



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



---

**MONOGRAFIA**

**Tratamento da infecção por Pseudomonas aeruginosa  
em pacientes com fibrose cística:  
Revisão de literatura**

**Luana Azevedo Sampaio Santos**

Salvador (Bahia),  
Julho 2013

**UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira**

Santos, Luana Azevedo Sampaio  
S237 Tratamento da infecção por pseudomonas aeruginosa em pacientes com fibrose cística:  
revisão de literatura / Luana Azevedo Sampaio Santos. Salvador: 2013.

viii; 41 fls. .

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Edna Lúcia Santos de Souza  
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de  
Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Fibrose cística. 2. Pseudomonas. 3. Infecção pulmonar - Tratamento. I. Souza, Edna  
Lúcia Santos de II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.24-08



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Tratamento da infecção por Pseudomonas aeruginosa em pacientes com fibrose cística: Revisão de literatura**

**Luana Azevedo Sampaio Santos**

Professor-orientador: **Edna Lucia Santos de Souza**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia),  
Julho 2013

**Monografia:** *Tratamento da infecção por Pseudomonas aeruginosa em pacientes com fibrose cística: Revisão de literatura, de Luana Azevedo Sampaio Santos.*

Professor orientador: **Edna Lucia Santos de Souza**

### **COMISSÃO REVISORA**

- Edna Lucia Santos de Souza (Presidente), professora adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) – Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Assinatura: Edna Lucia Santos de Souza

- Margarida Célia Lima Costa Neves, professora adjunta IV do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da FMB – UFBA.

Assinatura: Margarida Célia Lima Costa Neves

- Eduardo José Bittencourt Studart, professor auxiliar I do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da FMB – UFBA.

Assinatura: Eduardo José Bittencourt Studart

- Ana Luisa Vilas-Boas, doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da FMB – UFBA.

Assinatura: Ana Luisa Vilas-Boas

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

*“O que passou é prólogo”*

William Shakespeare

**Aos Meus Pais, Maria Stela  
Sampaio Santos e João  
Azevedo Santos**

## **EQUIPE**

- Luana Azevedo Sampaio Santos, acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; email: [luana.azevedo.16@gmail.com](mailto:luana.azevedo.16@gmail.com)
- Edna Lucia Santos de Souza, Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; email: [souza.ednalucia@gmail.com](mailto:souza.ednalucia@gmail.com)

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## **AGRADECIMENTOS**

- ◆ A Edna Lucia Santos de Souza, Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia pelo aprendizado e pela paciência para a realização do trabalho.



## Índice

<b>ÍNDICE DE QUADROS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVO</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
III.1. Etiologia	5
III.2. Epidemiologia no Brasil e no mundo	6
III.3. Patogenia da doença pulmonar	6
III.4. Doença Pulmonar – Aspectos Clínicos	7
III.5. Papel da infecção/colonização por <i>P. aeruginosa</i>	8
III.6. Definição de infecção e colonização por <i>P. aeruginosa</i>	11
III.7. Tratamento da <i>P. aeruginosa</i>	12
III.8. Definição de erradicação da <i>P. aeruginosa</i>	13
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>26</b>
<b>VIII. ABSTRACT</b>	<b>27</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>28</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>33</b>

## ÍNDICE DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Definição de colonização e infecção por <i>P. aeruginosa</i> do trato respiratório dos pacientes com FC	11
<b>Quadro 2.</b> Apresentação dos estudos de erradicação para <i>P. aeruginosa</i> revisados	17
<b>Quadro 3.</b> Intervalo de tempo (meses) entre a erradicação da <i>P. aeruginosa</i> e novo isolamento bacteriano	18
<b>Quadro 4.</b> Divisão dos grupos no estudo de Treggiari <i>et al.</i> (2011)	18
<b>Quadro 5.</b> Esquemas de erradicação utilizados por Centros Internacionais de Estudo da FC	20
<b>Quadro 6.</b> Esquemas de tratamento da infecção crônica preconizados por Centros Internacionais de Estudo da FC	22

## I. Resumo

A fibrose cística é uma doença decorrente da mutação do gene CFTR, que codifica o canal de membrana reguladora do transporte de cloro, resultando em espessamento da secreção no trato respiratório. Isto dificulta o transporte mucociliar, leva ao acúmulo de secreção e facilita a colonização/infecção bacteriana. Desencadeia-se, desta forma, um círculo vicioso de obstrução das vias aéreas, inflamação e infecção, evoluindo para bronquiectasias, destruição do parênquima e perda da função pulmonar. A *Pseudomonas aeruginosa* destaca-se como um dos principais micro-organismos identificados em pacientes com fibrose cística. A infecção por *P. aeruginosa* é desafio na elevação tanto da expectativa, quanto da qualidade de vida dos pacientes, e o tratamento da infecção por esta bactéria permanece controverso. **Objetivo:** Buscar dados da literatura visando identificar os principais esquemas terapêuticos adotados em infecções/colonizações do trato respiratório por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. **Metodologia:** revisão de *guidelines* e de artigos científicos. **Resultado:** cinco dos 498 artigos preencheram os critérios de inclusão. Não foram relatadas diferenças estatisticamente significantes entre os esquemas de tratamento avaliados pelos estudos quanto ao intervalo de tempo entre a erradicação da *P. aeruginosa* e a utilização de novo esquema terapêutico. A combinação de ciprofloxacino oral e tobramicina ou colistina inalados foi a mais indicada pelos *guidelines* para a erradicação. O uso regular de antibiótico inalado foi preconizado para o tratamento da infecção crônica. **Discussão:** apesar de limitado número de artigos incluídos no estudo e da dificuldade em compará-los, o esquema de erradicação que utiliza tobramicina por 28 dias demonstrou eficácia semelhante às combinações e ao tratamento por período mais longo, e expõe os pacientes à menor toxicidade, facilitando a adesão à terapia. Há maior uniformidade entre as indicações dos centros internacionais de estudos da fibrose cística para a erradicação do que para o tratamento da infecção crônica. **Conclusão:** A monoterapia com tobramicina por 28 dias na erradicação *P. aeruginosa* tem eficácia semelhante aos esquemas combinados e por tempo mais prolongado. O principal esquema recomendado pelos *guidelines* internacionais para a erradicação da *P. aeruginosa* é a combinação de ciprofloxacino oral e tobramicina ou colistina inalados, e para a infecção crônica é a tobramicina inalada ou colistina inalados por tempo indeterminado.

**Palavras chaves:** 1. Fibrose cística; 2. Pseudomonas; 3. Tratamento; 4. Infecção pulmonar.

## **II. Objetivos**

### **Principal**

Buscar dados da literatura que permitam identificar os principais esquemas terapêuticos adotados em infecções ou colonizações do trato respiratório por *P. aeruginosa* em pacientes portadores de fibrose cística.

### **Secundários**

- 1). Identificar os principais esquemas de erradicação da *P. aeruginosa* no trato respiratório de pacientes com fibrose cística;
- 2). Comparar diferentes esquemas de erradicação da *P. aeruginosa* quanto à eficácia em retardar a recorrência da infecção ou da colonização bacteriana em pacientes com fibrose cística;
- 3). Comparar a influência dos diferentes esquemas de erradicação da *P. aeruginosa* na função pulmonar.

### III. Fundamentação Teórica

#### III.1. Etiologia

A primeira descrição conhecida de fibrose cística (FC) foi feita por Dorothy Andersen em 1938 (LO, 2011). A FC é uma doença genética com herança autossômica recessiva resultante da mutação do gene codificador da proteína de membrana que realiza o transporte de cloro, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*). A disfunção do canal *CFTR* determina alterações nas secreções exócrinas com manifestações pulmonares (doença pulmonar crônica e progressiva), digestivas (má-absorção) e infertilidade masculina (MILAGRES, 2008).

Desde a época da primeira descrição, a sobrevida dos portadores da doença tem aumentado progressivamente. Apenas 3% dos adultos com FC nascidos entre 1947 e 1949 atingiam 30 anos de idade (DODGE, 2007). A sobrevida média no Reino Unido em 2009 era de 34 anos (CYSTIC FIBROSIS TRUST, 2011). A expectativa de vida esperada para as crianças do Reino Unido a partir do ano 2000 é superior a 50 anos, mesmo na ausência de uma terapia eficaz para corrigir o defeito genético (LO, 2011).

Existem diversas mutações genéticas que determinam alterações na função do *CFTR*. As principais alterações foram classificadas em cinco classes: I, II, III, IV e V. Na classe I, há um sinal de finalização precoce da transcrição, originando uma proteína instável, anômala ou ocorre a inexistência de proteína. A alteração no *CFTR* na classe II resulta em degradação prematura ou insuficiência da proteína para atingir a região apical da célula. A mutação de classe III implica na diminuição da atividade do canal de cloreto. Na classe IV há redução da condutância do canal. A classe V é caracterizada por quantidade reduzida de proteína funcional resultante de *splicing* alternativo anormal (GIBSON, 2003). Até o momento, cerca de 1.937 variações de sequência foram identificadas no gene *CFTR* de acordo com *Cystic Fibrosis Mutation Database*. Sendo que a mutação DF508 é a mais frequente entre os pacientes de FC (SARAIVA-PEREIRA, 2011).

Em caucasianos, a mutação DF508 ocorre em cerca de 70% dos pacientes com FC (OKAY, 2005). No entanto, tem sido apontado que a frequência dessa mutação varia

significativamente entre os diferentes grupos étnicos, desde 26% na Turquia até 88% na Dinamarca (OKAY, 2005).

A associação entre tipo de alteração genotípica e gravidade da apresentação fenotípica é mais visível na manifestação pancreática comparada com a pulmonar. Na doença pulmonar, a dificuldade desta associação reflete a interferência de outros fatores que atuam como modificadores secundários (KUMAR, 2010).

### **III.2. Epidemiologia no Brasil e no mundo**

A FC afeta cerca de 70.000 pessoas em todo mundo (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2013). A taxa de incidência da doença sofre alteração entre as diferentes regiões geográficas, variando de 1:4.000-10.000 em latino-americanos a 1:350.000 no Japão (O'SULLIVAN, 2009). Na Europa, 1 em cada 2.000 a 3.000 recém-nascidos são afetados pela doença, enquanto nos Estados Unidos (EUA) esta frequência é de 1 em cada 3.500 nascimentos (FIRMIDA, 2011). No Brasil, a incidência média encontrada, após a avaliação de 5 Estados das regiões Sul e Sudeste, foi de 1:7.576 nascidos vivos. A prevalência da doença no Brasil ainda é desconhecida, e os dados epidemiológicos nacionais provavelmente subestimam a real frequência. Há estimativa de que apenas 1/5 a 1/9 dos portadores da FC são diagnosticados (BRITTO, 2001).

A população brasileira é bastante heterogênea, com uma alta taxa de miscigenação. Consequentemente, a diversidade alélica do gene *CFTR* e a variação da frequência das mutações entre as diferentes regiões geográficas são elevadas. A mutação DF508 apresenta, nos Estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais, frequência que varia de 45,5% a 50% e, enquanto no Rio de Janeiro e Pará observa-se frequência de 28,4% e 22,7% respectivamente (SARAIVA-PEREIRA, 2011).

### **III.3. Patogenia da doença pulmonar**

A mutação do *CFTR* nos pulmões e pâncreas resulta na produção de secreção espessa e pobre em sódio. Nas disfunções do *CFTR*, o sódio e o cloro são mantidos no

lúmen. Ou seja, a secreção de cloro é diminuída e a absorção de sódio e reabsorção passiva de água estão aumentadas, resultando em secreção espessa (KUMAR, 2010).

O desequilíbrio da regulação da superfície líquida das vias aéreas causa prejuízo do transporte mucociliar (RAMPHAL, 2011). O acúmulo de secreção leva a obstrução dos bronquíolos, facilitando a colonização e a infecção bacteriana (KUMAR, 2010). A FC também é caracterizada por uma exuberante resposta inflamatória das vias aéreas, de etiologia desconhecida. Observa-se bronquiectasia secundária à proteólise e à condrólise do tecido de suporte (GIBSON, 2003). O ciclo vicioso de obstrução das vias aéreas, inflamação e infecção leva a bronquiectasias, a destruição do parênquima e conseqüentemente a deterioração da função pulmonar (OERMANN, 2011).

O acometimento pulmonar predispõe às colonizações e às infecções bacterianas. Os principais microorganismos identificados em pacientes com FC são *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) e complexo *Burkholderia cepacia* (SANTA CATARINA, 2008). *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* são os agentes mais comumente isolados em crianças mais jovens. A PA torna-se o patógeno mais prevalente em crianças maiores e em adultos (JAIN, 2012).

### **III.4. Doença Pulmonar - Aspectos Clínicos**

O indivíduo com FC, habitualmente, não apresenta sintomas respiratórios no período neonatal. A partir de seis meses, os pacientes podem apresentar taquipneia, sibilância, tosse, dificuldade respiratória e hiperinsuflação na radiografia de tórax. A tosse torna-se um sintoma proeminente ao longo da evolução clínica do paciente. Em pacientes com doença leve, a tosse pode ocorrer apenas durante a exacerbação, ou apresentar-se de forma persistente como sintoma diário e associado à expectoração de muco. Com a progressão da doença, e o aparecimento dos episódios infecciosos, pode haver hemoptise, manifestação de dispneia progressiva e por fim a insuficiência respiratória (GIBSON, 2003).

A literatura descreve o comprometimento da função pulmonar como a principal dificuldade encontrada para melhorar a qualidade e a expectativa de vida em pacientes com

FC. A redução da função pulmonar decorre de exacerbações por infecções agudas ou agudização de processos crônicos, sobretudo bacterianos, e de exuberantes repercussões inflamatórias decorrentes delas. Destaca-se a importância da PA como desencadeador das exacerbações mais sérias na maioria dos pacientes (GOSS, 2007). Em estudo realizado por Liou *et al.* (2001) houve queda de aproximadamente 12% no VEF1 a cada exacerbação.

A definição de exacerbação pulmonar é controversa. O *The European Consensus Group* (2011) sugere como definição para exacerbação pulmonar a necessidade de tratamento antibiótico adicional orientado por mudança recente em pelo menos dois dos seguintes parâmetros: aumento do volume ou purulência da expectoração; aumento da tosse; mal-estar, fadiga ou letargia; anorexia ou perda de peso; redução maior ou igual a 10% da função pulmonar/ novas alterações radiográficas; aumento da dispneia (BILTONA, 2011).

### **III.5. Papel da infecção/colonização por *P. aeruginosa***

A PA é um patógeno gram-negativo que possui dois modos de crescimento, células planctônicas ou formadoras de biofilme (HURLEY, 2012). Ela é observada em mais de 25% dos pacientes com FC até 6 anos de idade e em cerca de 70% de pacientes com idade acima de 18 anos nos EUA (ELBORN, 2010). No Brasil, cerca de 50% dos pacientes entre 10 e 15 anos têm isolamento deste microorganismo no escarro, conforme dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística publicado em 2010. Segundo Santana *et al.* (2003) cerca de 40% dos 69 fibrocísticos em um centro de referência de Salvador, Bahia, apresentaram cultura positiva para PA na primeira cultura de escarro após o diagnóstico de FC.

A colonização das vias aéreas por PA tem sido associada ao aumento da inflamação, declínio mais rápido da função pulmonar e elevação da mortalidade. Ramphal *et al.* (2011) demonstram que a presença desta bactéria nas vias aéreas inferiores induz aumento da produção de citocinas e de neutrófilos e, conseqüentemente, maior inflamação e piora na condição clínica. Deste modo, descreve-se redução na expectativa de vida dos pacientes após colonização, infecção aguda ou crônica por esta bactéria (SMYTH, 2010).



A composição e as propriedades mecânicas anormais da via área dos fibrocísticos não explicam completamente a maior susceptibilidade à colonização e à infecção por patógenos como a PA, nesta doença. Existem algumas hipóteses para explicar essa predisposição, como as alterações na imunidade, o aumento da aderência do patógeno às células epiteliais, o funcionamento do *CFTR* como um ‘receptor’ para a bactéria e a teoria composicional (GIBSON, 2003).

Com relação às alterações na imunidade, até o momento, não há evidências de defeitos na imunidade inata ou adquirida nos paciente com FC que justifiquem a persistência da colonização e a infecção. Embora esta possibilidade seja sugerida por pesquisadores (GIBSON, 2003). A aderência bacteriana anormal ao epitélio foi avaliada em estudos que compararam a ligação da PA às células de paciente com FC e em controles, e também em pacientes homozigóticos e heterozigóticos para a mutação genética. Os resultados apontaram para maior aderência da bactéria ao epitélio de pacientes com FC e, principalmente, entre os homozigotos (ZAR, 1995).

Quanto à hipótese de o *CFTR* funcionar como receptor para a internalização da PA, através da interação entre o lipopolissacarídeo e o *CFTR*, os dados de estudos não foram conclusivos para justificar a patogênese da doença pulmonar (PIER, 1997). A teoria de ‘composição’ propõe que o teor de cloreto e sódio no lúmen leva a inativação antimicrobiana sal sensível, permitindo a colonização bacteriana inicial (GIBSON, 2003). No entanto, não há evidências suficientes a respeito da ocorrência desse processo *in vivo* em pacientes com FC (WIDDICOMBE, 2001).

A PA é produtora de biofilme, cuja formação é precedida por ligação no epitélio pulmonar e multiplicação bacteriana. Quando certa densidade bacteriana é atingida, o crescimento diminui e a produção de biofilme é sinalizada por um processo de *quorum sensing* (QS) (STUART, 2010). O QS é um mecanismo pelo qual as bactérias individuais se comunicam através da produção e detecção de moléculas de pequeno porte (HURLEY, 2012).

O biofilme é um agregado de bactérias inserido numa matriz de polímero aderido a uma superfície biótica ou abiótica (WAGNER, 2008). A matriz é produzida pela bactéria, composta por proteínas, polissacarídeos e DNA extracelular. A formação do

biofilme pela PA confere maior resistência aos antibióticos, produtos químicos, desinfetantes e a fagocitose e a outros componentes dos sistemas de defesa inata e adaptativa do organismo (HOIBY, 2010). Assim, o crescimento de bactérias em biofilmes nas vias aéreas está associado a uma menor sensibilidade aos antibióticos, mesmo quando administrados em combinação.

As características do pulmão do paciente com FC favorecem a formação de biofilme e a transformação bacteriana em cepas mais resistentes aos antibióticos. Estudos sugerem que a hipóxia local dentro da placa de muco pode aumentar a produção de alginato pela PA (GIBSON, 2003). O alginato promove a formação de um biofilme no pulmão dos pacientes fibrocísticos (MILAGRES, 2008). Além disso, a diminuição do transporte mucociliar e redução da expressão da enzima responsável pela produção de óxido nítrico em neutrófilos, macrófagos e células epiteliais parecem contribuir para a formação de biofilme e consequente aumento da resistência bacteriana (GIBSON, 2003). Após a exposição da PA aos pulmões do paciente com FC, ocorre a penetração na superfície de muco e colonização bacteriana. Posteriormente, por período de tempo variável, ocorre modificação genética de cepas com fenótipo não-mucóides para mucóides (produtoras de alginato) (ALIPOUR, 2009). Outra característica do pulmão do paciente com FC que facilita a formação de biofilmes é a maior concentração de ferro nas vias aéreas destes pacientes, visto que a formação de biofilmes é dependente de ferro em cultura (RAMPHAL, 2011).

Conforme Costerton *et al.* (1999), a presença do biofilme pode tornar a bactéria até 1000 vezes mais resistente aos antibióticos. Esta maior resistência pode ser associada à criação, pelo biofilme, de uma barreira mecânica à penetração dos medicamentos. Outra justificativa para o aumento da resistência pode ser a indução do estado de quiescência pela formação de um ambiente anaeróbico do interior do biofilme, dificultando a ação de alguns antibióticos, como os betalactâmicos. Além disso, o biofilme proporciona a formação de um gradiente de antibiótico, expondo a bactéria a concentrações subletais, o que facilita a seleção de cepas resistentes (FRICKS-LIMA, 2011).

### III. 6. Definição de infecção e colonização por *P. aeruginosa*

Existem diversas classificações adotadas para determinar o estágio de interação da PA com pulmão do paciente com FC. Uma destas classificações é a de Döring *et al.* (2000), frequentemente utilizada por pesquisadores. A identificação de PA na árvore traqueobrônquica pode ser caracterizada como uma colonização, colonização crônica, infecção aguda e infecção crônica. E a abordagem terapêutica recomendada varia seguindo essa classificação.

Segundo Döring *et al.* (2000), a interação da PA com o aparelho respiratório de pacientes com FC ocorre em estágios progressivos. Inicialmente, há a colonização pulmonar aguda, que caso não seja identificada e tratada, evolui para a colonização crônica. Nas colonizações há isolamento intermitente ou persistente (colonização crônica) de PA, mas os sinais clínicos de infecção estão ausentes. O aparecimento de sinais clínicos indica uma evolução para o estágio de infecção pulmonar aguda, que, se não tratada adequadamente, se torna infecção crônica, neste estágio é praticamente impossível erradicar a bactéria com antibioticoterapia (MILAGRES, 2008).

Os critérios propostos por Döring *et al.* (2000) para classificar o estágio de interação entre a PA e o pulmão do paciente com FC estão listados no Quadro 1. Um dos parâmetros utilizados é haver ou não sinais diretos e indiretos de infecção e lesão tecidual.

**Quadro 1. Definição de colonização e infecção por *P. aeruginosa* do trato respiratório dos pacientes com FC**

<b>Colonização do pulmão</b>	Presença de PA no trato respiratório sem sinais diretos ou indiretos de infecção e de lesão tecidual
<b>Colonização crônica do pulmão</b>	Preenche o critério de colonização por um período mínimo de 6 meses e com no mínimo três culturas positivas realizadas em intervalos maiores do que um mês
<b>Infecção pulmonar</b>	Sinais diretos ou indiretos de infecção ou de lesão tecidual.
<b>Infecção pulmonar crônica</b>	Preenche o critério de infecção por um período correspondente a seis meses através da sorologia ou pelo menos três culturas positivas realizadas com intervalo mínimo de um mês entre si

Adaptado de Döring *et al.* (2000)

São considerados sinais diretos febre e inflamação, enquanto a identificação de anticorpos específicos para PA é sinal indireto. Para a identificação da infecção em pacientes que não expectoram e apresentam cultura bacteriana negativa, a presença de resposta positiva de anticorpos em duas ocasiões é utilizada como critério para definição de infecção por PA.

### **III.7. Tratamento da *P. aeruginosa***

Nos últimos 40 anos, a expectativa de vida dos indivíduos com FC se elevou de uma média de 16 para 32 anos em países desenvolvidos (LEE GODMAN, 2009). No entanto, a infecção por PA é desafio nestes progressos, tanto da expectativa, quanto da qualidade de vida dos pacientes (HOIBY, 2011). Deste modo, a prevenção e tratamento da infecção ou da colonização por esta bactéria são ferramentas essenciais para o cuidado do paciente com FC (UK CYSIC FIBROSIS TRUST, 2004).

Os principais antimicrobianos empregados no tratamento da colonização/infecção pela PA são: colistina, ciprofloxacino, tobramicina e cefazidime. Outros betalactâmicos, como o aztreonam, meropenem e imipenem também podem ser usados, assim como outros aminoglicosídeos em substituição a tobramicina. A via de administração depende do quadro clínico do paciente e da classificação do isolamento como colonização ou infecção bacteriana, bem como da caracterização do processo em agudo ou crônico. Em geral, a administração é feita por via inalatória ou venosa.

O retardo e/ou redução da exposição ao patógeno, a busca sistemática da PA na secreção pulmonar de pacientes com FC e a erradicação precoce da infecção para minimizar os danos e evitar a cronificação são alvo de pesquisas para elaboração de diretrizes nacionais e internacionais.

Muitos estudos discutem os tratamentos ou medidas profiláticas mais eficazes para retardar ou tratar a colonização/infecção por PA (UK Cysic Fibrosis Trust, 2004). Consequentemente se observa esquemas terapêuticos distintos em diferentes centros de referência à assistência ao paciente com FC com este patógeno.

Dessa forma, esta revisão tem o objetivo principal de avaliar os principais esquemas terapêuticos utilizados discutidos na literatura para tratamento de infecção por PA em pacientes por FC, e demonstrar o impacto do tratamento na função pulmonar e na capacidade de retardar a recorrência da infecção.

### **III.8. Definição de erradicação *P. aeruginosa***

Segundo o Consenso Europeu, a definição de erradicação da PA do trato pulmonar é: três culturas negativas nos últimos seis meses, com intervalo mínimo de um mês entre elas (Döring *et al.*, 2004).

## **IV. Metodologia**

### **IV.1. Modelo do estudo**

Foi realizada uma revisão não sistemática de literatura.

### **IV.2. Delineamento do estudo**

A pesquisa bibliográfica foi realizada em duas fases. A primeira etapa utilizou o Medline como base para a coleta dos dados. As palavras usadas para a busca foram: *Pseudomonas aeruginosa* OR *P. aeruginosa*; *cystic fibrosis*; *treatment*. A pesquisa foi desenvolvida por meio da combinação destas palavras chave: (*Pseudomonas aeruginosa* OR *P. aeruginosa*) AND (*cystic fibrosis*) AND (*treatment*).

A pesquisa se restringiu aos artigos publicados entre agosto de 2008 e dezembro de 2012, nos idiomas inglês, português e espanhol, e realizados em humanos. Inicialmente, os artigos foram selecionados a partir do título. Posteriormente, foram incluídos ou excluídos na pesquisa após a avaliação da adequação do resumo do artigo ao tema proposto. O tópico materiais e métodos dos artigos foi analisado, sendo selecionados aqueles que descrevessem a função pulmonar e/ou o intervalo entre a realização do esquema terapêutico proposto e uma nova infecção ou exacerbação para avaliar a eficácia terapêutica.

### **IV.3. Critérios de inclusão**

Artigos que apresentaram mensuração da função pulmonar e/ou tempo médio entre o tratamento de erradicação e novo isolamento da PA no escarro de pacientes com FC.

### **IV.4. Critérios de exclusão**

IV.4.1. Inadequação do título ou do resumo aos objetivos da revisão;

IV.4.2. Utilização de critérios para avaliação de eficácia terapêutica diferentes dos propostos nos objetivos.

A segunda etapa da pesquisa bibliográfica consistiu na revisão dos principais *guidelines* para o tratamento da infecção por PA. Os principais centros de estudos de FC incluídos foram os dos seguintes países: Reino Unido e Canadá (*Cystic Fibrosis Trust*), Estados Unidos (*Cystic Fibrosis Foundation*), Espanha (*Federación Española contra la Fibrosis Quística*), e da *Cystic Fibrosis Worldwide*. Esta seleção se justifica pelo reconhecimento internacional destas instituições na elaboração de *guidelines*. Esta etapa não obedeceu aos critérios de inclusão e exclusão previamente descritos.

## V. Resultados

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre agosto de 2010 e dezembro de 2012. A combinação das palavras (*Pseudomonas aeruginosa* OR *P. aeruginosa*) AND (*cystic fibrosis*) AND (*treatment*) resultou em quatrocentos e noventa e oito artigos. Na avaliação do título e do resumo dos artigos foram selecionados noventa e cinco trabalhos. Destes, apenas cinco se referiam à erradicação da PA e preenchiam um ou ambos os critérios de inclusão.

A média de idade do grupo tratado, o valor basal de VEF1 da amostra, os esquemas terapêuticos usados pelos estudos e o local em que foram realizados estão listados no Quadro 2.

O intervalo entre erradicação da PA e a necessidade de realização de novo esquema terapêutico foi analisado em quatro dos cinco estudos: Douglas *et al.*(2009), Ratjen *et al.* (2010), Davidson *et al.* (2012) e Taccetti *et al.* (2012), os desfechos estão listados no Quadro 3.

Douglas *et al.* (2009) utilizaram como esquema terapêutico Ticarcillin clavulanato e tobramicina intravenosos por aproximadamente 14 dias. Houve erradicação em 20 das 27 crianças avaliadas, correspondendo a 77% dos pacientes. A duração média da erradicação foi de 19 meses.

Ratjen *et al.* (2010) avaliaram a eficácia do uso da tobramicina inalada em monoterapia por 28 ou 56 dias. O estudo incluiu 65 pacientes, 34 realizaram o tratamento de menor duração e 31 o mais longo. Os autores não observaram diferenças estatisticamente significantes entre o tempo médio para novo isolamento, entre os dois grupos estudados (Quadro 3).



**Quadro 2. Apresentação dos estudos de erradicação para *P. aeruginosa* revisados**

Artigo	Medicamento	Esquema terapêutico	Número de pacientes	Média de idade (anos)	VEF1 basal (%)	Numero de centros /Local
<b>Douglas <i>et al.</i> (2009)</b>	Ticarcillina clavulanato e tobramicina intravenosos	A duração média do tratamento foi de 14 dias. Dose utilizada não foi informada	27	Não informado	Não informado	Um/Austrália
<b>Ratjen <i>et al.</i> (2010)</b>	Tobramicina inalada	300mg de tobramicina inalada, duas vezes ao dia, durante 28 ou 56 dias	65	8,7	83,5	21/ Alemanha, França, Holanda, Reino Unido, Espanha e Áustria
<b>Treggiari <i>et al.</i> (2011)</b>	Tobramicina e Ciprofloxacino	Tobramicina 300 mg duas vezes ao dia por 28 dias e Ciprofloxacino oral 15 a 20 mg/kg/dose duas vezes ao dia por 14 dias  Tobramicina 300 mg duas vezes ao dia por 28 dias e placebo	304	5,6	Não informado	55/EUA
<b>Davidson <i>et al.</i> (2012)</b>	Piperacilina, Tobramicina, Ciprofloxacino e Colimicina	Dois semanas de piperacilina i.v. (600 mg/kg/dia 6/6h) e tobramicina i.v. (12mg/kg/dia 8/8h) seguido por ciprofloxacino oral (30 mg/kg/dia) durante três semanas e nebulização com colimicina (100–150mg duas vezes por dia) por 6 meses	95	Não informado	Não informado	Um/Canadá
<b>Taccetti <i>et al.</i> (2012)</b>	Ciprofloxacino, Tobramicina e Colistina	Ciprofloxacino oral (30mg/Kg/dia) e tobramicina (300 mg duas vezes ao dia)  Ciprofloxacino oral (30mg/Kg/dia) colistina (2 000 000 IU duas vezes ao dia) inalados durante 28 dias.	223	7,5	92,5	13/Italia

**Quadro 3. Intervalo de tempo (meses) entre a erradicação da *P. aeruginosa* e novo isolamento bacteriano**

<b>Artigo</b>	<b>Tempo</b>
Douglas <i>et al.</i> (2009)	19
Ratjen <i>et al.</i> (2010)	26,1 para o esquema de 28 dias 25,8 para o esquema com 56 dias
Davidson <i>et al.</i> (2012)	30
Taccetti <i>et al.</i> (2012)*	Sem informação do tempo médio

\* O estudo informa o percentual de pacientes que permanecem livres da *P. aeruginosa* 16 meses após o tratamento.

Treggiari *et al.* (2011) compararam 4 esquemas terapêuticos visando a erradicação da PA. Todos os esquemas utilizaram tobramicina. Os fatores que diferenciaram os grupos foram a utilização de ciprofloxacino ou placebo e o tratamento na vigência do isolamento bacteriano ou ciclicamente, independente da colonização/infecção bacteriana, conforme Quadro 4. Cada grupo contou com 76 pacientes.

**Quadro 4. Divisão dos grupos no estudo de Treggiari *et al.* (2011)**

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Tratado Ciclicamente		Tratado quando havia isolamento bacteriano	
Tobramicina e ciprofloxacino	Tobramicina e placebo	Tobramicina e ciprofloxacino	Tobramicina e placebo

Ao comparar os quatro grupos avaliados, os autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes quanto às taxas de exacerbação pulmonar, isolamento bacteriano, função pulmonar e hospitalização entre os esquemas terapêuticos utilizados durante os 18 meses da pesquisa. Dessa forma, não houve diferenças entre os grupos que foram tratados ciclicamente e aqueles que receberam tratamento baseado no

crescimento bacteriano, e entre os grupos em que a tobramicina foi combinada com o placebo ou a ciprofloxacino.

Davidson *et al.* (2012) descreveram a taxa de sucesso terapêutico do esquema de erradicação de um centro de referência no Canadá, onde foram avaliados 95 pacientes ao longo de 16 anos. O protocolo de erradicação da PA em pacientes com FC consistiu em duas semanas de piperacilina e tobramicina intravenosas, seguidas por ciprofloxacino oral durante três semanas e nebulização com colimicina por 6 meses. Os autores obtiveram taxa de 95% de sucesso com o esquema terapêutico utilizado e descreveram um tempo médio de 30 meses entre a erradicação e a evidencia de novo isolamento bacteriano. Como reflexo da erradicação da infecção ao longo de 15 anos houve: redução em 75% dos custos com hospitalização, redução da frequência de 44% para 14% para a ocorrência de colonização bacteriana crônica e aumento da média do VEF1 dos pacientes do centro de 77% para 94,1% nos últimos cinco anos do estudo.

No estudo desenvolvido por Taccetti *et al.* (2012) foram comparados dois esquemas terapêuticos de ciprofloxacino oral combinado com colistina, em 105 pacientes, ou tobramicina, em 118 pacientes, para a erradicação da infecção por PA. Este estudo foi o único, da serie de trabalhos selecionados, que utilizou o VEF1 como um dos critérios para a avaliação da resposta terapêutica. Os autores mensuraram o aumento médio do valor basal do VEF1 dos grupos, detectando 2,15% no grupo tratado com colistina e 4,55% naquele que usou tobramicina. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0.18$ ).

Taccetti *et al.* (2012) relataram a erradicação da PA em 62,8% (66/105) dos pacientes tratados com ciprofloxacino e colistina e 65,2% (77/118) para aqueles que receberam tobramicina. No seguimento, após 16 meses do tratamento, 205 dos 223 pacientes foram analisados e 60,5% dos pacientes permaneciam livres da PA. Naquele momento, o grupo tratado com colistina inalada ainda apresentava (61/97) 62,9% pacientes sem isolamento da bactéria, enquanto no grupo tratado com a tobramicina inalada esta

frequência foi de 68,5% (74/108). Portanto os percentuais foram muito semelhantes entre os dois grupos. Não foi descrito o tempo médio entre o tratamento e o novo isolamento.

## V.2. Recomendações dos Centros Internacionais de Estudo da FC

### V.2.1. Esquemas de erradicação

As recomendações para esquema de erradicação da infecção por PA apresentam em comum o esquema terapêutico que utiliza a combinação de ciprofloxacino oral e colistina ou tobramicina inalados. No entanto, as doses preconizadas e o período de tratamento sofrem variação. Há também a sugestão de combinações alternativas à anteriormente citada, como pode ser visto no Quadro 5.

**Quadro 5. Esquemas de erradicação utilizados por Centros Internacionais de Estudo da FC**

Centro	Ano da publicação	Recomendação
Federación Española contra la Fibrosis Quística - Espanha	Não informado	Ciprofloxacino oral (10-30 mg/Kg/dia, 12/12h) associado à colistina ou tobramicina inalados durante, ao menos, 21 dias, ou um ciclo de antibióticos antipseudomonas intravenoso.
UK Cystic Fibrosis Trust - Reino Unido e Canadá	2009	Ciprofloxacino oral - 1 mês a 5 anos: 15 mg/Kg;12/12h Acima de 5 anos: 20 mg/Kg; 12/12h Combinado com colistina (primeira escolha) ou tobramicina inalados. Duração do esquema: de 3 semanas a 3 meses.  Caso haja novo isolamento de <i>P. aeruginosa</i> , o paciente deve ser submetido a um ciclo de tratamento com antibiótico intravenosos, em geral betalâmicos, durante 2 semanas após o início do ciprofloxacino com o antibiótico inalatório.
Cystic Fibrosis Foundation - EUA	2007	Não informado
Cystic Fibrosis Worldwide - Europa	2004	Ciprofloxacino oral (20– 30 mg/kg; 12/12) combinado com colistina inalada (2 –3 milhões de unidade U; duas ou três vezes ao dia) ou tobramicina (80– 300 mg; duas vezes ao dia).

A lista de antibióticos intravenosos que podem ser utilizados, segundo a *Federación Española contra la Fibrosis Quística*, inclui: Ticarcilina (300-400mg/Kg/dia a

cada 6 horas), Azlocilina (400mg/Kg/dia a cada 6 horas), Mezlocilina (400mg/Kg/dia a cada 6 horas), Piperacilina (400mg/Kg/dia a cada 6 horas), Carbenicilina (500 mg/Kg/dia a cada 6 horas), Ceftazidima (150 a 300mg/Kg/dia a cada 6 a 8 horas), Cefepima (100mg/Kg/dia a cada 8 horas), Imipenem (50 a 100 mg/Kg/dia a cada 6 horas), Aztreonam (150 a 200mg/Kg/dia a cada 6 a 8 horas), Meropenem (60 a 120mg/Kg/dia a cada 8 horas), Ciprofloxacino (10 a 15mg/Kg/dia a cada 12 horas), Tobramicina (5 a 15mg/Kg/dia a cada 8 a 24 horas), Gentamicina (5 a 15mg/Kg/dia a cada 8 a 24 horas), Amicacina (15 a 30mg/Kg/dia a cada 12 a 24) e Vancomicina (1g, 12/12h). A vancomicina é indicada apenas para pacientes que apresentam simultaneamente infecção por *Staphylococcus aureus* metilino resistente.

Segundo o *UK Cystic Fibrosis Trust*, em concordância com outros centros, o primeiro isolamento de PA deve ser tratado energeticamente. Utilizando-se a associação de antibiótico sistêmico e inalatório. Recomendando-se o esquema terapêutico que combina ciprofloxacino oral e colistina ou tobramicina inalados, por até três meses, indicando como primeira escolha a colistina. Geralmente, uso da tobramicina seria restrito a pacientes com resposta insatisfatória a colistina ou intolerância a uma das drogas.

Ainda de acordo com o *UK Cystic Fibrosis Trust* a dose da colistina inalada deve variar de acordo com o histórico de isolamento e a idade do paciente, sendo maior a partir do segundo isolamento e após o segundo ano de vida. A tobramicina, 300 mg de 12 em 12 horas, pode ser empregada em paciente com mais de 6 anos de idade, com ciclos alternados de 28 dias com o antibiótico e 28 dias sem o seu uso.

A *Cystic Fibrosis Worldwide* em consenso publicado em 2004 sugere, como esquema a ser adotado para erradicação da PA, a combinação de ciprofloxacino oral com colistina ou tobramicina, mas a duração do tratamento não foi definida naquela publicação.

### **V.2.2. Tratamento da Infecção Crônica**

O tratamento da infecção crônica por PA consiste na terapêutica regular e direcionada às exacerbações respiratórias. Os esquemas propostos pelos centros

incluídos neste estudo estão apresentados no Quadro 6. O posicionamento do *Cystic Fibrosis Worldwide* não foi identificado.

**Quadro 6. Esquemas de tratamento da infecção crônica preconizados por Centros Internacionais de Estudo da FC**

<b>Centro</b>	<b>Recomendação</b>
Federación Española contra la Fibrosis Quística - Espanha	Aerossolterapia antibiótica a longo prazo: tobramicina (100-200 mg/12 h), gentamicina (80-160 mg/12 h) e colistina (1-2 milhões de unidades/12 h). Exacerbação leve: Ciclo de duas semanas de ciprofloxacino. Exacerbação grave: Associação de um aminoglicosídeo (tobramicina- 5 a 15 mg/Kg/dia) e de uma penicilina semi-sintética ativa ou a uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidima- 150 a 300 mg/Kg/dia, 6/6 ou 8/8h). Via venosa.
UK Cystic Fibrosis Trust - Reino Unido e Canadá	Uso regular de antibiótico inalado: colistina. Tobramicina é indicada, para paciente acima de 6 anos, se a resposta à colistina foi insatisfatória ou o medicamento não foi tolerado pelo paciente. 300mg 12/12h alternando 28 dias com a medicação e 28 dias sem a medicação Duas semanas de ciprofloxacino oral (1 mês a 5 anos: 15 mg/Kg e após 5 anos: 20 mg/Kg; 12/12h), para exacerbações leves .
Cystic Fibrosis Foundation - EUA	Tobramicina inalada para pacientes com mais de 6 anos A utilização de gentamicina e colistina inaladas não está indicada por evidência insuficiente na literatura
Cystic Fibrosis Worldwide	Não informado

## VI. Discussão

Apenas cinco dos quatrocentos e noventa e oito artigos encontrados se referiam a erradicação da PA e apresentavam os critérios de inclusão propostos para o trabalho, o que limita a análise dos resultados. Além disso, os estudos apresentavam esquemas terapêuticos muito variáveis em relação às drogas, via de administração desta e tempo de tratamento, dificultando a comparação. Dessa forma, não foi possível identificar um esquema terapêutico com superioridade em relação aos outros.

O esquema terapêutico para a erradicação da PA foi a combinação de um antibiótico oral, o ciprofloxacino, e um antibiótico inalado, colistina ou tobramicina, sem preferência definida por algum deles. Exceto o *UK Cystic Fibrosis Trust* que destaca a colistina como o tratamento de primeira escolha. A combinação de ciprofloxacino oral e colistina ou tobramicina inalada foi comparada por Taccetti *et al.* (2012), e não foi evidenciada superioridade de um do esquema sobre o outro.

Os estudos de Ratjen *et al.* (2010) e Taccetti *et al.* (2012) destacam a eficácia da tobramicina em monoterapia, com duração de 28 dias, como esquema para a erradicação. Estes resultados são relevantes, visto que os pacientes com FC são submetidos a repetidos cursos antibióticos e um esquema mais simples, e por menos tempo, pode contribuir na melhora da adesão ao tratamento. Além disso, a utilização de apenas uma droga e por menos tempo também é benéfica por atingir o mesmo objetivo, a erradicação, com menor risco de toxicidade aos pacientes.

Os resultados dos estudos, com taxas de sucesso semelhantes e pouca evidência de superioridade entre os esquemas comparados, sugerem a possibilidade de se utilizar diferentes drogas, sem comprometer o desfecho clínico. Dessa forma, a antibioticoterapia adotada pode variar na dependência do contexto médico, social ou da instituição que

assiste o paciente, podendo facilitar o tratamento até mesmo em locais com menos recursos.

O trabalho de Davidson *et al.* (2012) analisou o desfecho clínico e suas consequências durante dezesseis anos de aplicação do protocolo de tratamento utilizado em um centro de FC no Canadá. É importante destacar que, diferente dos demais estudos avaliados, este foi um estudo retrospectivo, com as limitações intrínsecas ao modelo de trabalho, mas, por outro lado, possibilitou analisar o impacto de um esquema de erradicação, de PA em pacientes com FC, que foi bem sucedido. O esquema adotado por aqueles autores diferiu de outros mais comumente encontrados nos *guidelines*, por ser mais longo e utilizar a combinação de quatro drogas. Os resultados demonstraram efeito benéfico da erradicação precoce da PA ao elevar média de VEF1 dos pacientes tratados, além de diminuir a proporção dos pacientes com colonização crônica e contribuiu também para a redução nos custos com hospitalização.

Apenas o estudo de Taccetti *et al.* (2012) utilizou o VEF1 para a avaliação do impacto deste parâmetro no tratamento realizado, com elevação nos dois grupos analisados, 2,15% no grupo tratado com colistina e 4,55% naquele que usou tobramicina. É importante ressaltar que a variação do VEF1 é habitualmente mensurada nos estudos que avaliam o tratamento de pacientes com a infecção crônica pela PA. Isso, provavelmente, está relacionado à importância de retardar a redução do VEF1 quando não é mais possível erradicar a bactéria.

Embora haja consenso entre importantes centros internacionais de estudos da FC para a antibioticoterapia inalatória em pacientes com infecção crônica, existem divergências em relação a droga indicada. O *UK Cystic Fibrosis Trust* preconiza a utilização da preferencial da colistina e indica a tobramicina para situações em que a resposta à colistina for inadequada ou insatisfatória. Por outro lado, a *Cystic Fibrosis Foundation* considerou as evidências da literatura insuficientes para preconizar a utilização de gentamicina e colistina para terapia regular da infecção crônica, indicando o uso de tobramicina. A gentamicina foi amplamente utilizada para o tratamento da infecção



crônica, entretanto, é um medicamento que está em desuso para este fim devido a evidências recentes de resposta terapêutica insatisfatória e resistência bacteriana.

A diversidade metodológica e de esquemas terapêuticos para erradicação da PA na literatura foi descrita em revisão realizada por Lee (2009), como fator limitante para a comparação e a padronização de um esquema antibiótico. O autor enfatiza também a diversidade de critérios para definir erradicação pelos estudos, outro fator confundidor. Desta forma, em concordância com Lee (2009), as evidências encontradas na literatura são insuficientes para determinar o tratamento ideal para a erradicação da PA.

Em revisão conduzida por Stuart et al. (2010) foram identificados na literatura quinze artigos, publicados entre 1985 e 2009, sobre a erradicação da PA. Os autores descreveram as mesmas dificuldades de Lee (2009) para comparar os estudos e não conseguiram identificar um esquema terapêutico ideal para a erradicação da PA. No entanto, Stuart et al. destacaram estudos, em andamento à época da revisão [Treggiari *et al.* (2011) e Ratjen *et al.* (2010)], avaliados no presente trabalho, que agregam importantes orientações no manejo de pacientes com FC infectados ou colonizados por PA, ainda que não haja consenso entre os principais centros de estudo da FC.

Mais recentemente, Doring *et al.* (2012) também avaliaram os esquemas de erradicação da PA descritos na literatura. Segundo os autores, a eficácia semelhante observada nos diferentes protocolos de tratamento desta infecção/colonização, incluindo as diferentes vias de administração do antibiótico (oral, inalatória e a intravenosa), e a existência de poucos estudos comparativos, impossibilita determinar o regime ideal de antibiótico. No entanto, os autores sugerem que o esquema com a utilização de tobramicina inalada por 28 dias seja o mais indicado, devido às evidências recentes derivadas dos estudos de Treggiari *et al.* (2011) e Ratjen *et al.* (2010).

## VII. Conclusões

1. A combinação de ciprofloxacino oral e tobramicina ou colistina inalados é o principal esquema recomendado pelos *guidelines* internacionais para a erradicação da PA;
2. Os esquemas terapêuticos mais indicados pelos *guidelines* dos centros internacionais de estudo da FC para a infecção crônica por PA são a tobramicina inalada ou colistina inalados por tempo indeterminado;
3. A monoterapia com tobramicina por 28 dias tem eficácia na erradicação PA semelhante aos esquemas combinados e por tempo mais prolongado;
4. Não foi possível avaliar o impacto de diferentes esquemas na função pulmonar.

## VIII. ABSTRACT

Cystic fibrosis is a disease that happens due to a mutation in the CFTR gene, that is transcribed into a membrane channel that regulates the chloride balance in the cell, yielding to thickening of the respiratory tree's secretion. This hampers the mucociliary transport, making clumps of secretion and providing an environment that is favorable to bacterial colonization and infection, thus leading to a vicious cycle of airways obstruction, inflammation and infection. *Pseudomonas aeruginosa* stands out as one of the main microorganisms identified in cystic fibrosis patients. Infection by *P. aeruginosa* is a challenge when it comes to both life expectancy and quality of these patients. The proper treatment for this infection is still controversial. **Objective:** seeking data in the literature in order to identify the main therapeutic schemes used for infections/ colonization by *P. aeruginosa* in the respiratory tree of cystic fibrosis patients. **Methods:** reviewing guidelines and scientific papers. **Results:** 5 out of 498 articles matched the inclusion criteria initially set. There was no report of statistically significant differences between the treatment schemes evaluated by the studies as for the time between eradication of *P. aeruginosa* and using a new therapeutic scheme. The combination of oral ciprofloxacin and either inhaled tobramycin or inhaled was the most often indicated treatment in guidelines for eradication. As for the chronic infection, the regular use of inhaled antibiotic was the standard. **Discussion:** despite the limited number of articles and the difficulty in comparing them, the eradication scheme that uses tobramycin for 28 days was as efficient as treating for longer periods, but with a lesser exposure to toxicity and making it easy to adhere to the treatment. There is more uniformity among the indications from international centers for cystic fibrosis studies regarding eradication rather than treatment of chronic infection. **Conclusion:** the main scheme standardized by international guidelines for eradication of *P. aeruginosa* is the combination of oral ciprofloxacin and either inhaled tobramycin or inhaled colistin and, for chronic infection, inhaled tobramycin or inhaled colistin indefinitely. Tobramycin monotherapy for 28 days is as efficient as treatment for longer periods.

Key words: 1. Cystic fibrosis; 2. *Pseudomonas*; 3. Treatment; 4. Lung infection.

## IX. Referências Bibliográficas

1. Alipour M, Suntres ZE, Omri A. *Importance of DNase and alginate lyase for enhancing free and liposome encapsulate aminoglycoside activity against Pseudomona aeruginosa. J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(2):317-25.
2. Biltona D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. *Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. J Cyst Fibros.* 2011; 10 Suppl 2:S79-81.
3. Britto MCA, Bezerra P G M, Rego J C. *Fibrose Cística. Rev Pediatría (Ceará).* 2001; 5-8.
4. Cystic Fibrosis Foundation [homepage na internet]. About cystic fibrosis. [Acesso em 01 de setembro de 2013]. Disponível em: <<http://www.cff.org:80/AboutCF/>>.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database [banco de dados na internet]. [Acesso em 25 de março de 2013]. Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>>.
6. Cystic Fibrosis Trust [homepage na internet]. *UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2009.* [Acesso em 12 de agosto de 2012]. Disponível em: <[https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82500/CR\\_Annual\\_Data\\_Report\\_2009\\_Mar\\_11.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82500/CR_Annual_Data_Report_2009_Mar_11.pdf)>
7. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. *Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science.* 1999; 1318-22.
8. Davidson AG, Chilvers MA, Lillquist YP. *Effects of a Pseudomonas aeruginosa eradication policy in a cystic fibrosis clinic. Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18(6):615-21.
9. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. *Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. Eur Respir J* 2007; 29(3):522–6.

10. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw D J. *Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J.* 2000; 16(4):749-67.
11. Döring G, Hoiby, N; *Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros* 2004; 3(2): 67–91.
12. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; *Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros.* 2012; 11(6):461-79.
13. Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, Clements BS, Sly PD. *Acquisition and eradication of P. aeruginosa in young children with cystic fibrosis. Eur Respir J.* 2009; 33(2):305-11.
14. Elborn JS, Henig NR. *Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis: the role of inhaled aztreonam lysine. Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(8):1373-85.
15. Firmida MC, Lopes AJ. *Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. Revista HUPE.* 2011; 10(4):12-22.
16. Fricks-Lima J, Hendrickson CM, Allgaier M, Zhuo H, Wiener-Kronish JP, Lynch SV, et al. *Differences in biofilm formation and antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa isolated from airways of mechanically ventilated patients and cystic fibrosis patients. Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(4):309-15.
17. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. *Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(8):918-5.
18. Goss CH, Burns JL. *Exacerbation in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis. Thorax.* 2007; 62:360–7.
19. Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística [homepage na internet]. *Registro brasileiro de fibrose Cística.* [Acesso em 10 de setembro de 2010]. Disponível em: <[http://www.gbefc.org.br/gbefc/estudo\\_gbefc\\_2010.pdf](http://www.gbefc.org.br/gbefc/estudo_gbefc_2010.pdf)>.
20. Hayes D, Feola D, Murphy BS, Kuhn RJ, Davis GA. *Eradication of Pseudomonas aeruginosa in an adult patient with cystic fibrosis. Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(4):319-22.
21. Hoiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. *Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(4):322-32.
22. Hoiby N. *Recent advances in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in Cystic fibrosis. BMC Med.* 2011; 9:32.

23. Hurley MN, Cámara M, Smyth AR. *Novel approaches to the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis. Eur Respir J.* 2012; 40(4):1014-23.
24. Jain K, Smyth AR. *Current dilemmas in antimicrobial therapy in cystic fibrosis Expert Rev Respir Med.* 2012; 6(4):407-22
25. Kumar V, Perkins J A. *Robbins e Cotran Patologia: bases patológicas das doenças.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010; 473-9.
26. Lee TW. *Eradication of early Pseudomonas infection in cystic fibrosis. Chron Respir Dis.* 2009; 6(2):99-107.
27. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs J R, Marshall B C. *Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol* 2001; 153(4):345–52.
28. Lo D, VanDevanter DR, Flume P, Smyth A. *Aerosolized antibiotic therapy for chronic cystic fibrosis airway infections: continuous or intermittent? Respir Med.* 2011; 105(2):S9-17.
29. Milagres L, Garcia D, Castro T, Tavares K, Leão R, Folescu T, et al. *Infecção pulmonar por Pseudomonas aeruginosa na fibrose cística: diagnóstico sorológico e conduta. Pediatria.* 2008; 30(1):56-65.
30. O'Sullivan BP, Freedman SD. *Cystic fibrosis. Lancet.* 2009; 373(9678):1891-904.
31. Oermann CM, McCoy KS, Retsch-Bogart GZ, Gibson RL, McKeivitt M, Montgomery AB. *Pseudomonas aeruginosa antibiotic susceptibility during long-term use of aztreonam for inhalation solution (AZLI). J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(10):2398-404.
32. Okay TS, Oliveira WP, Raiz-Júnior R. *Frequency of the  $\Delta F508$  mutation in 108 cystic fibrosis patients in São Paulo: comparison with reported Brazilian data. Clinics.* 2005; 60 (2):131-4.

33. Pier GB, Grout M, Zaidi TS. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of Pseudomonas aeruginosa from the lung. Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:12088–93.
34. Ramphal R, Calderwood SB, Baron EL. *Epidemiology and pathogenesis of infection by Pseudomonas aeruginosa.* [internet] *UpToDate*; 2011. Acesso em 21 março de 2011. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-pseudomonas-aeruginosa-infection>
35. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; *ELITE Study Group.* *Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax.* 2010; 65(4):286-91.
36. Santa Catarina. *Fibrose cística enfoque multidisciplinar / Secretaria de Estado da Saúde*; [internet] *Florianópolis*, 2008; 191-9. Acesso em: 30 de agosto de 2012. Disponível em: <<http://www.kern.prof.ufsc.br/files/2011/06/FCEM2aEd.pdf>>.
37. Santana M A, Matos E, do Socorro Fontoura M, Franco R, Barreto D, Lemos A C. *Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. Braz J Infect Dis.* 2003; 7(1):69-72.
38. Saraiva-Pereira MR, Fitarelli-Kiehl M, Sanseverino MTV. *A genética na fibrose cística Rev HCPA.* 2011;31(2):160-7.
39. Smyth AL. *Pseudomonas eradication in cystic fibrosis: who will join the elite. Thorax.* 2010; 65(4):281-2.
40. Stuart B, Lin JH, Mogayzel Jr PJ. *Early Eradication of Pseudomonas aeruginosa in Patients with Cystic Fibrosis. Paediatr Respir Rev.* 2010; 11:177–84.
41. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. *Italian Group for P aeruginosa Eradication in Cystic Fibrosis. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax.* 2012; 67(10):853-9.
42. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. *Early Pseudomonas Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(9):847-56.

43. Tramper-Stranders G A, Wolfs T F W, Noman S V H, Van Aalderen W M C, Nagelkerke A F, Nuijsink M, et al. *Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Thorax.* 2010; 65:915-20.
44. UK Cystic Fibrosis Trust [homepage na internet]. *Suggestions for Prevention and Infection Control: Cystic Fibrosis Trust.* [Acesso em 12 de agosto de 2012]. Disponível em : <[https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82064/CD\\_Pseudomonas\\_aeruginosa\\_Nov\\_04.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82064/CD_Pseudomonas_aeruginosa_Nov_04.pdf)>.
45. Wagner VE, Iglewski BH. *P. aeruginosa Biofilms in CF Infection. Clinic Rev Allerg Immunol.* 2008; 35:124–34.
46. Welsh, MJ. Fibrose cística. In: Lee Godman MD, Austello MDD. *Cecil Medicina.* 23ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.728-32.
47. Widdicombe JH. *Altered NaCl concentration of airway surface liquid in cystic fibrosis. Pflugers Arch.* 2001; 443:S8–S10.
48. Zar H, Saiman L, Quittell L, Prince A. *Binding of Pseudomonas aeruginosa to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. J Pediatr.* 1995; 126:230–3.



## IX. Anexos

### Anexo 1. Ficha de coleta de dados dos artigos

Título	
Autores	
Revista	
Local	
Ano de publicação	
Período do estudo	
Drogas	
Esquemas	
Características da amostra	
VEF1	
Novo tratamento	
Resultado	
Observações	