

# TERAPIA ANTIBIÓTICA INALATÓRIA

PASSADO, PRESENTE E FUTURO  
NO DESAFIO À RESISTÊNCIA  
MICROBIANA

# HISTÓRIA DA TERAPIA INALATÓRIA

---

**Fiel Chest 2001; 120: 87-**

- A terapia inalatória tem sido usada desde os primórdios da medicina, inicialmente com o vapor de água
- Hoje são usadas com técnicas sofisticadas: nebulizadores a jato, ultrassônicos, inaladores com dose-ajustada e com pó seco e micronebulizadores

# HISTÓRIA DA TERAPIA INALATÓRIA

## Áreas de interesse:

- Doenças Pulmonares: Asma, Fibrose Cística, Bronquiectasias, Tuberculose
- Doenças não Pulmonares: Diabetes, Paget, Analgesia, Câncer de mama e próstata, Infertilidade, Rejeição à enxerto, Nanismo Hipofisário

# HISTÓRIA DA TERAPIA INALATÓRIA

## Vantagens:

1. Diminuição da toxicidade sistêmica
2. Maior concentração do agente *in situ*
3. Maior adesão
4. Menor necessidade de internação
5. Menores custos

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

Cole J Chemother 2001; 13: 345-

Justificativas:

- Altas concentrações no sítio de infecção
- Diminuição da absorção sistêmica
- ▶ Otimizar a farmacodinâmica (ação bactericida máxima)
- ▶ Minimizar o aparecimento de resistência
- ▶ Minimizar efeitos adversos

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## Variáveis

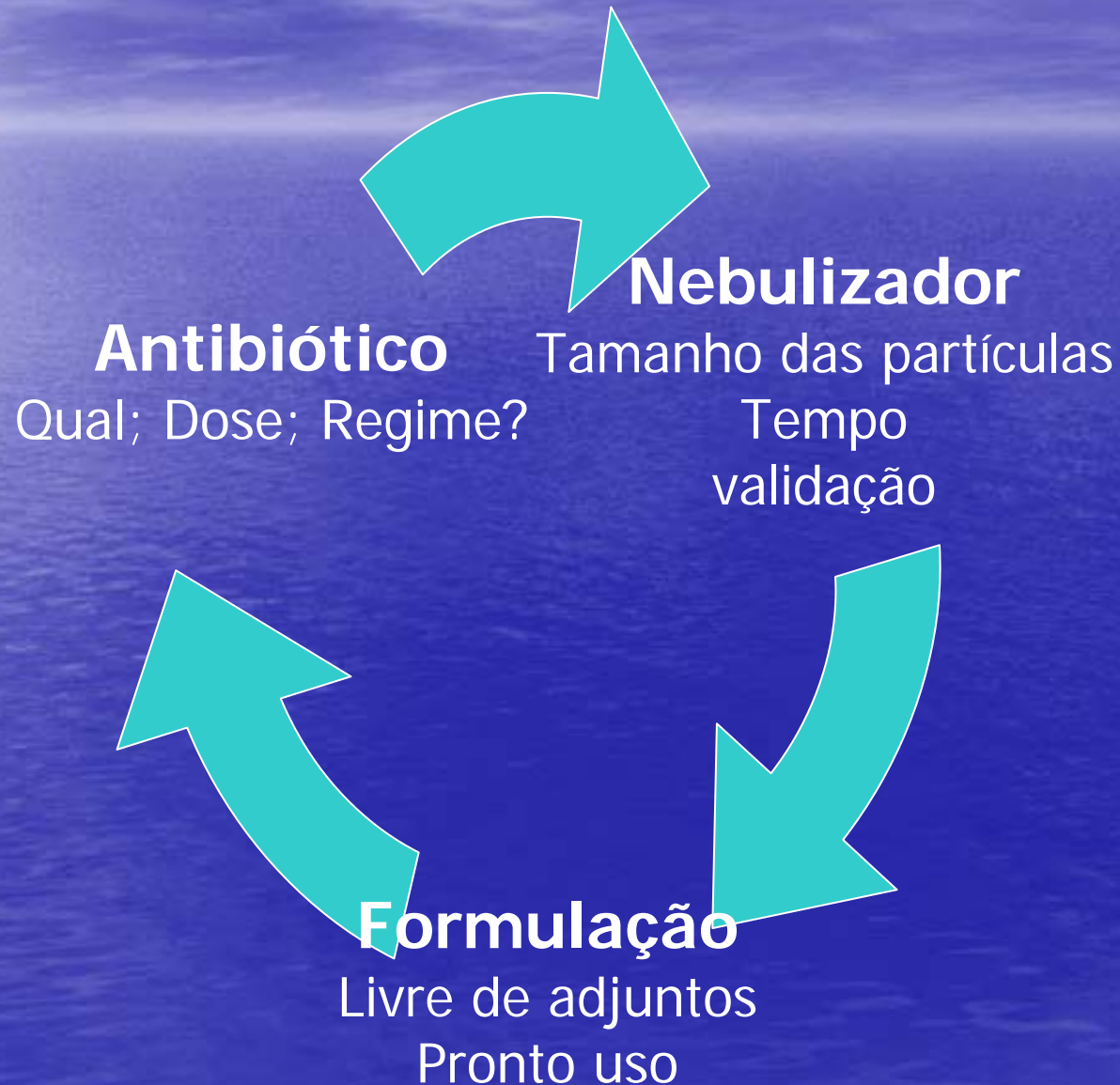
### 1. Antibiótico:

- Classe
- pH
- Osmolaridade
- Adjuvantes e conservantes

### 2. Dispositivo Inalatório:

- Tamanho das partículas
- Dispersão nas vias aéreas

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO



# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## Formulação do Antibiótico

- Osmolaridade aceitável: 150 – 550 mOsm
- Faixa de pH: 4,5 – 8,7
- Concentração de Cloro: 31 – 300 mM
- Livre de adjuntos: Fenol, Bissulfitos, Parabens, Edetato de Sódio
- Ex: TOBI® = pH 6 e 160 mOsm

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- **Formulação do Antibiótico**

1. Gentamicina (60, 80, 120, 160 e 280 mg):

- Metil e Propilparabeno
- Metabissulfito de Sódio
- Edetato de Sódio
- pH= 4 – 4,5

2. Colistina (0,5, 1 e 2 MU):

- Cloreto de Sódio
- pH= 7,5

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- **Formulação do Antibiótico**

3. Amicacina (100, 250 e 500 mg):

- Bissulfito de Sódio
- Citrato de Sódio
- pH= 4,5

4. Imipenem/Cilastatina (500 mg):

- pH= 6,5

5. Polimixina B (0,5 MU/10 ml):

- pH= 7
- Osmolaridade de 10

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## **Nebulizadores**

**Campbell Chest 1999; 116: 775**

- Inaladores com dose-ajustada ou pó seco são impraticáveis para dispersar antibióticos
- Micronebulizadores não foram testados
- Nebulizador Ultrassônico não requer fonte de gás e produz alto débito de aerossóis; tem como desvantagens: ser caro, a solução esquentada e a vida útil é de 1.000 usos

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

---

## **Nebulizadores**

- Nebulizadores a Jato: aerossóis são produzidos por pressão de gás e reciclados dentro da solução, portanto com variações no tamanho e no débito; como vantagens têm baixo custo e são os mais validados em FC

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## Nebulizadores

Brain Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1325-

- Tamanho das partículas:  $> 5\mu$  em VAS  
 $< 5\mu$  nos alvéolos
- Superar o escarro (muco): formação de barreira mecânica e inibição de antibióticos
- ▶ A concentração do antibiótico deve ser de 25 vezes o CIM no escarro
- ▶ CIM<sub>90</sub> *P.aeruginosa* = 4  $\mu\text{g/mL}$   $\rightarrow$  400  $\mu\text{g/g}$

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## Classes de Antibióticos

Pea CID 2006; 42:1764

- Antibióticos hidrofílicos ( $\beta$ -lactâmicos, glicopeptídeos, aminoglicosídeos) alcançam baixas concentrações no líquido epitélio-endotelial dos alvéolos quando administrados por via sistêmica
- O escarro é uma barreira mecânica à qualquer classe de antibióticos e inibe aminoglicosídeos, macrolídeos e quinolonas
- ► Necessitam de altas doses → maior toxicidade

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## Classes de Antibióticos

**Smith J Pediatr 1988; 112: 547-**

- Concentrações no escarro de Tobramicina:  
por via sistêmica = 1- 8  $\mu\text{g/g}$   
por via inalatória = 1.200  $\mu\text{g/g}$
- Concentrações no sangue de Tobramicina:  
por via sistêmica = 10 – 20  $\mu\text{g/mL}$   
por via inalatória = 1  $\mu\text{g/mL}$   
(nível tóxico > 20  $\mu\text{g/mL}$ )

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM FIBROSE CÍSTICA (FC)

Estudo	Droga	Duração	Número	FEV1
Hodson 1981	Gentamicina 80 mg 2 x dia	12 meses	20	↑
Kun 1984	Gentamicina 20 mg 2 x dia	12 meses	29	↓
Jensen 1987	Colistina 1 MU 2 x dia	3 meses	40	↓
Macluskey 1989	Tobramicina 80 mg 2xdia	32 meses	27	↓ ↑
Ransey 1993	Tobramicina 600 mg 2xdia	3 meses	71	↑ ↑
Ransey 1999	TOBI® 300 mg 2 x dia	6 meses	520	↑ ↑
Hodson 2000	TOBI® 300 mg 2 x dia	1 mês	115	↑
	Colistina 1 MU 2 x dia	1 mês	115	↓

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM FIBROSE CÍSTICA (FC)

## Ransey NEJM 1999; 340: 23-

Estudo prospectivo, controlado, duplo-cego em 520 pacientes por 6 meses

TOBI<sup>®</sup> 300 mg, 2x dia em intervalos de 28 dias

Resultados:

- Aumento de 12% FEV1 (melhor preditor de mortalidade)
- Diminuição de 37% na hospitalização
- Diminuição na densidade de *P. aeruginosa* no escarro
- No *follow-up* de 18 meses: FEV1 → aumento de 23%
- Não houve aumento de resistência (transitória)
- Não houve ototoxicidade nem nefrotoxicidade

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM BRONQUIECTASIAS

1. Orriols *Respir Med* 1999; 92: 476-

Prospectivo: 1 ano, 15 pts

Tobramicina (100 mg 2 x dia)

Comparação: sintomáticos x inalatória

Resultados:

- Hospitalização por pneumonia:
  - 1/7 pt (grupo nebulizado)
  - 8/8 pt (grupo sintomáticos)
- Evento adverso: 1 pt com bronco-espasmo
- Nenhum caso de oto ou nefrotoxicidade

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM BRONQUIECTASIAS

2. Barker Am J Respir Critical Care Med  
2000;162: 481-

Prospectivo, duplo-cego, randomizado: 4 semanas,  
15 pacientes

TOBI® 300 mg 2 vezes ao dia

Resultados:

- Diminuição de  $4,5 \log_{10}$  na carga de *P.aeruginosa* no escarro
- Após 2 semanas, 35% mantinham culturas de escarro negativas

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM BRONQUIECTASIAS

## 3. Cough Chest 2001; 120: 1145-

Prospectivo, multicêntrico, randomizado, 4 semanas, 74 pacientes

TOBI<sup>®</sup> 300 mg 2 x dia

Resultados:

- Melhora clínica em 68% (tosse, escarro)
- Redução na carga de *P. aeruginosa* no escarro de 4,8 log<sub>10</sub>
- Erradicação de *S. aureus* em 70%

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM BRONQUIECTASIAS

Cough Chest 2001; 120: 1145-

Efeitos Colaterais:

- Nenhum caso de oto ou nefrotoxicidade
- 30% apresentaram tosse e bronco-espasmo
- Somente 3 pac. (8%) retirados do estudo
- Houve 3 casos de resistência (CIM > 16µg)
- Não houve correlação entre resistência e resposta clínica

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA (VAP)

## 1. Palmer *Critical Care Med* 1998; 26: 31

Estudo em 6 pacientes com aminoglicosídeos  
(Gentamicina ou Amicacina) por 14 – 21 dias

Resultados:

- Diminuição do volume do escarro
- Erradicação de BGN no escarro
- Diminuição de citocinas e células inflamatórias no escarro

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA (VAP)

## 2. Le Conte Presse Med 2000; 29: 76-

Prospectivo, duplo-cego, 38 pts, 5 dias

Comparação: terapia sistêmica

(Tobramicina +  $\beta$ -lactâmico ) versus

Tobramicina (6 mg/kg/dia) 1 x dia  
nebulizado

Resultados:

- Extubação no 10º dia foi de 35% no grupo nebulizado e 18% no sistêmico ( $p < 0,05$ )

# ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS EM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA (VAP)

3. Clark Am J Respir Critical Care Med  
2000; 16:652-

Estudo em 11 pacientes usando TOBI 300 mg  
2 x dia por 7 – 14 dias

Resultados:

- Erradicação de BGN no escarro em 90%
- Extubação em 70%

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

**Smith J Cys Fib 2002; 1: 189**

## QUAL ANTIBIÓTICO?

### 1. Aminoglicosídeos:

- Boa estabilidade química
- Concentração dependente e efeito PA
- Baixo potencial para resistência
- Não indutor de resistência à outras classes
- Paladar aceitável
- Menor absorção pelo epitélio pulmonar
- Menor risco de toxicidade sistêmica

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

Smith J Cys Fib 2002; 1: 189

2.  $\beta$ -lactâmicos: carbenicilina, amoxicilina  
cefuroxima, ceftazidima
3. Ciprofloxacina (AAC 1997; 41)
4. Aztreonam (Pediatr Pulmonol 2003; 25)
5. Colistina (CID 2006; 43)

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

Smith J Cys Fib 2002; 1: 189

QUAL DOSE?

O antibiótico deve superar os efeitos do escarro:

macromoléculas = barreira aos antibióticos

micromoléculas = inibição de aminoglicosídeos

cátions = antagonismo aos antibióticos

É necessário concentrações de 25 x CIM, o que corresponde a 400 µg/g no escarro

Tobramicina 300 mg 2x/dia = 400 – 1.200 µg/g

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

**Smith J Cys Fib 2002; 1: 189**

**QUAL ESQUEMA?**

Após nebulização de antibiótico, ocorre melhora máxima na função pulmonar nas primeiras duas semanas

Depois de um período de estabilização, ocorre perda da melhora nas semanas seguintes

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

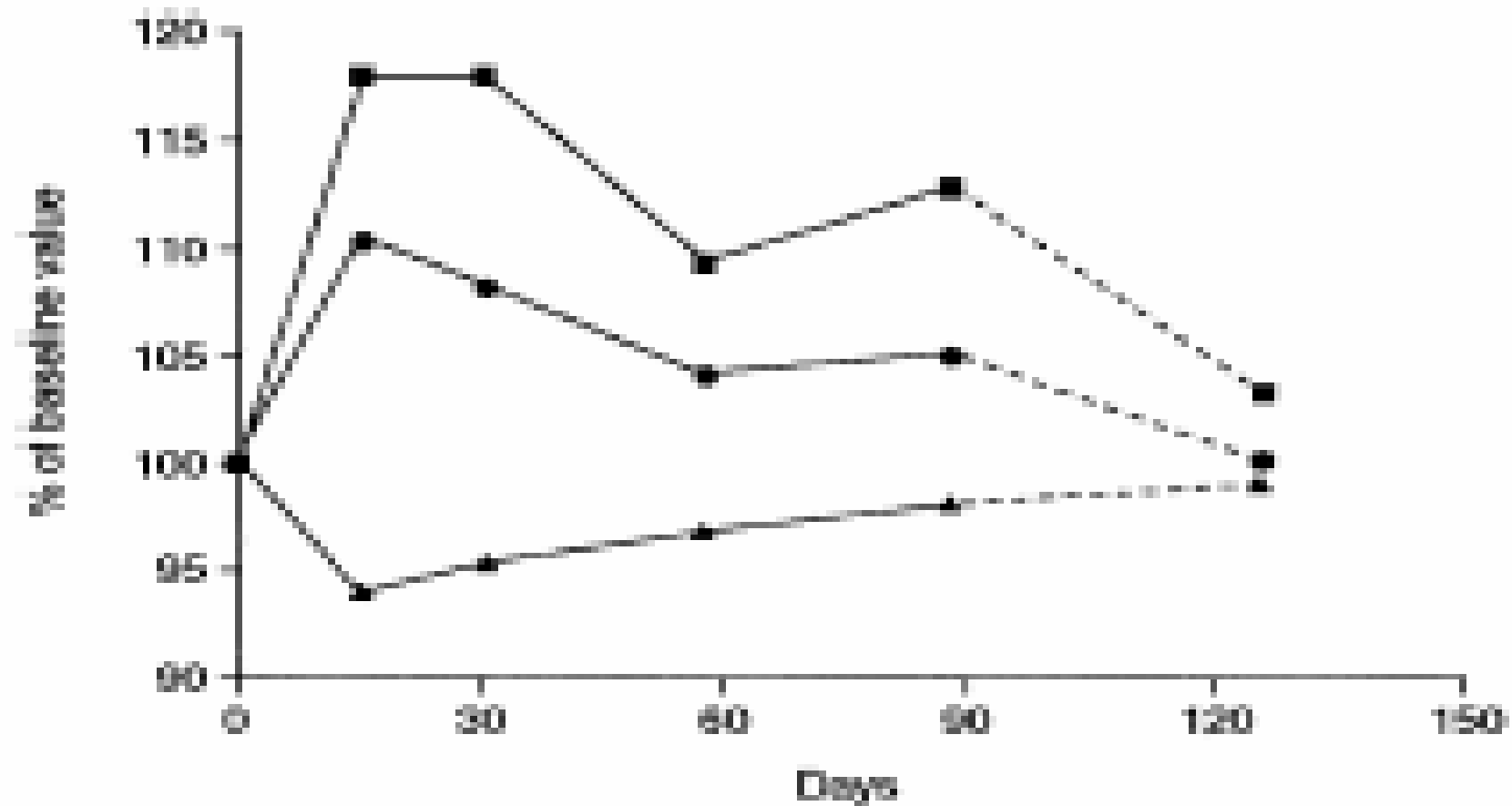


Fig. 4. The change in pulmonary function [FEV<sub>1</sub> (■), FVC (●), and RV-TLC<sup>-1</sup> (▲)] in 22 patients with CF during daily inhalation of tobramycin (mean dose 660 mg tid) for 90 days. Dashed lines indicate follow-up after discontinuation of administration (days 99–155). The

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

**Smith J Cys Fib 2002; 1: 189**

A resistência aos antibióticos ocorre a partir da segunda semana em pacientes com FC e colonizados com *P.aeruginosa* ( de 5 → 18%), no entanto, após 4 - 6 semanas de suspensão do antibiótico, a resistência retorna aos níveis anteriores

O Esquema de ciclos de antibiótico inalado durante 28 dias e descanso de 28 dias se mostra justificável (na prevenção de pneumonia em pacientes com FC)

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- QUAL MICROBIOTA DO ESCARRO (FC)?

**Burns CID 1998; 27: 158-**

Número de amostras: 1.753

Número de patógenos: 5.128

- *P. aeruginosa*= 76%
- *S. aureus*= 48% (20% de MRSA)
- Outros BGN= 10%
- *S. maltophilia*= 8%

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- QUAL MICROBIOTA DO ESCARRO (FC)?

Gibson Am J Respir Critical Care Med  
2003; 168: 918-

- *P. aeruginosa*= 60%
- *S. aureus*= 48%
- *H. influenzae*= 16%
- *S. maltophilia*= 8%
- *B. cepacia*= 3%

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- QUAIS OS EFEITOS ADVERSOS?

**Smith J Cyst Fibrosis 2002; 1: s189**

- Fenol: neurotóxico (proibido pelo CDC)
- Bissulfetos: bronco-constricção e sibilos
- Parabens: alteram a deposição das partículas aerosolizadas
- Edetato de sódio: sem efeitos
- Solução hipertônica: tosse

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- QUAIS OS EFEITOS ADVERSOS?

**Adeboyeku Ped Pulm 1998; 26: 405-**

Freqüência de bronco-constricção:

- Tobramicina iv= 25%
- Colistina iv= 20%
- Gentamicina iv= 6 - 10%
- TOBI<sup>®</sup> = 8 - 12%

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- QUAIS OS EFEITOS ADVERSOS?

**Alothman Chest 2002; 122: 930-**

Prospectivo, duplo-cego, 19 crianças FC  
Comparação: Tobramicina e TOBI<sup>®</sup> em  
relação à bronco-constricção:

- Em asmáticos= 17% *iv* e 16% TOBI
- Em não asmáticos= 12% *iv* e 5% TOBI
- Sugestão: pré-tratamento com broncodilatadores

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- QUAL DISPOSITIVO?

**Kuhn Chest 2001; 120: 94-**

- FC e Bronquiectasia: dilatações, destruições, aumento de secreções e rolhas de muco em brônquios e bronquíolos
- Nebulizadores produzem partículas de antibióticos de tamanhos diferentes → MMAD (diâmetro aerodinâmico de massa média)

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- MMAD: deve oscilar entre 1 – 5  $\mu\text{m}$ 
  - > 5  $\mu\text{m}$  são depositados em OF e VAS
  - < 1  $\mu\text{m}$  são exalados e pouco tempo em contato alveolar
- Nebulizador a jato: quanto maior o fluxo, menores as partículas = 2 – 4  $\mu\text{m}$
- Nebulizador US: quanto menor o comprimento da onda, menores as partículas = 3 – 5  $\mu\text{m}$

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

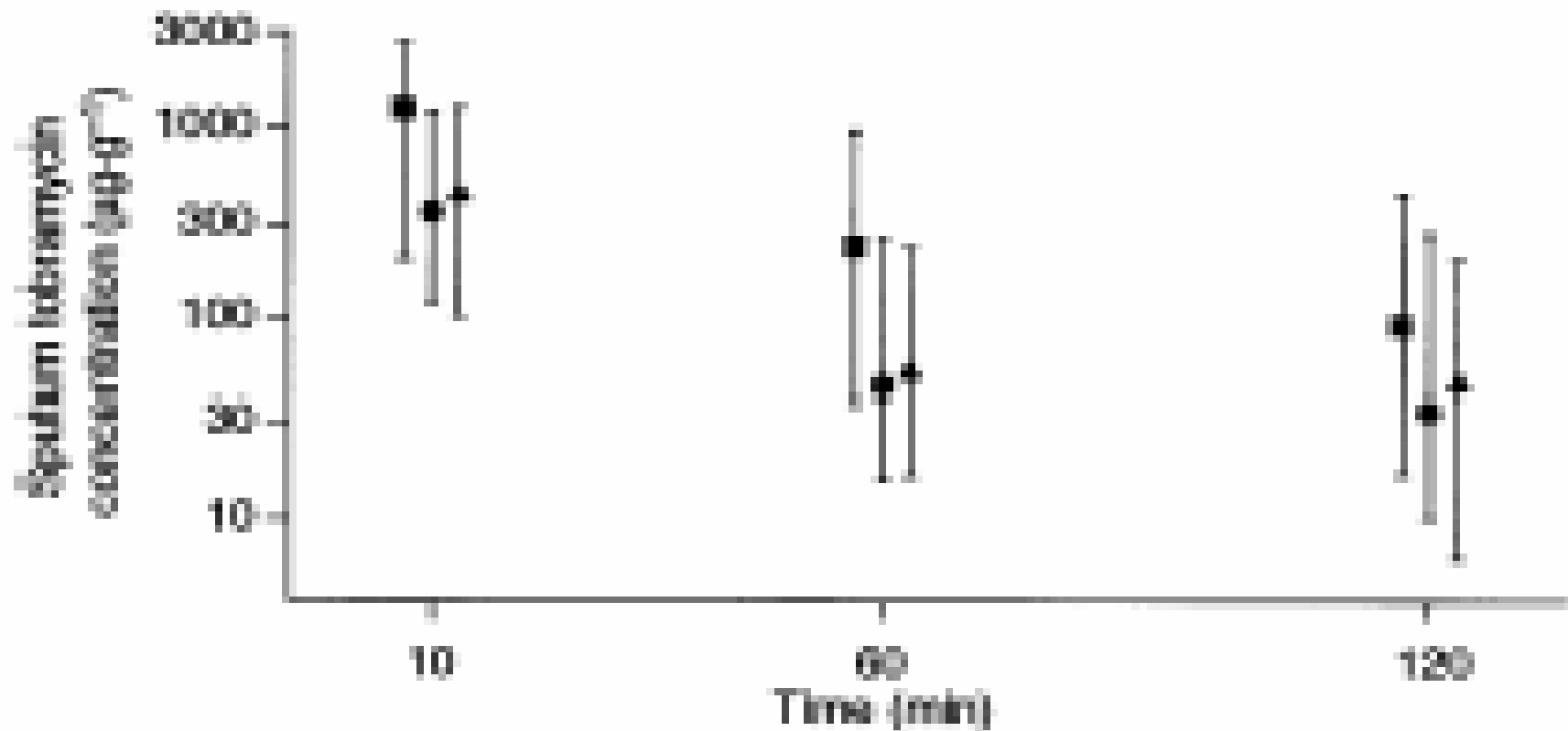


Fig. 5. The median, 10th and 90th percentile values of sputum tobramycin concentrations ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) measured at 10, 60 and 120 min following completion of aerosol administration of tobramycin via ultra (■), sidestream (●), and parijet (▲) nebulizers. With the Ultra, 600

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

QUAL O DISPOSITIVO?

**Eisemberg Chest 1997; 111: 955-**

Concentração de Tobramicina em escarro de pacientes com FC, após 12 minutos de inalação em nebulizador a jato

Resultado: 452 µg/g de escarro

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

## RESISTÊNCIA MICROBOIANA

**Moss Chest 2002; 121: 55-**

Multicêntrico, randomizado, 128 pacientes-so de TOBI 300 mg 2 x dia durante 2 anos

Resultados clínicos:

- Melhora da FEV<sub>1</sub> relacionada à diminuição/erradicação da carga de *P.aeruginosa* no escarro (14,3% x 1,8%)

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

Resultados microbiológicos:

- Aumento do CIM de *P.aeruginosa* ( $> 16 \rightarrow < 32$   $\mu\text{g/mL}$ ) de  $5 \rightarrow 19\%$  ( $p < 0,05$ )
- Não houve diferenças na melhora clínica entre pacientes com CIM de  $< 8$ ,  $16 - 64$  e  $> 128$   $\mu\text{g/mL}$  para *P.aeruginosa*
- *Break-point* para *P.aeruginosa* no escarro:
  - ▶ sensível  $\leq 64$  e resistente  $\geq 128$   $\mu\text{g/mL}$   
(Morosini J Clin Microbiol 2005; 43: 4480-)

# ANTIBIÓTICO INALATÓRIO

- **Perpetuação do Ciclo: Colonização – Inflamação – Destruição Pulmonar**

**Lin Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:  
2024**

**Estudo em 28 pacientes demonstrou, com o uso de aminoglicosídeo inalatório, diminuição na produção de citocinas inflamatórias, neutrófilos e mieloperoxidase no escarro de pacientes com Fibrose Cística**

# Ensaio Clínico com Antibiótico Inalatório em Bronquiectasias não FC

## 1. Bogossian Rev Ass Med Bras 1999; 45: 229-

Estudo em 12 pacientes com exacerbações e sem resposta à antibioticoterapia oral

Esquema: Gentamicina 80 mg 2 x dia – 21 dias

Resultados:

- 41,7% de redução do volume do escarro
- 93,8% de redução da tosse e dispnéia
- 25% de efeitos colaterais → sibilos
- Não houve retirada de pacientes

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Bronquiectasias não FC

## 2. Labiris Am J Resp Crit Care Med 1999; 160-

Estudo em 10 pacientes comparando a concentração de Gentamicina no escarro através de nebulização ou inalação do pó

Esquema: Gentamicina 160 mg 1 x dia

Resultados:

- A concentração de Gentamicina dada por nebulização foi 7 vezes maior que por inalação
- Não houve absorção sistêmica

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Bronquiectasias não FC

## 3. Drobic Ann Pharmacother 2004; 39: 39

Esquema: TOBI 300 mg 2 x dia, em ciclos de 28 dias alternados por 6 meses

Resultados:

- Diminuição no número de internações
- Diminuição da carga de *P.aeruginosa* no escarro
- Não se observou resistência à Gentamicina
- 10% apresentaram bronco-espasmo

# Ensaio Clínico com Antibiótico Inalatório em Bronquiectasias não FC

## 4. Scheimberg Chest 2005; 127: 1420-

Estudo Aberto com 41 pacientes

Esquema: TOBI 300 mg 2 x dia em ciclos alternados de 14 dias por 40 semanas

Resultados:

- Melhora da tosse, dispnéia, diminuição do volume do escarro
- Erradicação de *P.aeruginosa* em 22%
- 20% apresentaram tosse e sibilos

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Bronquiectasias não FC

## 5. Twiss *Inter J Pharmacother* 2005; 295: 113-

Estudo com 10 pacientes

Esquema: Gentamicina (iv) 80 mg 2 x dia

Nebulizador a jato

Resultados:

- Sol. Gentamicina = 199 mOsm/L; pH 4,13  
75 mmol/L Cloro; MMAD = 3  $\mu$ m
- Concentração no escarro: 624  $\mu$ g/g
- 10% apresentaram bronco-espasmo

# Ensaio Clínico com Antibiótico Inalatório em Pneumonias

## 1. **Klasterky Chest 1974; 65: 650-**

Estudo Prospectivo, duplo-cego

Esquema: Gentamicina 2 mg/kg + 5 ml de SF 0,9% instilada em pacientes traqueostomizados

Resultados:

Houve diferença significativa na prevenção de pneumonia no grupo instilado

# Ensaio Clínico com Antibiótico Inalatório em Pneumonias

## 2. Brown AAC 1990; 34: 269-

Prospectivo, duplo-cego, randomizado em 41 pacientes com VAP por BGN

Esquema: Tobramicina 40 mg 3 x dia instilado durante 14 dias comparado com parenteral

Resultados:

- Erradicação BGN no escarro = 68% x 30%
- Aparecimento de novo patógeno = 4% x 13%
- Resistência à Tobramicina = 4%
- Sem oto-nefrotoxicidade

# Ensaio Clínico com Antibiótico Inalatório em Pneumonias

## 3. JJ Rouby Int Care Med 1994; 20: 187-

Prospectivo com 598 pacientes em VM, durante 40 meses → Prevenção de Pneumonia

Esquema: Colistina 200.000 U 8 x dia instilada durante 15 dias

Resultados:

- Não houve aparecimento de resistência
- Não houve efeitos colaterais no pulmão

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

Não colistina (nº 251)	220 vivos	37% com VAP	BAL
	31 óbitos	61% com VAP	Biópsia
Colistina (nº 347)	305 vivos	27% com VAP	BAL
	42 óbitos	36% com VAP	Biópsia

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## 4. Palmer Control Care Med 1998; 26: 31-

Estudo em 6 pacientes traqueostomizados durante 8 meses → Prevenção de Pneumonia

Esquema: Gentamicina 80 mg 3 x dia ou Amicacina 400 mg 3 x dia nebulizados durante 14 – 21 dias

Resultados:

- Concentração no escarro = 234 – 5.830 µg/g
- Absorção sistêmica somente em pacientes com insuficiência renal

# Ensaio Clínicos com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## Resultados:

- Diminuição do volume do escarro
- Diminuição ou erradicação de *P.aeruginosa*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp* e *Acinetobacter sp* no escarro
- Diminuição nos episódios de Pneumonias
- Diminuição de IL-1, FNT e de células inflamatórias no escarro

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## 5. Hamer Am J respir Crit Care Med 2000; 162

Tratamento de 3 pacientes com VAP por *P.aeruginosa*-MDR

Esquema: Colistina 2 MU 2 x dia nebulizado, durante 14 dias

Resultados:

- Redução da febre
- Erradicação de *P.aeruginosa* do escarro
- Desmame do ventilador

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

6. JJ Rouby Am J respir Crit Care Med 2002; 165

Concentrações Pulmonares de Amicacina via nebulização Ultra-sônica em cobaias com pulmões saudáveis

Esquema: amicacina 40 mg/kg + 12 ml SF 0,9%

Resultados:

- 40% da droga atingiu a árvore tráqueo-brônquica
- Concentração no parênquima pulmonar = 208 µg/ g

# Ensaio Clínicos com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## 7. JJ Rouby *Anesthesiology* 2002; 97: 199-

Concentrações pulmonares de Amicacina via nebulização Ultra-sônica em cobaias com Broncopneumonias

Esquema: 40 mg/kg + 12 ml SF 0,9%

Resultados:

- 197 µg/g em pneumonia focal
- 40 µg/g em pneumonia confluyente
- 18 µg/g em pulmões com < 30% de aeração

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## 8. JJ Rouby *Anesthesiology* 2005; 102: 995-

Concentrações de Ceftazidima via nebulização Ultra-sônica em cobaias com e sem broncopneumonia

Esquema: Ceftazidima 50 mg/kg

Resultados:

- 62% atinge a árvore tráqueo-brônquica
- Concentração de 383  $\mu\text{g/g}$  sem pneumonia
- Concentração de 129  $\mu\text{g/g}$  com pneumonia

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

9. Badia JAC 2004; 54: 508-

Estudo Aberto e Prospectivo em 18 pacientes com > de 48 h de VM

Avaliar as diferenças entre antibióticos nebulizados e instilados quanto sua concentração no escarro

Esquema: Imipenem 1 g 3 x dia

Tobramicina 200 mg 2 x dia

= ambos nebulizados e instilados

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## Resultados:

- Concentração de Imipenem Instilado = 4.500 µg/mL
- Concentração de Imipenem Nebulizado = 100 µg/mL
- Concentração de Tobramicina = 120 µg/mL (N=1)
- Efeitos colaterais = não observados
- Absorção sistêmica = 3 pacientes com Insuficiência Renal (grupo Tobramicina)

# Ensaio Clínico com Antibióticos Inalatório em Pneumonias

## 9. Kwa CID 2005; 41: 754

Estudo Retrospectivo com 21 pacientes

Tratamento de VAP por *P.aeruginosa* e *Acinetobacter* sp - MDR

Esquema: Colistina 1 MU 2 x dia em nebulização

Resultados:

- 85% tiveram resposta clínica
- 61% erradicação bacteriana no escarro
- 10 óbitos (7 não relacionados à Pneumonia)
- 1 paciente com bronco-espasmo
- Nenhuma piora da função renal

# Conclusões

- Otimizar a farmacodinâmica antibiótica e prevenir resistências
- Diminuir ou erradicar BGN (*P. aeruginosa*) nas vias aéreas
- Reduzir o ciclo de exacerbações infecciosas e perda da função pulmonar
- Potencial de melhorar o tratamento de FC
- Provável benefício: Bronquiectasias, VAP, Bronquiolite Obliterante, Pós-Transplante
- Última possibilidade terapêutica (MDR)?