

Indice

Abstract	4
Background	4
Metodi	4
Risultati	4
Conclusioni	5
Introduzione	6
Capitolo 1 la Fibrosi Cistica.....	9
1.1 Generalità	9
1.2 Epidemiologia	9
1.3 Diagnosi	10
Capitolo 2 L'apparato respiratorio	11
2.1 Richiami di Anatomia	11
Il naso	11
La faringe	11
La laringe	11
La trachea	12
I bronchi	12
I bronchioli.....	12
I polmoni	14
Alveoli e capillari polmonari	14
La pleura	14
2.2 Funzioni dell' apparato respiratorio	15
2.3 Fisiologia polmonare.....	16
La meccanica respiratoria	16
2.4 Fisiopatologia.....	17

Capitolo 3 : Il trattamento	18
3.1 Premesse generali.....	18
3.2 Trattamento farmacologico	18
3.3 Trattamento fisioterapico	18
3.4 Supporto psicologico.....	21
Capitolo 4 Il mannitolo	23
4.1 generalità.....	23
4.2 Modalità di somministrazione in FC.....	23
Capitolo 5 Spirometria	25
5.1 Parametri da prendere in considerazione	25
5.2 Lettura del referto spirometrico	26
5.3 Importanza dell'educare il paziente alla giusta manovra	27
Capitolo 6 Studio sperimentale	29
6.1 Riassunto dello studio	29
6.2 Disegno dello studio.....	29
6.3 Obiettivi	29
6.4 Indicatori di esito	29
6.5 Popolazione.....	30
6.6 Criteri di inclusione:.....	30
6.7 Criteri di esclusione:	30
6.8 Materiali e metodi:	30
6.9 Eventi avversi correlati alla somministrazione di mannitolo	31
Valutazione del profilo di sicurezza:.....	31
6.10 Risultati	32
Risultati microbiologici dopo SI:	43
Capitolo 7 Discussione.....	44
Capitolo 8 Conclusioni.....	46

Bibliografia:	47
Allegato 1	49
Allegato 2.....	51
Allegato 3.....	52

Abstract

Background

L'isolamento dei batteri dalle vie aeree inferiori è difficile sia nei bambini che nei pazienti adulti con Fibrosi Cistica (FC) che non producono espettorato. Diversi studi hanno confrontato il rendimento di agenti patogeni analizzando metodi microbiologici differenti per ottenere campioni dalle vie respiratorie inferiori. Questi studi hanno dimostrato che l'espettorato indotto (SI) ha la stessa capacità di recuperare i patogeni polmonari dell'espettorato spontaneo (ES) e del lavaggio broncoalveolare (BAL), ed è raccomandato come metodo di raccolta non invasivo per quei pazienti che hanno una funzione polmonare in declino, in particolare in soggetti poco espettoranti.

In questo studio abbiamo utilizzato per la prima volta il mannitolo in polvere come sostituto della soluzione salina ipertonica nella procedura di espettorato indotto.

Metodi

In questo studio sono stati arruolati 20 pazienti con fibrosi cistica (fascia di età: 30,4 anni), precedentemente positivi al test di tolleranza al mannitolo in polvere, per confrontare l'espettorato spontaneo e l'espettorato indotto a produrre i patogeni responsabili dell'infezione polmonare.

Questa procedura di SI consisteva nell'inalazione di 10 capsule di mannitolo in polvere con una spirometria pre e post-test. Abbiamo raccolto un campione di espettorato prima del test e un campione di espettorato totale fino alla fine della procedura di SI.

Per valutare il disagio dei pazienti dopo la procedura di SI è stata utilizzata la scala VAS.

Risultati

- 18 pazienti su 20 hanno completato questo studio;
- nessuno di loro è stato classificato come soggetto non espettorante in base alla propria storia medica;
- 5/18 hanno attivo il trattamento con i modulatori CFTR;
- FEV1 (%pred): <40 (2/18), 40-80 (10/18), >80 (6/18).

Principali risultati di questo studio:

- pazienti in cui SI ha determinato l'identificazione di più patogeni (*Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA, *Scedopodium spp*) e/o più elevati CFU/ml rispetto all'espettorato spontaneo (11/18).

- Pazienti in cui SI ha determinato un minor numero di patogeni identificati (*Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) e/o CFU/ml inferiori rispetto all'espettorato spontaneo (2/18).
- Pazienti in cui SI ha prodotto risultati di coltura batterica equivalenti all' espettorato spontaneo (5/18).
- 4/18 pazienti hanno riportato disagio dopo procedura di espettorato indotto (punteggio VAS $\geq 8/10$).
- 18/18 pazienti hanno mostrato una maggiore produzione di espettorato dopo la procedura SI.
- SI dal mannitolo in polvere è stato in grado di catturare i batteri patogeni responsabili dell'infezione polmonare cronica (14/18).

Conclusioni

I risultati di questo studio pilota confermano che lo SI eseguito con il mannitolo in polvere è sicuro e tollerabile ed è superiore all'espettorato spontaneo nel rilevare l'infezione delle vie aeree inferiori nei pazienti con fibrosi cistica. Questi risultati dovrebbero essere confermati confrontando questa tecnica con quella dello SI eseguito con soluzione salina ipertonica.

Introduzione

Il polmone dei pazienti con fibrosi cistica (FC) mostra, a causa del deficit del canale CFTR, uno stato di disidratazione relativa delle secrezioni bronchiali con un aumento della densità delle stesse che si associa ad una alterata clearance mucociliare.

Conseguentemente le vie aeree si colonizzano cronicamente con patogeni (prevalentemente batteri quali *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*) che generano, a livello polmonare, uno stato infettivo-infiammatorio cronico che si rende a sua volta responsabile del danno delle vie aeree e dell'insufficienza respiratoria. Infatti la principale causa di morbilità e mortalità in FC è proprio la patologia polmonare con più del 90% dei decessi imputabili ad insufficienza respiratoria.

Le infezioni polmonari, nel loro andamento cronico e nel contesto delle riacutizzazioni respiratorie, sono responsabili del danno progressivo del polmone ed è per questo che a livello terapeutico la gestione delle infezioni rappresenta un target fondamentale con l'obiettivo finale di rallentare la progressione della malattia ed aumentare quindi l'aspettativa di vita dei malati.

Nella pratica clinica la scelta della terapia antibiotica è fondamentale non solo nel trattamento delle riacutizzazioni polmonari in pazienti con FC, ma anche nel trattamento eradicante delle colonizzazioni polmonari e nella terapia inalante cronica.[1]

La metodica diagnostica standard usata per la valutazione microbiologica dei campioni ricavati dai pazienti affetti da FC è l'espettorato spontaneo (ES). Il paziente sin dai primi anni di vita viene istruito dal centro di cura ad effettuare un'espettorazione spontanea dopo la fisioterapia respiratoria, per cui molti pazienti sono in grado di fornire a scopo diagnostico campioni di espettorato spontaneo idonei per le indagini microbiologiche. Tuttavia, una parte di pazienti pediatrici (96,7%)[2] e adulti (3,3%)[2] non sono in grado di fornire espettorato spontaneo e per tali categorie sono necessarie procedure di raccolta delle secrezioni provenienti dalle basse vie respiratorie differenti dall'ES. Per tali categorie si può ricorrere a procedure non invasive o mini-invasive come il tampone faringeo (TF) e lo sputo indotto (SI) o a tecniche invasive come il lavaggio broncoalveolare (BAL) nel quale diventa fondamentale la tecnica dello SI. Inoltre, prendendo in considerazione le tecniche utilizzate per isolare i patogeni a livello del tratto respiratorio inferiore, la tecnica dello sputo indotto (SI) mostra migliore efficacia nell'isolamento degli organismi, rispetto alla metodica dell'ES e TF, sia per la

vitalità cellulare, sia per la capacità di rilevare in maniera più sensibile il numero e la quantità dei batteri presenti nella basse vie respiratorie. Meno chiaro risulta essere la superiorità dello SI rispetto al lavaggio broncoalveolare che, in ogni caso, va riservato solo a casi molto selezionati per le difficoltà della procedura stessa.[3][4][5][6]

Lo SI, infatti, sembra avere una resa microbiologica superiore del 21% rispetto ai campioni convenzionali (42% rispetto al TF e 16% rispetto l'ES) anche nei pazienti FC.[1]

Lo scopo dello SI è quello di raccogliere un campione adeguato di secrezioni dalle vie aeree inferiori per studiare le caratteristiche dell'infezione.[4]

Il gold standard dello SI viene eseguito tramite la somministrazione di una soluzione salina ipertonica(HS) a concentrazioni crescenti e nebulizzata con aerosol ad ultrasuoni. Sebbene generalmente ben tollerata, l'inalazione di HS può provocare broncospasmo in pazienti con iperattività delle vie aeree.[7]

Nonostante nella pratica clinica di routine nei pazienti con FC non venga utilizzata su vasta scala, lo SI possiede un enorme potenziale clinico, risultando una validissima alternativa ai metodi standard di campionamento delle basse vie aeree nei pazienti con FC. [3] Tale tecnica possiede anche un potenziale nell'ambito della ricerca clinica, in quanto consente una raccolta standardizzata di questo materiale biologico in studi multicentrici.[5] La tecnica dello SI con HS mediante aerosol ad ultrasuoni però presenta delle criticità quali: l'elevato costo rispetto alla procedura di base, la delicata manutenzione del dispositivo, la durata della procedura e la comparsa di eventi avversi legati alla procedura.[8]

Il mannitolo nell'asma

Storicamente il mannitolo inalatorio è stato usato nella diagnostica dell'asma, come strumento di valutazione dell'iperattività funzionale delle vie aeree.[9][10] Infatti Wood et al.[9] hanno dimostrato che il mannitolo può essere usato per indurre con successo un espettorato di buona qualità nei pazienti asmatici per l'analisi di cellule infiammatorie e mediatori dell'infiammazione.

Si è dimostrato che l'utilizzo del mannitolo può essere un'alternativa valida e sicura per i pazienti che non espettorano anche dopo la procedura di SI con HS[8], per pazienti che non tollerano la HS[8] e per i centri che non possono permettersi di usufruire della

procedura di SI secondo gli standard attuali. Seppur l'HS e il mannitolo si comportano in maniera simile nello SI, quest'ultimo ha una maggiore sensibilità per rilevare l'iperreattività bronchiale ed, essendo disponibile come polvere secca, offre il vantaggio di ridurre ampiamente i tempi di raccolta dell'escreato, inoltre dato il diametro delle particelle (<3.6mm) si ipotizza che possa raggiungere i bronchi più distalmente.[8]

Il mannitolo in FC

Il mannitolo in polvere in FC, è un prodotto somministrato per via inalatoria ed è un mucolitico indiretto, in grado di ridurre la viscosità del muco bronchiale, creando un gradiente osmotico attraverso le vie aeree, richiamando acqua nel loro lume. Tale principio attivo è ampiamente utilizzato in FC e precede la fisioterapia respiratoria con lo scopo di favorire l'espettorazione dei malati.[11]

Il mannitolo migliora la clearance muco-ciliare nei pazienti con fibrosi cistica ed è ben tollerato nei pazienti FC che lo utilizzano cronicamente a scopo terapeutico 2 volte al giorno. In questi pazienti, si presentano raramente eventi avversi (AE) di lieve entità quali tosse, emottisi, broncospasmo, dolore faringolaringeo.[12]

Teper et al.[13] hanno determinato all'interno del proprio studio la dose ottimale di mannitolo necessaria a dimostrare il miglioramento clinico della funzione polmonare nei pazienti FC. Inoltre, gli stessi, valutando altre variabili come la sicurezza e la tollerabilità, hanno dimostrato che la dose di 400 mg offerta per via inalatoria (10 capsule inalatorie da 40 mg), possedeva un ragionevole equilibrio tra accettabilità ed efficacia.

Razionale dello studio

Alla base di quanto sopra esposto e visto anche l'uso routinario del mannitolo in FC come terapia di base, supportati dall'efficacia e dalla sicurezza dimostrate in letteratura, dell'utilizzo del mannitolo nello SI in malati non FC[8], riteniamo che tale metodica, possa essere applicata con successo nei soggetti FC.[14]

Lo scopo di questo studio è dimostrare che il mannitolo inalatorio, nella procedura dello SI, è dotato di un margine di sicurezza ampio per i pazienti con FC in trattamento e risulta efficace per ottenere un campione idoneo per l'analisi microbiologica.

Capitolo 1 la Fibrosi Cistica

1.1 Generalità

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva multisistemica, che colpisce maschi e femmine indifferentemente. È causata da una mutazione del gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, che sintetizza una proteina denominata CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), cioè del canale del cloro.

La proteina CFTR è localizzata sulla membrana apicale dell'epitelio delle ghiandole esocrine (respiratorie, digestive, riproduttive e sudoripare) ed ha un ruolo di fondamentale importanza nel regolare la quantità di ioni secreti da parte delle cellule epiteliali delle ghiandole a secrezione esocrina.

Queste ghiandole producono secrezioni carenti di acqua, risultando così più dense e viscosi; tutto ciò scaturisce dei danni a carico di vari organi.

Gli organi interessati sono:

- i polmoni, nei quali l'accumulo di muco nei bronchi facilita l'instaurarsi di infezione-infiammazione;
- il pancreas, nel quale il succo pancreatico tende a occludere i dotti escretori con riduzione di enzimi digestivi nell'intestino;
- le vie biliari, nelle quali la bile, più densa, ristagna dando luogo a complicanze epatiche.

1.2 Epidemiologia

La Fibrosi Cistica è una malattia ereditaria che colpisce all'incirca un bambino ogni 2.500/3.500 nati.

In una persona affetta da questa patologia vengono ereditati entrambi i geni mutati, uno derivato dal padre e uno dalla madre.

I portatori di Fibrosi Cistica sono circa il 4% della popolazione, cioè circa una persona ogni 25 è portatrice.

Una coppia costituita da portatori sani avrà ad ogni gravidanza un rischio del 25% di generare figli affetti da questa malattia ed una probabilità del 75% di generare figli sani portatori del gene che codifica per questa patologia o non portatori.

Come detto in precedenza la proteina prodotta, CFTR, ha una funzione principale che riguarda il trasporto di ioni. Le mutazioni del gene CFTR sono numerose, infatti ne sono state individuate più di 2000.

La mutazione più frequente in Italia (51%), come nel resto del mondo è la F508del. Non di tutte le mutazioni, però, si conosce il difetto che esse provocano nella proteina CFTR, né le conseguenze per il malato.

Oltre alle variazioni del genotipo, il grado di manifestazione della patologia è influenzato da molti fattori esogeni, come per esempio la frequenza e la gravità delle infezioni respiratorie, lo stato nutrizionale del paziente, dall'immunoprofilassi ed altro ancora.

1.3 Diagnosi

Si arriva alla diagnosi prima tramite il test della tripsina e a seguire viene effettuato il test del sudore, il quale rappresenta l'esame di laboratorio di riferimento più utile per confermare o escludere la diagnosi di Fibrosi Cistica, poiché è l'unico in grado di valutare il corretto funzionamento della proteina CFTR.

Lo screening neonatale, basato sul dosaggio della tripsina, si effettua con il prelievo di una piccola quantità di sangue dal tallone del neonato entro le prime 72 ore di vita.

Nel caso in cui il test mostri livelli elevati di tripsina, la famiglia viene richiamata ad effettuare un secondo dosaggio enzimatico, entro il ventesimo giorno di vita del neonato. Se ci sarà un'ulteriore conferma dell'elevato livello enzimatico si procederà con test specifici come il test del sudore.

Il test del sudore misura la concentrazione di ioni in "milliequivalenti per litro" (mEq/L) e si considerano "patologiche" le concentrazioni di cloro maggiori di 60 mEq/L e "normali" le concentrazioni inferiori a 40 mEq/L.

I valori compresi tra 40 e 60 e, nei lattanti, tra 30 e 50 sono considerati di incerto valore per la diagnosi. In questi casi il test del sudore deve essere ripetuto più volte.

Alcune volte la malattia si presenta nei primi giorni di vita, prima che possano essere eseguiti i test di screening. In questi casi la diagnosi viene posta a partire dai sintomi che la rendono sospetta.

La FC appartiene al gruppo delle malattie croniche gravi e complesse, pertanto richiede un approccio terapeutico multidisciplinare.

Capitolo 2 L'apparato respiratorio

2.1 Richiami di Anatomia

L'apparato respiratorio è l'insieme degli organi e delle strutture che consentono gli scambi gassosi tra l'ambiente circostante e l'organismo umano. L'apparato respiratorio è costituito da una serie di organi cavi, le vie aeree superiori ed inferiori, che si ramificano e diventano sempre più stretti, più corti e più numerosi fino ad arrivare nel polmone.

Le vie aeree superiori sono composte da: naso, faringe, laringe e trachea.

Le vie aeree inferiori, invece, formate dai bronchi, bronchioli e alveoli polmonari.

Il naso

Il naso corrisponde alla parte iniziale delle vie respiratorie. È composto da ossa e cartilagine che ne formano la struttura esterna (naso esterno). Al suo interno si trovano le parti anteriori delle fosse nasali (o cavità nasali), che consistono in due canali lunghi rivestiti di mucosa che si aprono, verso l'esterno del corpo, nelle narici.

La faringe

La faringe è un canale che mette in comunicazione la gola con l'esofago ed ha una struttura costituita dal muscolo e dalla mucosa. Rappresenta sia il primo tratto del tubo digerente, riceve infatti il bolo alimentare dalla bocca attraverso la deglutizione, sia una parte delle vie aeree superiori: nella faringe entra l'aria proveniente dal naso per poi portarsi nella laringe.

È distinta in tre segmenti:

- superiore o Nasale (Rinofaringe);
- medio o Orale (Orofaringe);
- inferiore o Laringeo (Laringofaringe).

La laringe

La laringe viene presentata come un cilindro cavo, situato tra faringe e trachea. Oltre ad essere l'organo responsabile per eccellenza della fonazione, permette il passaggio dell'aria inspirata (da naso e bocca verso i bronchi) ed espirata (dai bronchi verso naso e bocca). Possiede un dispositivo di chiusura che, durante la deglutizione, impedisce l'ingresso al bolo alimentare proveniente dalla bocca.

La trachea

La trachea mette in comunicazione la laringe con la porzione iniziale dei bronchi, nei quali si biforca all'altezza della quinta vertebra dorsale, dividendosi nei due alberi bronchiali, destro e sinistro, che a loro volta si dividono in bronchi lobari e poi segmentari.

I bronchi

I bronchi sono condotti di forma cilindrica, situati tra la biforcazione della trachea e i bronchioli. Il cui compito è quello di permettere e assicurare il passaggio dell'aria dalla trachea fino ai bronchioli e agli alveoli polmonari. Nel corpo umano i bronchi principali sono due: il bronco destro e il bronco sinistro.

Il bronco destro è più piccolo e di calibro maggiore del sinistro.

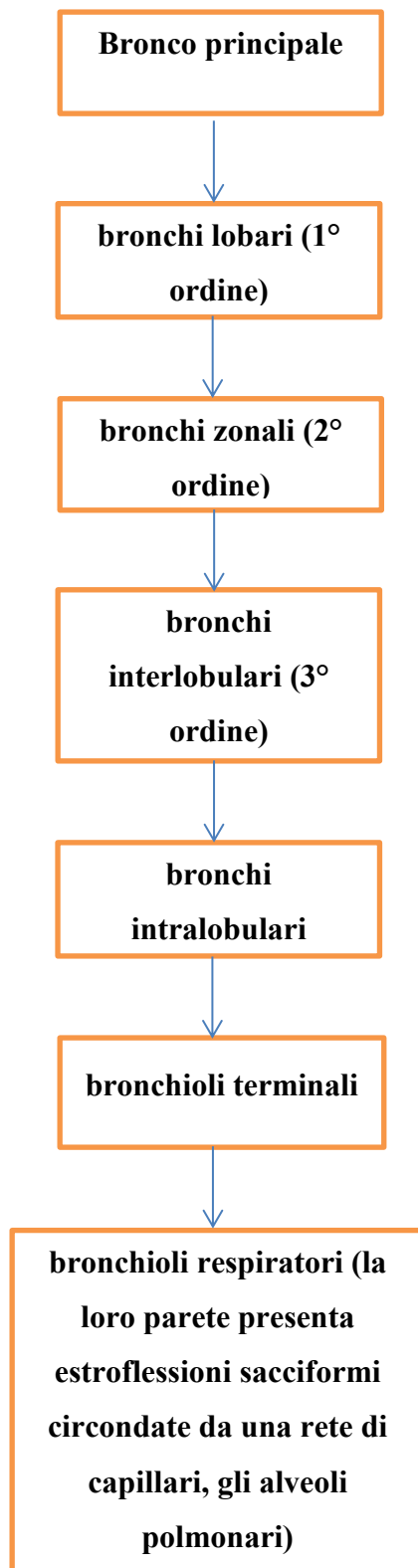
La parete della trachea e dei bronchi principali è formata da 4 tonache:

- la tonaca mucosa (costituita da mucosa respiratoria);
- la tonaca sottomucosa (costituita da connettivo lasso);
- la tonaca muscolare (costituita da fibrocellule muscolari lisce);
- la tonaca fibrosa (costituita da connettivo denso).

Tutti questi bronchi compongono le vie aeree di conduzione.

I bronchioli

I bronchioli rappresentano le piccole diramazioni terminali dei bronchi all'interno dei polmoni; questi si diramano ulteriormente fino a presentare, alle loro estremità, gli alveoli polmonari che, a loro volta, si diramano in sacchi alveolari, piccole strutture a forma di sacchetto disposte a grappolo d'uva che rappresentano la parte terminale delle vie respiratorie, attraverso le cui pareti avvengono gli scambi gassosi con il sangue. Le pareti dei bronchioli sono caratterizzate da un epitelio a cellule cubiche, muscolatura liscia e tessuto connettivale elastico.



Schema 1 : Albero bronchiale

I polmoni

I polmoni sono i due organi deputati a fornire ossigeno all'organismo ed a eliminare l'anidride carbonica dal sangue, ovvero sono organi deputati agli scambi gassosi fra ambiente circostante e sangue. Situati nella cavità toracica, sono avvolti da una membrana sierosa, la pleura, fondamentale per lo svolgimento delle loro funzioni. Risultano separati da uno spazio compreso tra la colonna vertebrale e lo sterno, il mediastino, che comprende al suo interno il cuore, l'esofago, la trachea, i bronchi, il timo e i grossi vasi. Ognuno dei due polmoni all'estremità superiore presenta un apice che si estende verso l'alto fino alla base del collo e, all'estremità inferiore presenta una base concava, che poggia sul muscolo diaframmatico. Il loro compito principale è quello di ricevere il sangue carico di anidride carbonica e prodotti di scarto dalla circolazione sanguigna e di ripulirlo: una volta ossigenato il sangue viene poi inviato al cuore, che lo pompa verso tutti gli organi e tessuti. Inoltre i polmoni hanno un alto grado di elasticità, che favorisce l'espulsione dell'aria durante l'espirazione. Come accade anche nel caso dei reni, un solo polmone è sufficiente a garantire il funzionamento di tutto il processo.

Alveoli e capillari polmonari

L'epitelio degli alveoli e l'endotelio dei capillari stabiliscono un contatto attraverso le rispettive membrane basali e costituiscono la barriera aria-sangue (attraversata passivamente da O_2 e CO_2 per i rispettivi scambi gassosi).

La pleura

La pleura è la membrana sierosa che ricopre i polmoni. È formata da due foglietti, chiamati foglietti pleurici: uno, il foglietto pleurico parietale (detto anche "pleura parietale"), riveste esternamente i polmoni e li divide dalla parete toracica; l'altro, il foglietto pleurico viscerale (chiamato anche "pleura viscerale"), aderisce alla superficie interna del polmone. I due foglietti delimitano un sottile spazio, la cavità pleurica, contenente il liquido pleurico, che permette lo scorrimento dei due foglietti sulle pareti della cavità polmonare e permette l'espansione dei polmoni durante l'inspirazione.

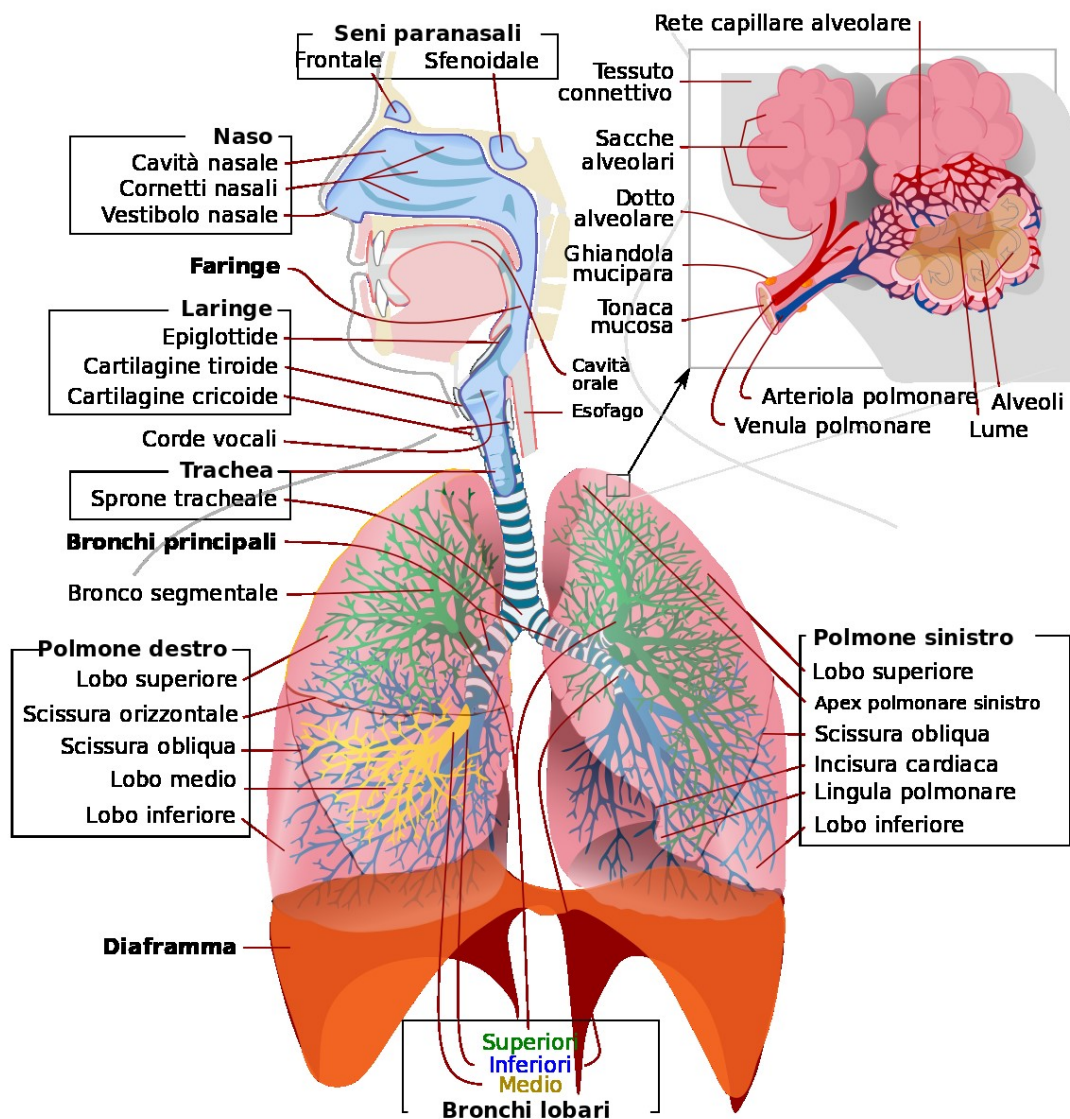


Figura 1: Apparato respiratorio

2.2 Funzioni dell' apparato respiratorio

Le principali funzioni dell'apparato respiratorio sono:

- consentire all'aria di entrare ed uscire dal corpo (partecipa alla ventilazione);
- fornire un'ampia superficie di scambio tra aria e sangue (respirazione esterna).

Queste due funzioni fanno parte della meccanica respiratoria.

Altre funzioni sono di:

- proteggere le superfici respiratorie (regolazione dell'equilibrio acido-basico);
- essere responsabile della fonazione (laringe);
- essere sede del senso dell'olfatto (naso).

Il funzionamento dell'apparato respiratorio risulta essere connesso al funzionamento del sistema circolatorio.

2.3 Fisiologia polmonare

La meccanica respiratoria

La meccanica respiratoria è costituita da due fasi principali: la fase di inspirazione e la fase di espirazione.

Durante la fase inspiratoria, a riposo, la pressione all'interno dell'alveolo (P_a) è uguale a 0 mmHg, mentre la pressione transpolmonare (P_{tp}) è uguale a 4 mmHg ($P_{tp} = P_a - P_{ip} = + 4$ mmHg). Per poter generare un flusso d'aria all'interno delle vie aeree, bisogna modificare la pressione alveolare. All'inizio dell'inspirazione, la gabbia toracica si espande grazie alla contrazione dei muscoli inspiratori (il più importante il diaframma, poi vi sono presenti gli intercostali esterni e i muscoli accessori come i muscoli scaleni): ciò fa sì che la pressione intrapleurica (P_{ip}) diventi più negativa rispetto a quella presente a riposo, quindi da -4 si arriva a -6 mmHg. Anche la pressione transtoracica si riduce ulteriormente, mentre la pressione transpolmonare aumenta di 1 mmHg (da 4 a 5 mmHg): ciò porta il polmone ad espandersi come il torace, a causa della stretta adesione tra le due strutture. Questo aumento volumetrico porta, per la legge di Boyle, ad una diminuzione di pressione all'interno degli alveoli (pressione inferiore a quella atmosferica), con conseguente differenza di gradiente pressorio tra interno ed esterno, che determina un flusso d'aria in entrata. L'aria, quindi, viene introdotta negli alveoli, generando un aumento di volume e accumulo di energia elastica all'interno della parete, che causa un progressivo aumento della pressione atmosferica, agendo come forza di retroazione, mentre si riduce progressivamente la tendenza del torace ad espandersi. Di conseguenza il flusso continua fino a quando i due compartimenti (interno dei polmoni ed ambiente esterno) non raggiungeranno un nuovo equilibrio, cioè quando il gradiente pressorio sarà uguale a zero.

Durante la fase espiratoria il flusso d'aria si arresta e i muscoli respiratori si rilasciano, di conseguenza gli alveoli non sono più soggetti alla forza generata da questi muscoli, ma sono sottoposti alla forza di retroazione del polmone. Si genera così un flusso d'aria in uscita, che fa ritornare la P_a al valore di 0 e si bilancia con la pressione atmosferica.

Il polmone e la parete toracica hanno una caratteristica importante, l'elasticità, perciò tendono a ritornare alla posizione di equilibrio dopo l'espansione avvenuta durante l'inspirazione.

I muscoli espiratori più importanti sono quelli della parete addominale i quali,(retto dell'addome, muscoli obliqui interno ed esterno e il trasverso dell'addome), quando si contraggono, fanno sì che la pressione intraddominale aumenti ed il diaframma venga spinto verso l'alto.

2.4 Fisiopatologia

La perdita progressiva di funzionalità respiratoria è una caratteristica della malattia polmonare della Fibrosi Cistica. La malattia inizia sin dalla nascita e poi progredisce peggiorando gradualmente con il tempo.

Le secrezioni nell'albero bronchiale diventano vischiose, cioè povere di acqua per via del malfunzionamento della proteina CFTR mutata, che non consente il passaggio di acqua e ioni determinando così una maggiore densità del muco. Ciò comporta un processo di infiammazione-infezione che determina alterazioni del tessuto polmonare. L'evoluzione del danno infiammatorio cronico porta a:

- dilatazione dei bronchi (bronchiectasie e ispessimento della parete bronchiale);
- atelettasie, ovvero zone polmonari collassate in cui gli alveoli polmonari non si distendono per l'assenza o la riduzione dell'area provocata dall'ostruzione bronchiale;
- enfisema, zona di intrappolamento di aria.

La Fibrosi Cistica è una delle patologie che più frequentemente conduce a un trapianto del polmone.

Queste alterazioni a carico delle vie aeree sono irreversibili, perciò non esiste una terapia farmacologica in grado di far regredire la sintomatologia, ma la fisioterapia aiuta a mantenere detese le bronchiectasie.

Capitolo 3 : Il trattamento

3.1 Premesse generali

I principali obiettivi della terapia della Fibrosi Cistica sono quelli di promuovere la clearance delle secrezioni, controllare le infezioni polmonari, fornire un'alimentazione adeguata e prevenire l'ostruzione intestinale.

A tal proposito risulta essenziale un programma terapeutico globale ed intensivo, finalizzato al trattamento della sintomatologia clinica associata alla malattia.

3.2 Trattamento farmacologico

Per rendere il muco più fluido si possono usare composti con un effetto osmotico, che richiamano acqua dall'interno delle cellule verso l'esterno, idratando il muco e favorendo la disostruzione delle vie aeree.

Un agente osmotico molto utilizzato è la soluzione salina ipertonica, la quale determina un aumento del FEV₁ e riduce la frequenza di esacerbazioni polmonari.

Un farmaco utilizzato è il Dornase alfa, una DNAsi ricombinante che agisce come mucolitico e grazie a questo farmaco è possibile osservare un miglioramento della funzionalità respiratoria.

Per prevenire le infezioni polmonari si è visto che riveste un'enorme importanza l'uso di antibiotici, andando ad eliminare il secreto bronchiale che ostruisce le vie aeree. Per le riacutizzazioni polmonari gravi la terapia antibiotica viene effettuata per via parenterale.

Per controllare le infezioni croniche è raccomandato l'uso di antibiotici per via aerosolica, che riduce gli effetti sistemici e consente di raggiungere elevate concentrazioni a livello polmonare del farmaco. La profilassi delle infezioni polmonari prevede la vaccinazione contro la pertosse, *Haemophilus influenzae*, la varicella, il morbillo e la vaccinazione annuale antinfluenzale.

3.3 Trattamento fisioterapico

La Fibrosi Cistica (FC) è una patologia complessa che richiede una presa in carico globale del singolo paziente. Una delle figure professionali che deve far parte del team riabilitativo è quella del fisioterapista, che deve possedere competenze specifiche.

Il ruolo che riveste il fisioterapista all'interno del team riabilitativo è incentrato sul benessere del singolo paziente. Egli svolge un insieme di azioni mirate al raggiungimento di tre obiettivi: rimuovere le secrezioni bronchiali stagnanti, favorire la propensione ad acquisire un respiro più efficiente, favorire una buona tendenza all'esercizio fisico.

Di fondamentale importanza per incrementare la clearance mucociliare è la fisioterapia respiratoria che permette di eliminare le secrezioni dalle vie aeree e facilita una migliore ventilazione polmonare.

La fisioterapia respiratoria è un insieme di tecniche utili per aiutare il paziente ad espettorare e ad aumentare così la sua funzionalità respiratoria, tra queste troviamo:

- vibrazione;
- clapping;
- percussione;
- drenaggio posturale.

Queste tecniche vengono impiegate in misura diversa da persona a persona, a seconda dell'età anagrafica, del livello di compromissione respiratoria e del grado di adesione alla terapia proposta.

Il drenaggio posturale è la tecnica di disostruzione bronchiale più tradizionale.

Questa tecnica si basa nel collocare l'area di polmone da drenare in posizione antideclive. Ciò permette di far scivolare le secrezioni dalla periferia verso le vie aeree di calibro maggiore, grazie all'azione della forza di gravità. Le manovre dovrebbero essere accompagnate da inspirazioni profonde che permettono all'aria di entrare dietro le secrezioni.

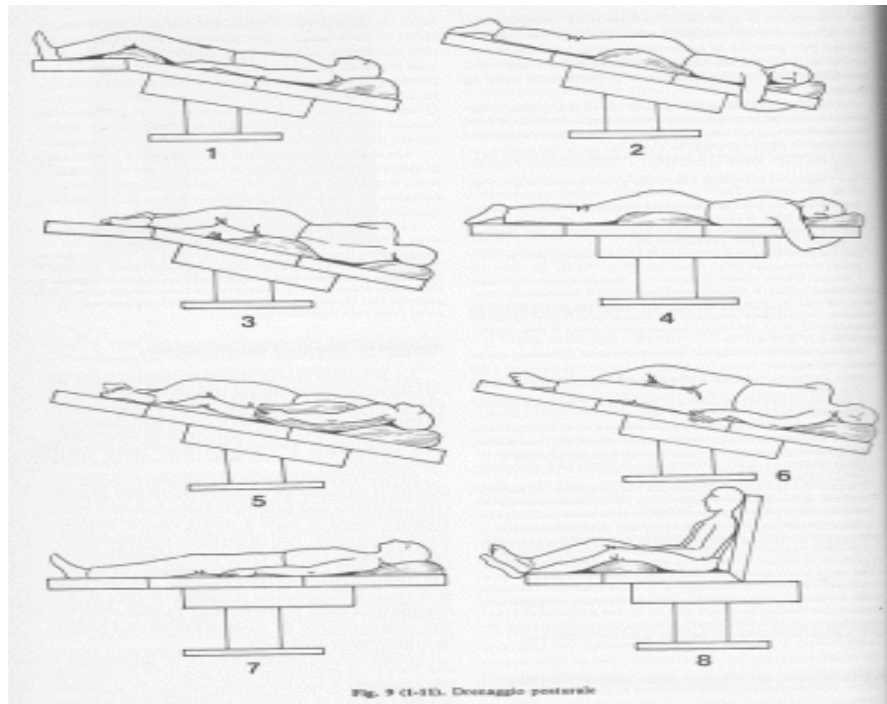


Figura 2: Drenaggio posturale

La percussione e la vibrazione sono tecniche che aiutano a rimuovere le secrezioni, accompagnate dalla tosse.

Inoltre vengono utilizzate altre tecniche come la tecnica di espirazione forzata (TEF), che consiste nella combinazione di 1 o 2 espirazioni forzate alternate con periodi di respirazione controllata. Ha lo scopo di rimuovere le secrezioni bronchiali per effetto della compressione dinamica delle piccole e medie vie aeree, riproducendo il meccanismo della tosse nella fase finale.

La tosse definita come un'espirazione esplosiva, è un atto riflesso, che può essere riprodotto e in parte controllato, ed ha lo scopo di allontanare le secrezioni bronchiali in eccesso.

L'ELTGOL (ovvero l'espirazione lenta totale a glottide aperta in decubito laterale) è una tecnica che permette di trattare le vie aeree distali. Il paziente viene fatto mettere in posizione di decubito laterale, il polmone da trattare rimane sotto e vengono chieste lente espirazioni prolungate, a glottide aperta. Il fisioterapista si posiziona alle spalle del paziente ed esercita una spinta diagonale sui visceri con una mano e l'avambraccio, stabilizzando l'emitorace sovralaterale con l'altra.

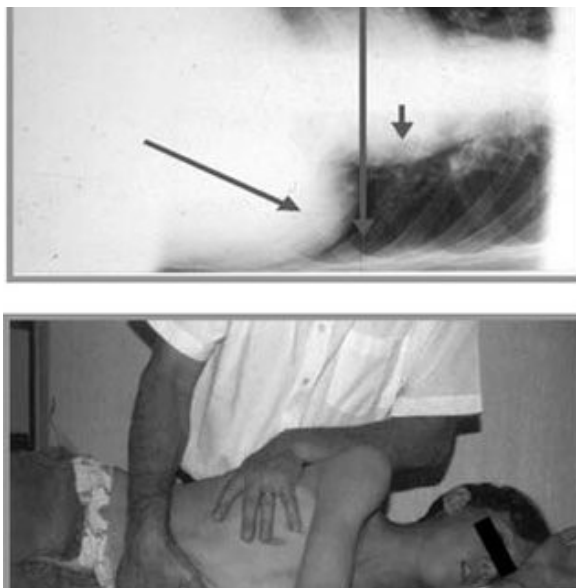


Figura 3: Tecnica Eltgol

L'esercizio fisico risulta essere una componente molto importante del trattamento della Fibrosi Cistica perché aiuta a mantenere la funzionalità respiratoria, contribuisce ad aumentare e consolidare la forza muscolare e facilita le tecniche di clearance delle vie aeree.

Inoltre è molto importante informare i pazienti e i loro familiari che l'esercizio fisico regolare ha benefici non solo per la forma fisica, ma anche per incrementare la funzionalità polmonare.

3.4 Supporto psicologico

Considerando l'impatto emotivo di questa patologia è consigliabile, per i pazienti affetti da Fibrosi Cistica, un incontro annuale con uno psicologo clinico specializzato del centro di Fibrosi Cistica.

Questa rivalutazione deve essere personalizzata per il paziente in questione e deve prendere in considerazione vari aspetti come: la salute mentale, la qualità della vita, aderenza al trattamento proposto e il contesto sociale (ambiente di lavoro, scuola, amicizie).

Un adeguato supporto psicologico può aiutare ad aumentare la fiducia nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica e dei loro familiari.

Il team specializzato che prende in carico il paziente deve dare informazioni adeguate sulla diagnosi, sulle proposte terapeutiche, sul progresso della patologia o sulle eventuali complicanze possibili o esistenti e dare giuste informazioni su come vivere in maniera autonoma.

Capitolo 4 Il mannitolo

4.1 generalità

Il Bronchitol è un farmaco a base del principio attivo mannitolo, appartenente alla categoria degli farmaci per il trattamento della Fibrosi Cistica e nello specifico dei mucolitici.

Il mannitolo è un alcool-zucchero ampiamente utilizzato a livello terapeutico in varie situazioni cliniche sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici.

Esso è costituito da due molecole, le quali si differenziano solo nell'orientamento del gruppo ossidrilico sul carbonio 2. A temperatura ambiente si presenta come un solido bianco inodore. Il mannitolo trova ampio impiego nel settore farmaceutico per le sue proprietà diuretiche, infatti esso appartiene alla classe dei diuretici osmotici.

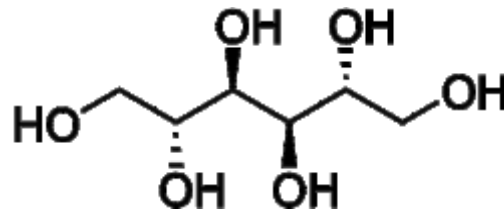


Figura 4: Struttura chimica mannitolo

Il principio attivo nel Bronchitol, il mannitolo, è un poliolo (un alcool-zucchero) naturale ampiamente utilizzato come agente osmotico. Anche se l'esatto meccanismo d'azione del mannitolo nella Fibrosi Cistica non è noto, si ritiene che, dopo l'inalazione, il farmaco provochi la penetrazione di liquidi nelle secrezioni delle vie aeree a livello polmonare, rendendole meno viscosi e dense, e facilitandone così l'espulsione.

Il mannitolo inalato modifica le proprietà viscoelastiche del muco, aumenta l'idratazione dello strato di liquido periciliare e contribuisce a una maggiore rimozione delle secrezioni trattenute attraverso l'attività mucociliare.

4.2 Modalità di somministrazione in FC

Il mannitolo è disponibile in capsule rigide, trasparenti contenenti 40 mg in polvere bianca.

Il mannitolo viene assunto per inalazione, attraverso un dispositivo fornito dal terapeuta. Le capsule non devono essere ingerite. La dose raccomandata è di 400 mg due volte al

giorno, quindi 10 capsule da 40 mg ognuna, caricate individualmente nel dispositivo inalatore e inalate con uno o due respiri.



Figura 5: Capsule di mannitolo e dispositivo inalatorio

I pazienti dovrebbero inalare profondamente dal dispositivo con una velocità costante e sufficientemente rapida da indurre la rotazione e lo svuotamento della capsula, se la capsula non si è svuotata potrebbe essere utile una seconda inalazione.

La capsula deve essere perforata una sola volta premendo contemporaneamente i due bottoncini, poiché l'eventuale ripetizione della perforazione potrebbe frantumare la stessa capsula. Dopo l'inalazione, ogni capsula vuota deve essere eliminata prima di inserire la capsula successiva nel dispositivo inalatore nel minor tempo possibile.

Il dispositivo inalatore deve essere sostituito dopo una settimana di utilizzo. Per poter pulire il dispositivo inalatore bisogna prima assicurarsi che sia vuoto, poi si può lavare con acqua calda e prima di riutilizzarlo bisogna asciugarlo completamente all'aria.



Figura 6: Dispositivo inalatorio

Capitolo 5 Spirometria

5.1 Parametri da prendere in considerazione

La spirometria è un esame in apparenza semplice da effettuare, con una durata di circa 20 minuti. Per ottenere risultati spirometrici adeguati è necessaria una stretta cooperazione tra il soggetto e il sanitario esaminatore.



Figura 7: Spirometro

I parametri che si ottengono attraverso la spirometria sono i volumi polmonari dinamici, cioè la Capacità Vitale (CV), la Capacità Vitale Forzata (CVF), il Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo (VEMS o FEV₁) e il rapporto VEMS/CV %. Inoltre, con la registrazione flusso/volume della espirazione forzata si determinano i vari flussi espiratori massimali. All'inizio dell'espirazione si manifesta il Picco Espiratorio di Flusso (PEF), mentre a diversi volumi polmonari, rispettivamente al 25, 50 e 75% della CVF si ottengono i parametri: FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅. Questi parametri permettono di identificare l'esistenza di un deficit funzionale di tipo ostruttivo, restrittivo o misto. La ripetizione periodica della spirometria consente, inoltre, di seguire nel tempo l'andamento della funzione ventilatoria del soggetto in esame.

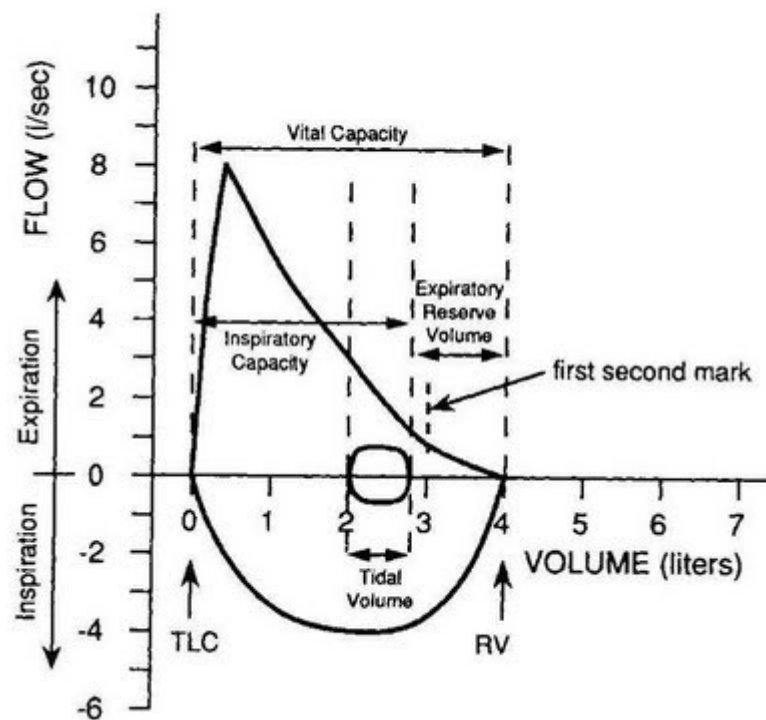


Figura 8: Curva spirometrica

5.2 Lettura del referto spirometrico

La prima cosa da fare dopo aver effettuato un esame spirometrico è osservare la curva flusso/volume ottenuta, che ci fornisce indicazioni sulla presenza di un'eventuale ostruzione o restrizione o la presenza di artefatti.

Bisogna poi prestare attenzione al valore ottenuto dal rapporto di VEMS /CVF%. Il valore ottenuto indica l'eventuale presenza di un'ostruzione. Questo rapporto indica la percentuale della capacità vitale forzata che viene espirata al primo secondo. Se il suo valore è inferiore al 70 % indica la presenza di un'ostruzione.

Guardando il parametro VEMS (anche indicato come FEV₁) possiamo quantificare la gravità dell'ostruzione. Il FEV₁(volume espiratorio forzato in 1 secondo) corrisponde al volume di aria espirato nel primo secondo durante una manovra di espirazione forzata effettuata a partire dalla fine di una inspirazione massimale.

Il valore dell'FVC (capacità vitale forzata) invece rappresenta il volume di aria mobilizzato espirando forzatamente a partire dalla fine di una inspirazione massimale.

Attraverso la morfologia della curva flusso/volume possiamo riconoscere gli artefatti e i pattern caratteristici di malattia ostruttiva o restrittiva. E' indispensabile osservare sul

display dello spirometro la curva flusso/volume durante l'esecuzione della manovra espiratoria forzata.

Per valutare l'attendibilità di una spirometria è indispensabile analizzare le morfologie delle curve flusso/volume e volume/tempo e non solo i valori numerici. La curva volume/tempo è indispensabile per osservare la durata dell'espirazione, che deve essere maggiore o uguale a 6 secondi. Alcuni artefatti come uno scarso sforzo, la tosse e la chiusura precoce della glottide possono essere evidenziate solo osservando i grafici della curva flusso/volume, e non possono essere dedotte guardando semplicemente i valori di FVC e FEV₁.

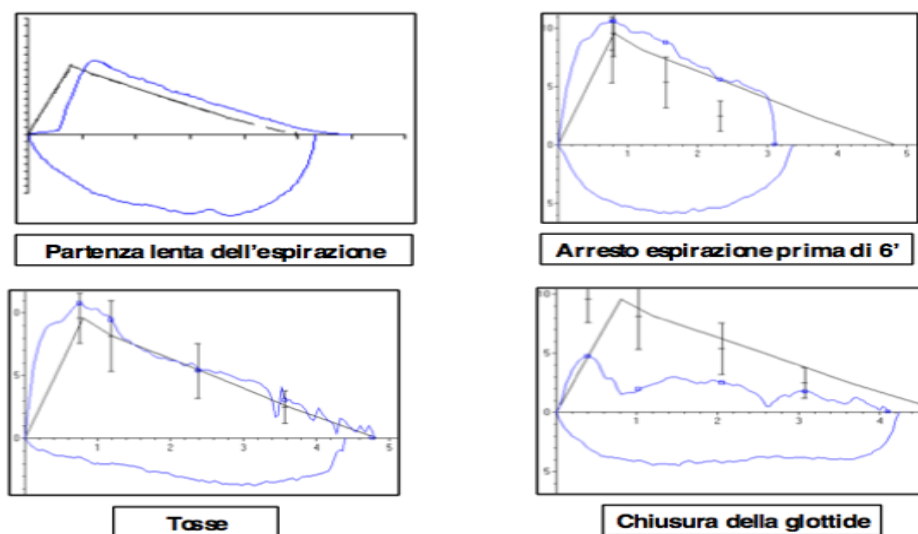


Figura 3 - Controllo di qualità. Curve flusso/volume scorrette.

Figura 9: Artefatti spirometrici

5.3 Importanza dell'educare il paziente alla giusta manovra

Prima di sottoporsi ad un esame spirometrico non sono necessarie precauzioni particolari, ma è importante seguire alcune norme comportamentali, per evitare di falsare il test.

Prima della procedura è importante informare il paziente che non deve assumere sostanze alcoliche, evitare pasti abbondanti, evitare di fumare e sforzi fisici.

Inoltre è di fondamentale importanza avere la collaborazione del paziente, poiché si tratta di manovre respiratorie con adeguato sforzo espiratorio.

Il paziente viene educato dal terapeuta ad eseguire corrette manovre respiratorie all'interno del boccaglio collegato con lo spirometro. Inoltre gli viene chiesto di

eseguire tali manovre mantenendo la posizione seduta con i piedi che toccano a terra ed evitando di muovere il capo.

Capitolo 6 Studio sperimentale

6.1 Riassunto dello studio

Lo studio ha l'obiettivo di analizzare l'efficacia e la sicurezza, nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) in trattamento, del mannitolo inalatorio nella procedura di sputo indotto, con l'ulteriore finalità di produrre un campione di espettorato idoneo per l'analisi microbiologica.

6.2 Disegno dello studio

Studio comparativo per valutare l'efficacia e secondariamente la sicurezza dello SI eseguito dopo somministrazione di mannitolo inalatorio rispetto ai metodi convenzionali di campionamento delle vie aeree (espettorato spontaneo). Lo studio ha durata di 3 mesi (Aprile-Giugno 2021).

6.3 Obiettivi

Endpoint primario:

- determinare l'efficacia dell'utilizzo del mannitolo inalatorio al fine di ottenere l'espettorato indotto nei pazienti FC rispetto ai metodi convenzionali di campionamento per analisi microbiologica.

Endpoint secondario:

- la procedura di sputo indotto si inserisce in un contesto di pratica clinica in cui la safety è già verificata, poiché la popolazione positiva all'MTT non ha mostrato eventi avversi. Per tanto in questo studio si vuole valutare il gradimento del paziente della procedura di sputo indotto.

6.4 Indicatori di esito

Gli outcomes primari in questo studio sono:

- numero di batteri patogeni presenti nel campione microbiologico;
- carica batterica dei batteri patogeni presenti nel campione microbiologico;
- volume dell'espettorato pre e post procedura SI.

Outcome secondario:

- la frequenza e la tipologia di eventuali disagi, valutati tramite scala VAS nei pazienti FC, che eseguono la procedura di SI con mannitolo (vedi allegato 1).

6.5 Popolazione

Sono arruolati in questo studio i pazienti FC che rispettano tutti i criteri di inclusione e di esclusione (vd. Paragrafo 6.6). La popolazione dello studio è stata scelta tra i pazienti in follow-up presso il centro Regionale Fibrosi Cistica delle Marche, Ospedali Riuniti (Ancona). La procedura SI è stata eseguita in regime ambulatoriale durante le visite di controllo nel periodo di aprile-giugno 2021.

6.6 Criteri di inclusione:

- Soggetti con diagnosi di Fibrosi Cistica, basata sulla positività al test del sudore e/o confermata dalla presenza di 2 mutazioni causanti malattia e/o familiarità positiva per FC e/o presenza di segni/sintomi suggestivi di FC e/o positività allo screening neonatale FC.
- Età \geq 18 anni
- Pazienti di genere femminile e maschile
- FEV₁ (% predetto) >30
- Soggetti che hanno già superato il test di tollerabilità con il mannitolo (positivi all' MTT).

6.7 Criteri di esclusione:

- Incapacità di eseguire correttamente una manovra di FVC (vedi allegato 2).
- Pregressa e documentata intolleranza al mannitolo.
- Assunzione di antibiotici nelle 2 settimane precedenti l'avvio dello studio.
- Positività per *Mycobacterium spp.*
- Precedenti intolleranze alle polveri inalatorie, intese come documentata broncocostrizione.
- Emottisi massiva nei 3 mesi precedenti lo studio.

6.8 Materiali e metodi:

I 20 pazienti reclutati sono stati sottoposti ad un trattamento, che consiste nell'esecuzione dell'MTT secondo le modalità e il dosaggio previsti in letteratura (40 mg di mannitolo in polvere per un totale di 10 capsule erogate sequenzialmente secondo l'allegato 1) e la raccolta di un campione di espettorato. Al termine del test viene somministrato al paziente la scala di VAS per monitorare il verificarsi di eventuali disagi, nonostante tutti i pazienti abbiano già dimostrato la tolleranza al test.

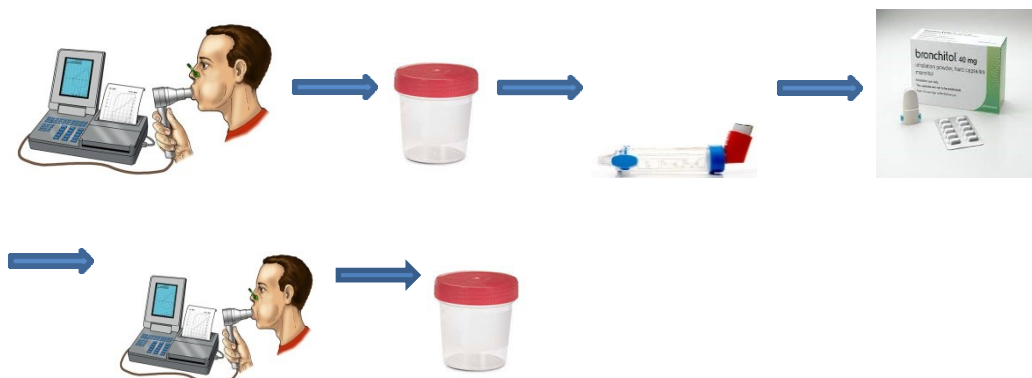
Il paziente esegue una spirometria pre procedura.

Si esegue la raccolta dello sputo spontaneo.

Prima di iniziare la procedura di sputo indotto, il paziente deve assumere un broncodilatatore short-acting (esempio, salbutamolo) 5-15 minuti prima della dose iniziale (4 puff per inalazione da 100 µg ciascuno).

Il paziente quindi assume in mannitolo come sopra descritto. Dopo l'ultima capsula di mannitolo, si attendono 60s per la rilevazione della saturazione e per la spirometria post-procedura (vd. [Schema 2](#)).

Si raccoglie un altro campione di espettorato spontaneo al termine della procedura.



Schema 2 : Procedura con mannitolo

I volumi sono stati calcolati tramite una bilancia analitica con elevata sensibilità (0.0001gr).

Le procedure sono state eseguite nel rispetto del protocollo di emergenza COVID (vedi appendice 3).

6.9 Eventi avversi correlati alla somministrazione di mannitolo

Valutazione del profilo di sicurezza:

Al termine della procedura dello SI con mannitolo, la cui durata è di circa 15-20 minuti, sono stati annotati, per ciascun soggetto, eventuali fastidi causati dalla stessa (scala VAS).

La scala VAS rappresenta una delle misure di outcome più conosciute per esprimere l'intensità del dolore avvertito dal paziente; tuttavia può essere utilizzata per rilevare la tolleranza alla procedura.

In questo caso il paziente esprime, in maniera soggettiva, quanto fastidio ha causato la procedura ad esso.

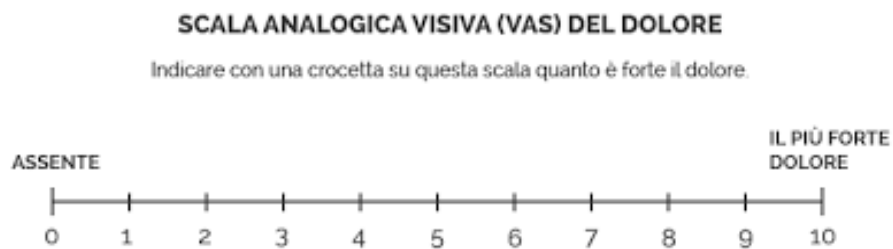


Figura 10: Scala VAS

6.10 Risultati

Per lo studio sono stati reclutati 18 pazienti positivi al test di tolleranza al mannitolo di età media pari a 30.4 anni (range età: 19,67-47,27 anni,).

In questa tabella viene rappresentato il livello di ostruzione bronchiale nei pazienti FC in esame. Valori di FEV₁ inferiori al 40 % rappresentano una condizione grave, tra 40 e 80 moderata e infine maggiore di 80 lieve:

FEV₁ (% pred) < 40	FEV₁ (% pred) 40-80	FEV₁ (% pred) > 80
2/18	10/18	6/18

Tabella 1: Classificazione FEV1 basale

Nella [tabella 2](#) sono stati riportati i valori del FEV₁ dati dalla spirometria prima effettuata al basale e poi dopo la procedura di SI con mannitolo.

Pazienti	Data procedura	FEV₁ (% pred) pre-procedura	FEV₁ (% pred) post-procedura
Paziente 1	15/04/2021	37%	38%
Paziente 2	16/04/2021	62%	55%
Paziente 3	16/04/2021	47%	51%
Paziente 4	27/04/2021	93%	85%
Paziente 5	21/04/2021	67%	66%
Paziente 6	23/04/2021	65%	59%
Paziente 7	28/04/2021	99%	98%
Paziente 8	28/04/2021	87%	88%
Paziente 9	30/04/2021	69%	71%
Paziente 10	07/05/2021	64%	65%
Paziente 11	07/05/2021	56%	52%
Paziente 12	12/05/2021	76%	70%
Paziente 13	14/05/2021	72%	72%
Paziente 14	17/05/2021	109%	114%
Paziente 15	20/05/2021	99%	100%
Paziente 16	21/05/2021	50%	48%
Paziente 17	27/05/2021	80%	80%
Paziente 18	08/06/2021	28%	23%

Tabella 2: Valori FEV₁

Nel [grafico 1](#) è stato rappresentato in percentuale il valore del FEV₁ pre-procedura e post-procedura.

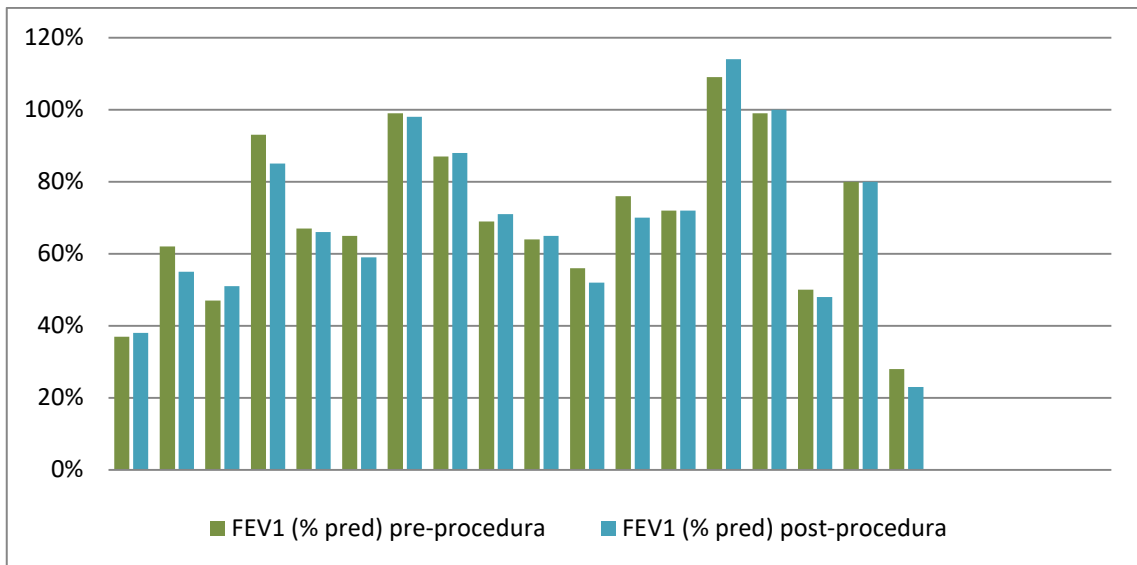


Grafico 1: Variazione FEV1 pre e post procedura

Nella [tabella 3](#) sono riportati i valori della capacità vitale forzata (FVC%) al basale e dopo la procedura di SI con mannitolo.

Pazienti	Data procedura	FVC (% pred) pre-procedura	FVC (% pred) post-procedura
Paziente 1	15/04/2021	57%	51%
Paziente 2	16/04/2021	85%	72%
Paziente 3	16/04/2021	61%	61%
Paziente 4	27/04/2021	101%	88%
Paziente 5	21/04/2021	98%	94%
Paziente 6	23/04/2021	87%	81%
Paziente 7	28/04/2021	100%	99%
Paziente 8	28/04/2021	89%	91%
Paziente 9	30/04/2021	93%	93%
Paziente 10	07/05/2021	83%	82%
Paziente 11	07/05/2021	81%	73%
Paziente 12	12/05/2021	79%	75%
Paziente 13	14/05/2021	81%	80%
Paziente 14	17/05/2021	111%	110%
Paziente 15	20/05/2021	101%	99%
Paziente 16	21/05/2021	85%	80%
Paziente 17	27/05/2021	87%	88%
Paziente 18	08/06/2021	49%	40%

Tabella 3: Valori FVC

Per ogni paziente che ha completato lo studio sono stati riportati nella [tabella 4](#) i valori del FEF₂₅₋₇₅ pre-procedura e post-procedura

Pazienti	Data procedura	FEF₂₅₋₇₅(% pred) pre-procedura	FEF₂₅₋₇₅ (% pred) post-procedura
Paziente 1	15/04/2021	13%	12%
Paziente 2	16/04/2021	25%	14%
Paziente 3	16/04/2021	20%	25%
Paziente 4	27/04/2021	67%	44%
Paziente 5	21/04/2021	25%	24%
Paziente 6	23/04/2021	26%	21%
Paziente 7	28/04/2021	112%	108%
Paziente 8	28/04/2021	87%	87%
Paziente 9	30/04/2021	31%	34%
Paziente 10	07/05/2021	29%	33%
Paziente 11	07/05/2021	24%	17%
Paziente 12	12/05/2021	62%	41%
Paziente 13	14/05/2021	43%	36%
Paziente 14	17/05/2021	100%	114%
Paziente 15	20/05/2021	96%	104%
Paziente 16	21/05/2021	16%	13%
Paziente 17	27/05/2021	57%	56%
Paziente 18	08/06/2021	9%	5%

Tabella 4: Valori FEF₂₅₋₇₅

Nel [grafico 2](#) si può notare l'andamento del FEF₂₅₋₇₅ dopo SI rispetto al basale per ogni paziente che ha completato lo studio.

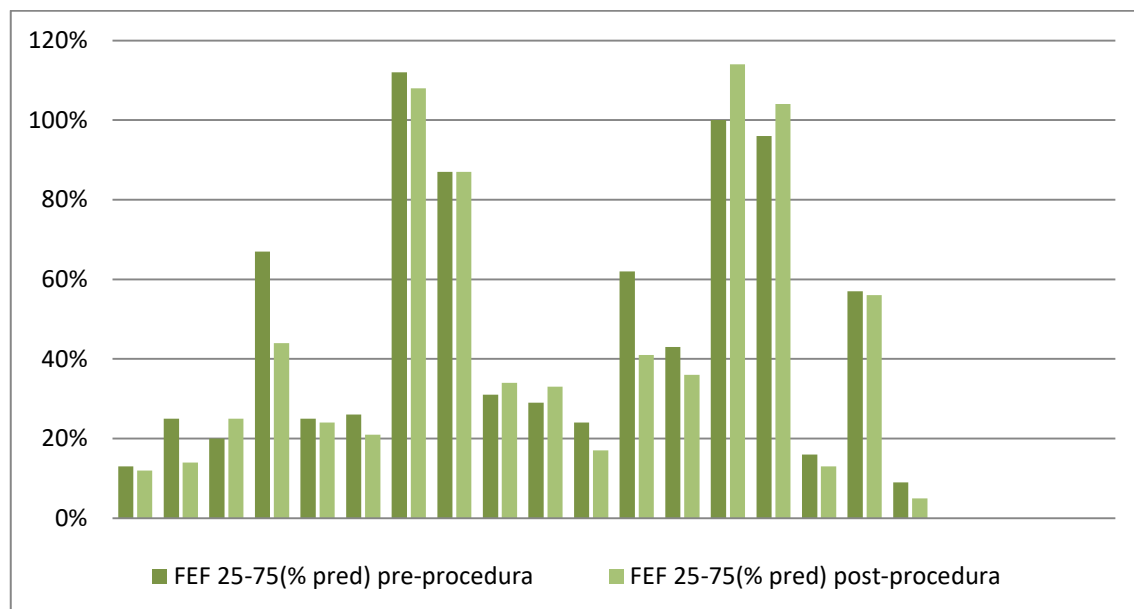


Grafico 2: Variazione FEF 25-75 pre e post procedura

18 pazienti su 20 hanno completato questo studio, i 2 pazienti che non hanno portato a termine lo studio(drop out) hanno mostrato quantità insufficienti di espettorato spontaneo, mentre si è riuscita ad effettuare l'analisi microbiologica dell'espettorato indotto dal mannitolo. Per mancanza di dati non si è potuto effettuare il confronto tra la procedure di ES e SI.

Nessuno dei 18 pazienti è stato classificato come un soggetto non espettorante in base alla propria storia medica.

All'interno dei 18 pazienti presi in esame 5 di loro hanno attiva la terapia con i modulatori CFTR (KAFTRIO e ORKAMBI).

Nelle [tabelle 2-3-4](#) sono stati presi in considerazione i parametri spirometrici che ci informano su un eventuale broncoostrizione. Soprattutto i valori del FEV₁ e del FEF₂₅₋₇₅.

Da questi valori si è potuto notare che 2 pazienti su 18 hanno mostrato un calo del FEV₁ > 12% dopo la procedura dello SI e 2 pazienti su 18 hanno mostrato un calo del FEF₂₅₋₇₅ > 40% dopo la procedura dello SI con mannitolo.

Nella [tabella 5](#) vengono mostrati i volumi espressi in gr di peso dello sputo raccolto prima e dopo la procedura di SI:

Pazienti	Data proceduta	ES (cc) pre-procedura	ES (cc) post-procedura
Paziente 1	15/04/2021	13,5613 g	24,152 g
Paziente 2	16/04/2021	13.3834 g	23.6140 g
Paziente 3	16/04/2021	14.4058 g	23.9291 g
Paziente 4	27/04/2021	13.4148 g	23.4678 g
Paziente 5	21/04/2021	13.7945 g	23.4240 g
Paziente 6	23/04/2021	13.4208 g	23.6683 g
Paziente 7	28/04/2021	12.8119 g	23.1887 g
Paziente 8	28/04/2021	13.5879 g	23.2872 g
Paziente 9	30/04/2021	14.3719 g	25.0997 g
Paziente 10	07/05/2021	13.7967 g	24.4743 g
Paziente 11	07/05/2021	13.8687 g	24.6473 g
Paziente 12	12/05/2021	13.8445 g	23.7315 g
Paziente 13	14/05/2021	13.2616 g	23.3747 g
Paziente 14	17/05/2021	13.8888 g	23.6174 g
Paziente 15	20/05/2021	13.5706 g	27.7012 g
Paziente 16	21/05/2021	14.3903 g	27.2677 g
Paziente 17	27/05/2021	16.4925 g	81.0898 g
Paziente 18	08/06/2021	13.7913 g	24.6831 g

Tabella 5: Volume in gr espettorati pre e post procedura

Nella [tabella 6](#) sono state riportate le analisi effettuate nel laboratorio sui campioni di espettorato di ES e dello SI dal mannitolo e le differenze di numero e carica batterica di batteri patogeni rilevati attraverso le due procedure.

Pazienti	Data procedura	Micro pre	Micro post	ES vs SI
Paziente 1	15/04/2021	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 10.000 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 10.000 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente
Paziente 2	16/04/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 10.000 CFU/ml , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente	<i>Staphylococcus aureus</i> 10.000 CFU/ml, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 100.000 CFU/ml,	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

		10.000-100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 10.000-100.000 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml	
Paziente 3	16/04/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 UCF/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml	MRSA 1.000 UCF/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 10.000 CFU/ml	MRSA
Paziente 4	27/04/2021	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 100.000 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10.000 CFU/ml, <i>Scedosporium prolificans</i> 20 CFU	<i>Scedosporium prolificans</i>
Paziente 5	21/04/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 10.000-100.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 10.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10.000 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Paziente 6	23/04/2021	<i>Alcaligenes xylooxidans</i> 100.000 CFU/ml	<i>Alcaligenes xylooxidans</i> 100.000 CFU/ml	
Paziente 7	28/04/2021	<i>Aspergillus versicolor</i> 1 CFU	<i>Aspergillus flavus</i> 4 CFU	4 CFU
Paziente 8	28/04/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 10.000-100.000 CFU/ml, <i>Aspergillus fumigatus</i> 2 CFU, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000-10.000 CFU/ml, <i>Aspergillus fumigatus</i> 1 CFU	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml
Paziente 9	30/04/2021	<i>Burkholderia stabilis</i> 100.000	<i>Burkholderia stabilis</i> 100.000	<i>Aspergillus fumigatus</i> 6

		CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml, <i>Staphylococcus aureus</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Aspergillus fumigatus</i> 5 CFU/ml	CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml, <i>Staphylococcus aureus</i> 1.000.000 CFU/ML, <i>Aspergillus fumigatus</i> 6 CFU/ml	CFU/ml
Paziente 10	07/05/2021	Negativo	Negativo	
Paziente 11	07/05/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 UCF/ml, <i>Scedosporium apiospermum</i> 1.000 UCF/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 UCF/ml, <i>Scedosporium apiospermum</i> 10.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml	<i>Scedosporium apiospermum</i> 10.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml
Paziente 12	12/05/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> 100.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> 10.000 CFU/ml	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> 100.000 CFU/ml
Paziente 13	14/05/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 100.000 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 CFU/ml
Paziente 14	17/05/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000.000	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000.000	

		CFU/ml, <i>Acinetobacter haemolyticus</i> 10.000 CFU/ml, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 10.000 CFU/ml	CFU/ml, <i>Acinetobacter haemolyticus</i> 10.000 CFU/ml, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 10.000 CFU/ml	
Paziente 15	20/05/2021	<i>Staphylococcus aureus</i> 10.000 - 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 100.000 CFU/ml , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 100.000 CFU/ml
Paziente 16	21/05/2021	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 UFC/ml , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 1.000 UFC/ml
Paziente 17	27/05/2021	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Burkholderia contaminans</i> 10.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1.000.000 CFU/ml, <i>Burkholderia contaminans</i> 100.000 CFU/ml, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide 1.000.000 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> 100.000 CFU/ml, <i>Burkholderia contaminans</i> 100.000 CFU/ml
Paziente 18	08/06/2021	<i>Aspergillus fumigatus</i> 21 CFU, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 100.000 CFU/ml	<i>Aspergillus fumigatus</i> 23 CFU, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente 100.000 CFU/ml	<i>Aspergillus fumigatus</i> 23 CFU

Tabella 6: Analisi microbiologica

Nella [tabella 7](#) sono stati riportati i giudizi soggettivi dati dai pazienti sul fastidio che la procedura ha causato loro.

Pazienti	Data procedura	Rilevazione tolleranza procedura (scala VAS)
Paziente 1	15/04/2021	fastidio 1/10
Paziente 2	16/04/2021	fastidio 8/10
Paziente 3	16/04/2021	fastidio 2/10
Paziente 4	27/04/2021	fastidio 5/10
Paziente 5	21/04/2021	fastidio 1/10
Paziente 6	23/04/2021	fastidio 0/10
Paziente 7	28/04/2021	fastidio 5/10
Paziente 8	28/04/2021	fastidio 2/10
Paziente 9	30/04/2021	fastidio 0/10
Paziente 10	07/05/2021	fastidio 3/10
Paziente 11	07/05/2021	fastidio 8/10
Paziente 12	12/05/2021	fastidio 0/10
Paziente 13	14/05/2021	fastidio 6/10
Paziente 14	17/05/2021	fastidio 3/10
Paziente 15	20/05/2021	fastidio 0/10
Paziente 16	21/05/2021	fastidio 3/10
Paziente 17	27/05/2021	fastidio 8/10
Paziente 18	08/06/2021	fastidio 8/10

Tabella 7: Valori tolleranza procedura

Il [grafico 3](#) mostra la percentuale di persone(77,7%) che hanno riferito di aver ben tollerato la procedura di SI con mannitolo ($VAS \leq 8/10$) e la percentuale di coloro(22,2%) che hanno riferito di provare un elevato fastidio durante la procedura in questione($VAS \geq 8/10$).

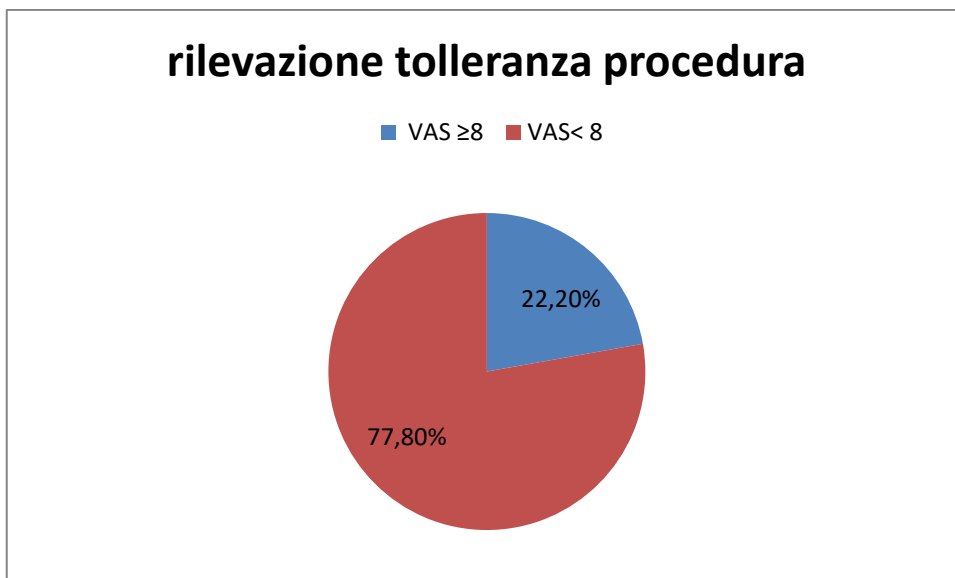


Grafico 3: Rilevazione della tolleranza alla procedura

Risultati microbiologici dopo SI:

- pazienti dove lo SI ha rilevato più patogeni (*Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA, *Scedopodium spp*) e/o carica batterica superiore in CFU/ml rispetto all'espettorato spontaneo (11/18)
- pazienti dove lo SI ha identificato meno patogeni (*Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) e/o carica inferiore in CFU/ml rispetto all'espettorato spontaneo (2/18)
- pazienti dove lo SI ha prodotto risultati di coltura batterica equivalenti a quelli rilevanti dall' espettorato spontaneo (5/18)
- 4 pazienti su 18 hanno mostrato disagio dopo la procedura di espettorato indotto (punteggio VAS ≥ 8/10)
- 18/18 pazienti hanno mostrato una maggiore produzione di espettorato dopo la procedura SI
- La tecnica dello SI con mannitolo in polvere è stata in grado di rilevare patogeni responsabili dell'infezione polmonare cronica (14/18)

Capitolo 7 Discussione

Nel presente lavoro è stata studiata l'azione del mannitolo in polvere nei pazienti FC, andando ad analizzare non solo l'efficacia di questo farmaco nel consentire una raccolta maggiore di espettorato, ma anche la specificità nel rilevare patogeni aggiuntivi rispetto ai metodi convenzionali di campionamento.

Per fare questo è stata utilizzata la tecnica dell'espettorato indotto dal mannitolo, che ha permesso di raccogliere quantità maggiori di espettorato necessarie anche nei pazienti spontaneamente ma scarsamente espettoranti.

Nello studio in questione il fisioterapista riveste un ruolo di notevole rilevanza all'interno del team del centro di Fibrosi Cistica.

Nello specifico il fisioterapista ha come obiettivo di:

- monitorare volume e le caratteristiche dell'escreato;
- interpretare ed eseguire prove di funzionalità respiratoria;
- valutare le modalità di esecuzione della procedura e l'adeguatezza dei dispositivi utilizzati.

Tutti i pazienti (18/18) hanno prodotto quantità maggiori di espettorato dopo la procedura di SI rispetto l'ES.

Analizzando i risultati raccolti si può notare come il mannitolo sia stato ben tollerato dai pazienti, infatti dai valori della spirometria si può evidenziare che solo due pazienti hanno avuto un calo del FEV₁ e del FEF₂₅₋₇₅ (FEV₁<12% e FEF₂₅₋₇₅< 40% dopo SI) che non ha compromesso la procedura in toto; questi cali spirometrici sono spiegabili con il dato ricavato dalla scala di VAS che mostra un elevato fastidio derivato dalla procedura di SI (VAS≥8/10).

La specificità del mannitolo è stata dimostrata dai seguenti dati:

- 11/18 pazienti hanno mostrato più patogeni all'interno dell'espettorato dopo SI;
- 2/18 hanno avuto risultati opposti;
- 5/18 non hanno mostrato differenze sul rilevamento di patogeni tra ES e SI.

Questi risultati evidenziano la capacità dello sputo indotto con mannitolo di ottenere, pur nei pazienti espettoranti, una quantità di escreato maggiore e proveniente dalle vie aeree più profonde, rispetto alla tecnica dello sputo spontaneo.

La scala VAS utilizzata per poter esprimere l'eventuale disagio che la tecnica dello SI ha causato al paziente ha rilevato che solo 4 pazienti su 18 hanno mostrato disagio

(VAS \geq 8/10). Gli stessi hanno riferito una sensazione di irritazione alla gola, data dall'inalazione della prima capsula di mannitolo, la quale ha scatenato una leggera tosse. Possiamo quindi dedurre che la tecnica di SI con mannitolo è ben tollerata dai pazienti in questo studio.

Capitolo 8 Conclusioni

In conclusione i risultati, ottenuti da questo studio pilota condotto su 18 pazienti FC presso il Centro di Riferimento Regionale Fibrosi Cistica Marche, confermano che la tecnica dello SI, consistente nell'inalazione di mannitolo in polvere, è sicura e tollerabile, risultando, tra l'altro, più efficace di quella dell'espettorato spontaneo nella rilevazione di germi responsabili dell'infezione delle basse vie aeree nei pazienti FC.

Quindi si può affermare che l'inalazione del mannitolo risulta essere uno strumento utile in FC.

Tuttavia i risultati di questo studio pilota devono essere confermati su numeri più ampi di pazienti FC e confrontando la tecnica di SI con mannitolo rispetto alla tecnica standard di SI con soluzione ipertonica.

Bibliografia:

1. Suhail Al-Saleh, MBBS, MSc, Sharon D. Dell, MD, Hartmut Grasemann, MD, Yvonne C. W. Yau, MD, Valerie Waters, MD, Sean Martin, RRT, and Felix Ratjen, MD. Sputum Induction in Routine Clinical Care of Children with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. December 2010.
2. Hanneke Eyns , Denis Piérard, Elke De Wachter , Leo Eeckhout , Peter Vaes and Anne Malfroot. Respiratory Bacterial Culture Sampling in Expectorating and Non-expectorating Patients With Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pediatrics*. December 2018.
3. Jordana E. Hoppe, MD, Elinor E. Towler, Brandie D. Wagner, PhD, Frank J. Accurso, MD, Scott D. Sagel, MD, PhD, and Edith T. Zemanick, MD, MSCS. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 July ; 50(7): 638–646.
4. Leader of the Working Group: P.L. Paggiaro, Members of the Working Group: P. Chanez , O. Holz , P.W. Indz, R. Djukanovic´ , P. Maestrelli , P.J. Sterk. Sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 37, 3s–8s.
5. N R Henig, M R Tonelli, M V Pier, J L Burns, M L Aitken. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:306–311.
6. Katherine Ronchetti , Jo-Dee Tame, Christopher Paisey, Lena P Thia, Iolo Doull, Robin Howe, Eshwar Mahenthiralingam, Julian T Forton. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med* 2018.
7. Julien Guiot , Sophie Demarche , Monique Henket , Virginie Paulus , Sophie Graff , Florence Schleich , Jean-Louis Corhay , Renaud Louis , Catherine Moermans. Methodology for Sputum Induction and Laboratory Processing. "JOVE" 12/17/2017.
8. Alvarez-Puebla MJ, Olaguibel JM, Almudevar E, Echegoyen AA, Vela C, de Esteban B. Mannitol versus hypertonic saline: Safety and efficacy of mannitol and

- hypertonic saline in sputum induction and bronchial hyperreactivity assessment. *Chron Respir Dis*. 2015 Aug;12(3):197-203.
9. G. Wood, H. Powell and P. G. Gibson. Mannitol challenge for assessment of airway responsiveness, airway inflammation and inflammatory phenotype in asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2009.
 10. John D Brannan, Sandra D Anderson, Clare P Perry, Ruth FreedMartens, Anna R Lassig, Brett Charlton and the Aridol Study Group. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline . 09 December 2005 *Respiratory Research*.
 11. Sánchez Riera H, Dapena Fernández FJ, Gómez Domínguez F, Ortega Ruiz F, Elías Hernández T, Montemayor Rubio T, Castillo Gómez J. Comparative study of the efficacy of 2 respiratory physiotherapy protocols for patients with cystic fibrosis .*Arch Bronconeumol*. 1999 Jun;35(6):275-9.
 12. Sarah J Nevitt, Judith Thornton, Clare S Murray, Tiffany Dwyer. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Feb 9.
 13. Alejandro Teper, Anna Jaques , Brett Charlton. Inhaled mannitol in patients with cystic fibrosis A randomised open-label dose response trial. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011.
 14. S D Anderson, J D Brannan. Bronchial provocation testing and collection of sputum with inhaled mannitol. *Clin Exp Allergy*. 2010 Feb;40(2):193-6.

Allegato 1

ISTRUZIONI INALAZIONE:

- Rimuovere il cappuccio
- Aprire l'inalatore
- Inserire capsula
- Chiudere l'inalatore
- Spingere i pulsanti laterali(gli aghi che fuoriescono rompono la capsula)
- Inalare con un respiro lungo e con flusso costante
- Trattenere il respiro per 2/3 secondi ed espirare fuori dall'inalatore
- Eeguire seconda inalazione di sicurezza

MANOVRA DI MTT:

Durante l'esecuzione del test il paziente deve restare seduto. Si deve spiegare al paziente la procedura, mostrando le modalità di esecuzione della manovra della Capacità Vitale Forzata(CVF), come viene misurato il Volume Espiratorio Massimo in un secondo(FEV₁) e il tipo di inspirazione utile per l'uso ottimale dell'inalatore.

- Fase 1 : -Misurazioni basali della saturazione(SpO₂)
 - Misurazioni basali FEV₁
- Viene somministrato il mannitolo in 10 capsule da 40 mg di polvere ognuna per inalazione.(bisogna attendere 5-15 minuti)
- Fase 2 : Inalare la 1 capsula ,monitorare dopo 60 secondi la SpO₂ e valutare se scende del 10% o più
- Fase 3 : Inalare la 2 capsula, monitorare dopo 60 secondi la SpO₂ e valutare se scende del 10% o più
- Fase 4 : Inalare la 3 capsula, monitorare dopo 60 secondi la SpO₂ e valutare se scende del 10% o più e monitorare il FEV₁ e valutare se scende del 20% o più
- Fase 5 : Inalare la 4 capsula, monitorare dopo 60 secondi la SpO₂ e valutare se scende del 10% o più e monitorare il FEV₁ e valutare se scende del 50% o più
- Attendere 15 minuti
- Fase 6 : Eeguire la spirometria, valutare se il valore del FEV₁ scende del 20% o più
- Se il valore del FEV₁ è compreso tra 20% e 50% rispetto al valore basale, il test non è andato a buon fine

I CRITERI DI FINE TEST :

- Iperreattività al mannitolo inalato

Un paziente considerato iperreattivo al mannitolo inalato, durante la valutazione della dose iniziale, può avere una delle seguenti caratteristiche:

- Riduzione del 10% o più del valore base della SpO₂ in qualsiasi momento della valutazione;
- Riduzione del 20% o più del valore basale del FEV₁ alla dose cumulativa di 240 mg;
- Riduzione del valore del FEV₁ compreso tra 20 e il 50% rispetto il basale, e non ritorna ad un valore minore del 20% entro 15 minuti;
- Riduzione del FEV₁ del 50% o più rispetto al basale al termine della valutazione
- Emottisi
- Funzionalità polmonare compromessa

Allegato 2

La spirometria semplice è una procedura non invasiva che fornisce la misurazione di alcuni parametri funzionali essenziali per la diagnosi e il monitoraggio di numerose malattie dell'apparato respiratorio.

La spirometria viene eseguita con uno strumento detto appunto spirometro.

Manovra di Capacità Vitale Forzata (FVC):

- Assumere la postura corretta: per ragioni di sicurezza, il test dovrebbe essere fatto preferibilmente in posizione seduta, utilizzando una sedia con braccioli e senza ruote. Se il test viene eseguito con il paziente in piedi o in un'altra posizione, ciò deve essere documentato sul referto.
- Tappare il naso con uno stringinaso (per evitare perdite di aria per via nasale) e posizionare il boccaglio in bocca (le labbra sono sigillate attorno al boccaglio e la lingua non lo ostruisce).
- Inspirare completamente e rapidamente con una pausa di < 1s alla La capacità polmonare totale (TLC).
- Fare una massima espirazione fino a quando non è più possibile espellere aria mantenendo la posizione eretta.
- Ripetere le istruzioni se necessario, allenandosi vigorosamente
- Ripetere per un minimo di tre manovre e non più di otto
- Verificare la ripetibilità del test ed eseguire più manovre se necessario

SUGGERIMENTI PER IL PAZIENTE:

Non serve una particolare preparazione per eseguire una spirometria, ma si consiglia di non effettuare sforzi eccessivi prima dell'esecuzione dell'esame, ed evitare l'uso b₂ 4 ore prima del test.

Allegato 3

ABBIGLIAMENTO IDONEO (DPI) DELL'OPERATORE PER IL COVID-19

Data la situazione di emergenza che stiamo vivendo in questo periodo, è consono indossare in maniera appropriata i DPI per garantire la sicurezza degli operatori.

Se l'operatore deve assistere pazienti non positivi o non sospetti di COVID, l'operatore deve utilizzare i dispositivi per la protezione del volto e delle vie aeree.

I DISPOSITIVI DI PROTEZIONE:

MASCHERINA CHIRURGICA	Assorbe l'esperto di chi la indossa, serve ad evitare la diffusione e il contagio.
FILTRANTE FACCIALE FFP2 SENZA VALVOLA	Dispositivo di Protezione individuale. Protegge da polveri e aerosol. Filtra l'esperto di chi la indossa. Non serve indossare una mascherina chirurgica sopra il facciale filtrante.
FILTRANTE FACCIALE FFP2 CON VALVOLA	Dispositivo di Protezione individuale. Protegge da polveri e aerosol. La valvola facilita la respirazione, non filtra l'esperto di chi la indossa quindi non protegge le persone vicine. Si raccomanda quindi di indossare una mascherina chirurgica sopra il facciale filtrante.
FILTRANTE FACCIALE FFP3 SENZA VALVOLA	Dispositivo di Protezione individuale. Protegge da polveri e aerosol, filtra l'esperto di chi la indossa quindi non necessita di mascherina chirurgica sovrapposta.
FILTRANTE FACCIALE FFP2 CON VALVOLA	Dispositivo di Protezione individuale. Protegge da polveri e aerosol. La valvola facilita la respirazione, non filtra l'esperto di chi la indossa, quindi non protegge le persone vicine. Si raccomanda quindi di indossare una mascherina chirurgica sopra il facciale filtrante.

DPI NELLA PRATICA PROFESSIONALE:

Si suggerisce di adottare:

- In tutte le situazioni di impossibilità di mantenere la distanza di 1 metro bisogna far indossare la mascherina chirurgica al fisioterapista e la mascherina chirurgica al paziente, eventuale camice monouso in caso di contatto ravvicinato e prolungato (con tempo maggiore di 15 minuti) e ripetuto.
- Manovre che prevedano alta diffusione di “goccioline infette”(es. manovre di tosse assistita), situazioni in cui il paziente non possa portare mascherina chirurgica, trattamenti che necessitino di agire senza mascherina al paziente (es. trattamento dell’ATM) si utilizzano le mascherine FFP2/FFP3 (senza valvola) con occhiali/visiera ,con il copricamice monouso, con la cuffia e guanti.
- Se non è previsto contatto ravvicinato inferiore ad un metro si può far indossare la mascherina chirurgica al fisioterapista e la mascherina generica a paziente.

SEQUENZA CORRETTA PER INDOSSARE I DPI:

La sequenza corretta per indossare i DPI (FFP2/3, visiera/occhiali, camice e guanti) è la seguente:

- Togliere ogni oggetto personale e praticare l’igiene delle mani;
- Controllare che i dispositivi da indossare siano integri;
- Indossare per prima cosa i guanti;
- Indossare il camice monouso sopra la divisa;
- Indossare il filtrante facciale;
- Indossare gli occhiali di protezione;

SEQUENZA CORRETTA PER TOGLIERLI:

Bisogna togliere gli stessi DPI ,evitando di contaminare il viso, le mucose e la cute:

- Rimuovere il camice monouso e guanti e smaltirli insieme nel contenitore;
- Rimuovere gli occhiali e/o la visiera e sanificarli;
- Rimuovere la maschera prendendola dalla parte posteriore e smaltirla nel contenitore;
- Praticare l’igiene delle mani.

VESTIZIONE:

1 step	Valutare quale DPI indossare in base alla necessità di trattamento.
2 step	Togliere ogni oggetto personale e praticare l'igiene delle mani, non utilizzare dispositivi non integri e indossare il camice monouso.
3 step	Indossare visiera se necessario
4 step	Indossare mascherina chirurgica e occhiali di protezione
5 step	Indossare i guanti posizionando il bordo sopra il camice monouso

SVESTIZIONE:

1 step	Evitare la contaminazione di se stessi e degli altri, rimuovere guanti e camice(rivoltandoli dall'interno verso l'esterno)
2 step	Praticare l'igiene delle mani
3 step	Se si indossa maschera facciale con la visiera, rimuoverla partendo dalla nuca
4 step	Rimuovere gli occhiali dalla nuca, rimuovere la mascherina dalla nuca
5 step	Praticare l'igiene delle mani