneceram inalteradas entre as fases 1 e 2 do estudo, sugerindo que não houve infecção durante o período.

A deposição pulmonar da tobramicina inalatória na maioria das áreas de interesse dos pulmões, nos pulmões direito e esquerdo e no total dos pulmões foi menor na fase 2 do que na fase 1 ($p < 0,05$; Tabelas 1 e 2).

Os pacientes com ES moderado/regular apresentaram menor deposição da tobramicina inalatória em relação aos pacientes com escore excelente/bom ($p < 0,05$; Tabela 3).

Os heterocigotos para mutação ΔF508 também apresentaram menor deposição da droga inalada em relação aos homocigotos e aos pacientes com outras mutações (Tabela 4).

Discussão

O uso de AIs para o trato respiratório inferior em 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 do que na terapia parenteral.

Apesar do uso amplamente disseminado, existem dúvidas sobre a variabilidade da deposição pulmonar dos AIs. A maioria dos estudos mostra que a obstrução intrapulmonar e as formas graves da FC reduzem a distribuição periférica dos AIs nos pulmões.⁽²¹⁾

Tabela 4 – Comparação entre os valores da deposição pulmonar de ^{99m}Tc-tobramicina inalatória nas fases 1 e 2 em relação ao genótipo da fibrose cística, utilizando teste t pareado.

Mutações	Segmentos pulmonares	Correlação	p
ΔF508 homozigotos (n = 7)	1	0,749	0,053
	2	0,879	0,009
	3	0,585	0,167
	4	0,790	0,035
	5	0,817	0,025
	6	0,702	0,079
	7	0,451	0,310
ΔF508 heterozigotos (n = 13)	1	0,621	0,024
	2	0,507	0,077
	3	0,666	0,013
	4	0,664	0,013
	5	0,550	0,051
	6	0,675	0,011
	7	0,567	0,043
Outras mutações (n = 4)	1	0,840	0,160
	2	0,802	0,198
	3	0,887	0,113
	4	0,856	0,144
	5	0,825	0,175
	6	0,873	0,127
	7	0,802	0,198

1: pulmão anterior direito; 2: pulmão posterior direito; 3: pulmão anterior esquerdo; 4: pulmão posterior esquerdo; 5: pulmão direito; 6: pulmão esquerdo; e 7: total dos pulmões.

Alguns autores notaram que crianças com FC apresentavam um acúmulo de radioaerossol em regiões centrais dos pulmões e traquéia, o que não foi identificado em indivíduos saudáveis, provavelmente devido à obstrução brônquica e ao prejuízo da depuração mucociliar.⁽²⁸⁾ Outros autores demonstraram que a deposição broncopulmonar de aerossóis não é uniforme em pacientes com FC em comparação com indivíduos saudáveis.⁽¹⁹⁾

Por estes motivos, *The Cystic Fibrosis Trust*⁽²⁹⁾ recomenda que todos os pacientes colonizados cronicamente com *P. aeruginosa* devam ser orientados para tratamento com antibioticoterapia inalatória específica, precedida por fisioterapia respiratória e uso de um broncodilatador para maximizar a deposição pulmonar e proteger da obstrução brônquica induzida pelo AI.

O consenso europeu sobre antibioticoterapia contra *P. aeruginosa* na FC também sugere o emprego de fisioterapia respiratória, uso de

broncodilatador ou agente mucolítico antes da administração do AI para melhorar a deposição broncopulmonar do medicamento.⁽²⁴⁾

Alguns autores sugeriram o uso de salbutamol inalatório antes da fisioterapia respiratória e o uso de AI após a fisioterapia.⁽¹⁾ Também sugeriram que o broncodilatador poderia ser acrescentado à solução do AI.

Apesar do uso indiscriminado dos AIs, incentivado pelos consensos e entidades de classes, não encontramos pesquisas científicas na literatura que comprovassem essas 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 tobramicina, ao contrário do que se esperaria baseado nos consensos.

Técnicas de fisioterapia respiratória têm sido utilizadas como coadjuvantes do tratamento da FC em todos os centros de referência. Embora essas técnicas acompanhem os pacientes com FC por toda vida, não existem trabalhos que tenham avaliado a eficácia das mesmas sobre a penetração de drogas nos pulmões destes pacientes, com diferentes idades e gravidades.

Neste estudo, foi utilizado Flutter® como técnica de fisioterapia respiratória por ser uma técnica de fácil aprendizagem e, deste modo, permitiu que um padrão fosse seguido por todos os pacientes sem interferências do profissional. Esta técnica pode ser utilizada em crianças e apresenta maior aderência à sua realização no domicílio dos pacientes. Além disso, ela é comprovada cientificamente como eficaz quando comparada à fisioterapia convencional.^(26,27) O Flutter® é um dispositivo que produz uma pressão oscilatória que é transmitida para toda árvore traqueobrônquica, com pressão entre 18 e 22 cmH₂O na expiração normal e acima de 35 cmH₂O na expiração forçada. Tem como objetivo mobilizar o muco e removê-lo com o mecanismo de tosse.⁽²⁶⁾

Como esta técnica mobiliza e remove o muco, acreditamos que esta secreção tenha sido desprendida das pequenas vias aéreas e impactada nas grandes vias aéreas, diminuindo a penetração do AI, o qual foi administrado imediatamente após a sua realização.

Provavelmente, pacientes com FC necessitam de um tempo maior para remover as secreções brônquicas, já que a depuração 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 AI em vias aéreas com injúria e obstrução pulmonares.

Os pacientes ΔF508 heterozigotos também apresentaram menor deposição pulmonar de tobramicina inalatória. Estes pacientes eram mais velhos, apresentavam maior progressão da doença pulmonar e, portanto, escores clínicos mais graves.

A partir de nossos resultados, surgem questionamentos intrigantes e que necessitam resposta para a comunidade que trabalha com FC:

- Quantas horas após a fisioterapia respiratória os AIs deveriam ser administrados?
- Deveriam os pacientes com FC utilizar o salbutamol antes dos AIs?

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 sobre FC no mundo orientassem o uso de fisioterapia respiratória e de broncodilatador para aumentar a sua deposição pulmonar, mesmo sem comprovação científica.

Nossos dados permitem concluir que a deposição pulmonar de ^{99m}Tc-tobramicina, em pacientes com FC, é prejudicada quando precedida por fisioterapia respiratória e uso de salbutamol. Desta maneira, o uso de broncodilatadores e das técnicas de fisioterapia respiratória, preconizado pela maioria dos consensos para tratamento da FC, necessitam de mais pesquisas para confirmar a real eficácia destes procedimentos antes da administração dos AIs.

Referências

1. Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1993;68(6):788-92.
2. Döring G, Hoiby N; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004;3(2):67-91.
3. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
4. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis Committee. *Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis*. 1997. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1997.
5. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
6. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002;140(3):299-305.
7. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(1):13-6.
8. McCaffery K, Olver RE, Franklin M, Mukhopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54(5):380-3.
9. Pennington JE. Penetration of antibiotics into respiratory secretions. *Rev Infect Dis*. 1981;3(1):67-73.
10. McLaughlin FJ, Matthews WJ Jr, Strieder DJ, Sullivan B, Taneja A, Murphy P, et al. Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocillin-tobramycin, and azlocillin-placebo. *J Infect Dis*. 1983;147(3):559-67.
11. Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 1981;2(8256):1137-9.
12. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30.
13. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1740-6.
14. Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, Williams-Warren J, Weber A, et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7(4):265-71.
15. 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(3):272-9.
16. MacLusky IB, 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(1):42-8.
17. Steinkamp G, Tümmler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Döring G, et al. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989;6(2):91-8.
18. Smith AL. Inhaled antibiotic therapy: What drug? What dose? What regimen? What formulation? *J Cyst Fibros*. 2002;1(Suppl 2):189-93.
19. Laube BL, Links JM, LaFrance ND, Wagner HN Jr, Rosenstein BJ. Homogeneity of bronchopulmonary distribution of ^{99m}Tc aerosol in normal subjects and in cystic fibrosis patients. *Chest*. 1989;95(4):822-30.
20. Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax*. 1988;43(4):318-22.
21. Mukhopadhyay S, Staddon GE, Eastman C, Palmer M, Davies ER, Carswell F. The quantitative distribution of

- nebulized antibiotic in the lung in cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994;88(3):203-11.
22. Braude AC, Hornstein A, Klein M, Vas S, Rebeck AS. Pulmonary disposition of tobramycin. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(5):563-5.
23. Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(7):656-8.
24. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J.* 2000;16(4):749-67.
25. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958;96(1):6-15.
26. 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 the ThAIRapy Vest. *J Cardiopulm Rehabil.* 1998;18(4):283-9.
27. Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care.* 2001;46(11):1276-93.
28. Sanchis J, Dolovich M, Rossman C, Wilson W, Newhouse M. Pulmonary mucociliary clearance in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1973;288(13):651-4.
29. Cystic Fibrosis Trust. The Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group [report on the Internet]. 2nd ed. Bromley: Cystic fibrosis Trust; 2002. p. 27-33. Available from: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_3200Antibiotic_Treatment.pdf.

Sobre os autores

Milena Baptistella Grotta

Doutoranda em Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Elba Cristina de Sá Camargo Etchebere

Professora Assistente do Departamento de Radiologia. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Antonio Fernando Ribeiro

Chefe do Setor de Fibrose Cística. Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Juliana Romanato

Médica Radiologista. Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro

Chefe do Ambulatório de Fisioterapia Pediátrica. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

José Dirceu Ribeiro

Chefe do Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.