

Artigo de Revisão

Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento*

Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, Flavia de Aguiar Ferreira, Francisco José Caldeira Reis, Murilo Carlos Amorim de Britto, Carlos Emilio Levy, Otavio Clark, José Dirceu Ribeiro

Resumo

As técnicas de medicina baseada em evidências são cada vez mais utilizadas para a construção de diretrizes clínicas e recomendações para a prática médica. O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique a qualidade da informação científica que sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Esta revisão teve por objetivo abordar conceitos atuais sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Para a elaboração desta revisão, o grupo de autores definiu as perguntas que seriam respondidas, seguindo os preceitos de PICO, acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* (desfecho) de interesse. Para cada pergunta, uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do Medline, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder à questão. As perguntas foram designadas para que cada um dos autores redigisse uma resposta, e um primeiro rascunho foi elaborado e discutido pelo grupo em uma reunião presencial. Após essa discussão, recomendações foram emitidas com base na força das evidências e na concordância entre os membros do grupo segundo o sistema de classificação do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

Descritores: Fibrose cística/diagnóstico; Fibrose cística/quimioterapia; *Pseudomonas aeruginosa*; Medicina baseada em evidências.

Abstract

Evidence-based techniques have been increasingly used in the creation of clinical guidelines and the development of recommendations for medical practice. The use of levels of evidence allows the reader to identify the quality of scientific information that supports the recommendations made by experts. The objective of this review was to address current concepts related to the clinical impact, diagnosis, and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. For the preparation of this review, the authors defined a group of questions that would be answered in accordance with the principles of PICO—an acronym based on questions regarding the Patients of interest, Intervention being studied, Comparison of the intervention, and Outcome of interest. For each question, a structured review of the literature was performed using the Medline database in order to identify the studies with the methodological design most appropriate to answering the question. The questions were designed so that each of the authors could write a response. A first draft was prepared and discussed by the group. Recommendations were then made on the basis of the level of scientific evidence, in accordance with the classification system devised by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, as well as the level of agreement among the members of the group.

Keywords: Cystic fibrosis/diagnosis; Cystic fibrosis/drug therapy; *Pseudomonas aeruginosa*; Evidence-based medicine.

*Trabalho realizado no Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho. Rua Gregório Paes de Almeida, 1231, Vila Madalena, CEP 05450-001, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 5543-9677. Email: vicres@usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis Brasil.

Recebido para publicação em 27/02/2013. Aprovado, após revisão, em 17/4/2013.

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética complexa com acometimento multissistêmico e manifestações pulmonares de caráter supurativo. ⁽¹⁾ Pacientes com FC nascem com os pulmões normais do ponto de vista estrutural, mas desenvolvem uma doença respiratória progressiva com processos infecciosos recorrentes e crônicos que resultam na formação de bronquiectasias e levam à insuficiência respiratória, principal causa de óbito nesses indivíduos. ⁽²⁾

O defeito básico na FC é relacionado ao transporte epitelial de cloro nas células através da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), cuja disfunção foi identificada em 1989 como o mecanismo principal da doença. ⁽³⁾ Existem mais de 1.500 mutações descritas na sequência do gene CFTR, mas a maior parte delas tem prevalência muito baixa, sendo a mutação $\Delta F508$ (deleção de um resíduo de fenilalanina na posição 508) a de maior prevalência em todo o mundo. ⁽⁴⁾

Pacientes com FC apresentam uma susceptibilidade peculiar à infecção e colonização do trato respiratório por patógenos, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e bacilos gram-negativos não fermentadores de açúcar, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*, entre outros. ^(5,6) A prevalência desses patógenos varia com a idade, de tal modo que infecções por *S. aureus* costumam ocorrer precocemente (em geral já nos primeiros meses de vida), enquanto patógenos como *P. aeruginosa* tendem a aparecer um pouco mais tardiamente, ⁽⁷⁾ ainda que essa sequência de infecções sofra uma grande influência das práticas terapêuticas e de vigilância microbiológica, além de hospitalizações, exposição a outros pacientes com FC e condições ambientais ainda pouco esclarecidas.

Habitualmente, o diagnóstico etiológico das infecções respiratórias em pacientes com FC é feito através de culturas de amostras do trato respiratório, como escarro e esfregaço de orofaringe, sendo esse último método utilizado geralmente em lactentes e crianças incapazes de expectorar secreção pulmonar. ⁽⁸⁾ Nos últimos anos, alguma atenção tem sido dada a métodos alternativos de diagnóstico, como sorologia e técnicas moleculares, especialmente para a identificação precoce da infecção por *P. aeruginosa*,

patógeno com maior impacto para esse grupo de pacientes. ⁽⁹⁾

As infecções por *P. aeruginosa* frequentemente adquirem um caráter de persistência (cronicidade), e as cepas sofrem uma mudança fenotípica, caracterizada pela produção de um polissacarídeo denominado alginato. ⁽⁶⁾ Esse fenótipo bacteriano, denominado mucoide, está associado à maior dificuldade (ou quase impossibilidade) de erradicação do patógeno, suscitando uma grande resposta inflamatória e resultando em uma aceleração da perda funcional e piora do prognóstico dos pacientes. ^(6,10,11)

Desde o início da década de 90, diversos centros de atendimento a pacientes com FC têm preconizado tratamentos de erradicação da infecção inicial por *P. aeruginosa*, quando as cepas são mais susceptíveis aos antimicrobianos, a fim de evitar a cronicidade da infecção. ⁽¹²⁾ Além disso, estratégias de supressão de *P. aeruginosa* (ou redução da carga bacteriana) com o uso de antibióticos inalatórios representam um dos principais recursos terapêuticos para o manejo desses pacientes cronicamente infectados por *P. aeruginosa*, promovendo uma melhora da função pulmonar, reduzindo a frequência das exacerbações respiratórias e melhorando a qualidade de vida dos pacientes cronicamente infectados pelo patógeno. ⁽²⁾

Apesar do conhecimento crescente na área de infecções respiratórias em pacientes com FC, existem ainda muitos questionamentos quanto ao conhecimento do real impacto clínico, dos métodos diagnósticos mais adequados e das evidências sobre o tratamento das infecções por *P. aeruginosa*. As técnicas de medicina baseada em evidências são cada vez mais utilizadas para a construção de diretrizes clínicas e de recomendações para a prática médica. Esse tipo de abordagem permite o uso sistemático das informações científicas disponíveis, com menor ênfase nas experiências isoladas. A presente revisão teve por objetivo abordar conceitos atuais sobre o impacto clínico, o diagnóstico e o tratamento das infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com FC.

Métodos

Para a elaboração do presente trabalho, as seguintes etapas foram realizadas:

1. Elaboração de perguntas: o grupo de autores, em uma reunião preliminar, definiu as perguntas que seriam respondidas, seguindo os preceitos de

PICO, acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* (desfecho) de interesse. As perguntas foram designadas para que um dos autores redigisse uma resposta.

2. Busca na literatura: uma busca inicial na literatura foi realizada na base de dados do Medline, utilizando-se os termos pertinentes a cada pergunta. Um dos autores, especializado em medicina baseada em evidências, procedeu com a seleção inicial dos estudos pertinentes, que foram enviados a cada responsável por elaborar as respostas. Esses então realizaram sua própria busca e acrescentaram outras referências que julgaram relevantes.

3. Redação inicial das respostas: cada autor foi responsável por redigir respostas que

posteriormente foram discutidas pelo grupo inteiro em uma reunião presencial.

4. Reunião de discussão: o grupo realizou uma reunião presencial para discutir e, se fosse o caso, modificar as respostas propostas por cada autor isoladamente. Naquela reunião, novas informações foram buscadas e acrescentadas ao texto inicial. Além disso, uma discussão explícita sobre o nível de evidência (NE) das informações foi conduzida, segundo os critérios de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine de 2011,⁽¹³⁾ apresentados no Quadro 1.

5. Redação final: Ao final da reunião, cada autor enviou a resposta de consenso da reunião para o autor especializado em medicina baseada em evidências, que foi responsável por rever os NEs, revisar o texto e verificar as referências citadas.

6. Revisão: cada autor revisou e aprovou o texto final de suas respostas e do manuscrito.

Quadro 1 - Graus de recomendação e níveis de evidência das publicações científicas.^a

Graus de recomendação		
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência		
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência		
C: Relatos de casos (estudos não controlados)		
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais		
Força de evidência		
Nível de evidência	Estudos sobre prognóstico	Estudos sobre tratamento
1a	Revisão sistemática de estudos de coorte (<i>inception cohort</i>), com validação em populações diferentes	Revisão sistemática de dois ou mais estudos randomizados independentes de nível 1b
1b	Estudos de coorte individuais (<i>inception cohort</i>)	Estudo randomizado de boa qualidade metodológica e com número suficiente de pacientes incluídos
2a	Revisão sistemática de estudos de coorte retrospectivos ou com grupos controle não tratados em estudos randomizados	Revisão sistemática de estudos de coorte de nível 2b
2b	Estudos de coorte retrospectivos ou com grupos controle não tratados em estudos randomizados	Estudos de coorte individuais (incluindo estudos randomizados de baixa qualidade)
3a		Revisão sistemática de estudos de casos e controles nível 3b
3b		Estudos de casos e controles
4	Séries de casos	Séries de casos
5	Opiniões de especialistas	Opiniões de especialistas sem avaliação crítica explícita ou baseada em fisiopatologia

^aDe acordo com *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.⁽¹³⁾

Perguntas abordadas no trabalho

1. A colonização precoce por *P. aeruginosa* piora o prognóstico do paciente com FC?
2. A sorologia para a pesquisa de anticorpos antipseudomonas pode ser útil na detecção precoce de infecção por esse agente?
3. A erradicação da colonização inicial por *P. aeruginosa* melhora o prognóstico na FC?
4. Como identificar e tratar a exacerbação pulmonar aguda (EPA) em pacientes colonizados por *P. aeruginosa*?
5. Quando iniciar o tratamento crônico com antibiótico inalatório na FC? Quais antibióticos inalatórios podem ser utilizados no tratamento da infecção crônica por *P. aeruginosa* na FC?
6. A adesão ao tratamento clínico influencia o prognóstico de pacientes com FC?
7. A azitromicina é eficaz em reduzir a progressão da doença pulmonar em pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa*?
8. Há uma boa correlação entre o antibiograma e a resposta clínica na infecção crônica por *P. aeruginosa*?
9. A infecção por *P. aeruginosa* multirresistente piora o prognóstico?

A colonização precoce por *P. aeruginosa* piora o prognóstico do paciente com FC?

Definições

Colonização significa a presença de bactéria(s) identificada(s) em culturas de suas colônias, ou seja, através do isolamento da bactéria em meio de cultura. A colonização pode ser inicial (ou aguda) – nos primeiros isolamentos da bactéria – ou crônica, conforme os critérios do centro de referência: três ou mais culturas positivas para *P. aeruginosa* em um período de 6 meses, com pelo menos um mês de intervalo entre elas ou mais do que 50% das culturas positivas em 12 meses.⁽¹⁴⁾

São vários os parâmetros usados para caracterizar o prognóstico na FC. Os mais comuns são as provas funcionais pulmonares e a mediana de sobrevida: a função pulmonar por sua vez é o melhor preditor de sobrevida (NE 2b).⁽¹⁵⁾

A colonização inicial por *P. aeruginosa* em crianças menores de 2 anos de idade aumenta significativamente a morbidade, e sua

associação com *S. aureus* desde o início aumenta significativamente o índice de mortalidade nos primeiros 10 anos após o diagnóstico (NE 2b).^(10,16) O escore radiológico piora significativamente e o índice de Tiffeneau (relação VEF₁/CVF) cai mais rapidamente após a aquisição de *P. aeruginosa* em pacientes diagnosticados através da triagem neonatal (NE 2b).⁽¹⁷⁾ Dados do registro nacional da *Cystic Fibrosis Foundation* mostraram que, entre 1990 e 1998, em pacientes de 1-5 anos de idade (n = 3.325), a presença de *P. aeruginosa* era o maior índice preditor de morbidade e mortalidade – 2,6 vezes maior do que os que não tinham *P. aeruginosa* (NE 2b).⁽¹⁸⁾

Em um estudo de coorte nos EUA, a aquisição de *P. aeruginosa* não mucoide ocorreu em pacientes com uma mediana de idade de 1 ano, sendo observada em 29% dos pacientes menores de 6 meses de idade; a identificação de cepas de *P. aeruginosa* com fenótipo mucoide ocorreu em pacientes de 4-16 anos de idade (mediana de 13 anos). A erradicação da *P. aeruginosa* não mucoide, impedindo a cronicidade com fenótipo mucoide, permitiria um melhor prognóstico (NE 2b).⁽⁷⁾

A colonização precoce por *P. aeruginosa* predispõe ao aparecimento de colonização crônica pelo patógeno. Baixos índices de colonização crônica podem ser conseguidos pelo uso de antibióticos inalatórios de maneira intermitente e pelo menor uso de antibióticos endovenosos. Menores índices de colonização crônica por *P. aeruginosa* melhoram o prognóstico (NE 2b).⁽¹⁹⁾

Recomendação

A colonização precoce por *P. aeruginosa*, principalmente se associada com a colonização inicial concomitante com *S. aureus*, piora o prognóstico em termos de morbidade e mortalidade (NE 2b; grau de recomendação [GR] B).

A sorologia para a pesquisa de anticorpos antipseudomonas pode ser útil na detecção precoce de infecção por esse agente?

A identificação precoce da infecção por *P. aeruginosa* é essencial para a introdução de terapia de erradicação, cujo objetivo é impedir ou postergar a infecção crônica pela bactéria.⁽²⁰⁾

A infecção respiratória por *P. aeruginosa* é rotineiramente diagnosticada por meio de escarro, secreção da orofaringe ou aspirado da laringe

após fisioterapia respiratória ou inalação com solução de cloreto de sódio hipertônica (3-7%). As culturas positivas das secreções da orofaringe têm alto valor preditivo, mas resultados falso-negativos podem ocorrer.⁽²¹⁾ Outros recursos utilizados para o diagnóstico são a cultura do lavado broncoalveolar (LBA), sorologia para detecção de anticorpos específicos no soro e métodos de detecção do DNA bacteriano (por PCR) em amostras de secreção respiratória.⁽⁹⁾

A dificuldade em se obter amostras respiratórias representativas das vias aéreas em lactentes e crianças abaixo dos 6 anos de idade indica a necessidade de utilização de métodos complementares ou alternativos à cultura.⁽²²⁾ Na década de 70, a experiência inicial de um grupo de pesquisadores na Dinamarca⁽²³⁾ em relação à utilização das precipitinas séricas para a caracterização do estágio de infecção pulmonar por *P. aeruginosa* foi o principal incentivo para se utilizar recursos sorológicos na identificação precoce das infecções pelo patógeno.⁽²⁴⁾

West et al.⁽²⁵⁾ avaliaram uma coorte de 68 lactentes diagnosticados por triagem neonatal e descreveram a história natural das infecções por *P. aeruginosa* por 15 anos. A detecção de anticorpos anti-*P. aeruginosa* permitiu a identificação de infecção pelo patógeno antes de seu isolamento em cultura, sendo que a detecção de anticorpos antilissado celular bacteriano foi identificada 12 meses antes da cultura. Títulos significativos de anticorpos antilissado celular de *P. aeruginosa* foram detectados antes ou simultaneamente ao primeiro isolamento da bactéria em cerca de 60% dos pacientes (NE 2b).⁽²⁵⁾

Em 2006, foram publicados no mesmo periódico dois trabalhos com resultados divergentes sobre sorologia: Kappler et al.⁽²⁶⁾ utilizaram kits comerciais para a realização de ELISA em um estudo prospectivo com 183 pacientes com FC e relataram uma sensibilidade de 86%, especificidade de 96% e valor preditivo positivo de 97%. Os autores propõem o tratamento de erradicação para *P. aeruginosa* na eventualidade de subida de títulos de anticorpos, mesmo na ausência de culturas positivas (NE 2b).⁽²⁶⁾ Tramper-Stranders et al.⁽²⁷⁾ empregaram outros kits de ELISA em 220 pacientes com FC em diferentes condições de infecção por *P. aeruginosa* e encontraram uma sensibilidade de 96% e especificidade de 79% para o conjunto de métodos. Foram

identificadas 15 conversões sorológicas durante o período de estudo com padrões variáveis de resposta, de tal modo que alertam para a possibilidade de falha na identificação da infecção precoce por *P. aeruginosa* utilizando-se métodos sorológicos (NE 2b).⁽²⁷⁾

Posteriormente, Ratjen et al.⁽²⁸⁾ avaliaram a utilidade dos métodos sorológicos na infecção inicial por *P. aeruginosa* em cerca de 1.800 amostras de soro de 375 pacientes com FC, verificando a variabilidade individual nos títulos de anticorpos, mas observando uma associação entre a resposta sorológica e a intensidade da infecção respiratória, o que sugeriu, segundo os autores, um potencial para seu emprego em conjunto com a microbiologia (NE 2b).⁽²⁸⁾

Em 2007, da Silva Filho et al.,⁽²²⁾ no Brasil, realizaram um estudo comparativo entre PCR, cultura e sorologia em amostras únicas de 87 pacientes com FC, observando que a associação dos três métodos resultou em uma maior positividade, sendo o PCR o método com maior positividade. Como o estudo foi transversal, não foi possível tirar outras conclusões (NE 3).⁽²²⁾ Os métodos de detecção molecular de *P. aeruginosa* devem ser vistos com cautela, pois independem de viabilidade bacteriana e sofrem influência de diversos aspectos técnicos, como métodos de extração do DNA, *primers* utilizados, concentração da amostra, etc.⁽⁹⁾

Outro grupo de autores procurou avaliar se seria possível utilizar a saliva como um instrumento de detecção de anticorpos anti-*P. aeruginosa* em pacientes com FC e em indivíduos normais,⁽²⁹⁾ descrevendo títulos significativos nos fluidos orais de 15 dos 17 pacientes com FC, mas em nenhum dos voluntários sadios (NE 2b).

Três diferentes métodos sorológicos (ELISA anti-exotoxina A; ELISA CF-IgG; e contraímuno eletroforese) foram analisados comparativamente por Pressler et al.⁽³⁰⁾ em 791 pacientes com FC da Escandinávia, concluindo que a performance dos testes foi muito semelhante. Outro achado relevante foi a associação dos títulos de anticorpos observados com o tempo e a característica da infecção, de tal modo que a sorologia poderia ser utilizada na caracterização da cronicidade da infecção (NE 2b).⁽³⁰⁾

Em outro estudo brasileiro, Milagres et al.⁽³¹⁾ estudaram 51 pacientes com FC por um período de 2 anos, usando dois tipos de antígenos (lisado bacteriano e recombinante PcrV). Para 44% dos

pacientes com culturas previamente negativas ou isolamentos intermitentes, a sorologia permitiu a detecção de *P. aeruginosa*, em média, 21 meses antes da sua detecção por cultura, sugerindo que o método deve fazer parte da rotina de monitoramento de pacientes com FC (NE 2b).⁽³¹⁾

Mais recentemente, dois estudos adicionaram controvérsias ao assunto: Hayes et al.⁽³²⁾ avaliaram por cerca de 6 anos, em um estudo longitudinal, 69 crianças com FC diagnosticada por triagem neonatal, e a sorologia permitiu identificar precocemente a infecção por *P. aeruginosa* naqueles pacientes. Por outro lado, Douglas et al.⁽³³⁾ descreveram resultados pareados de culturas de LBA e sorologia e identificaram um baixo valor preditivo positivo e um alto valor preditivo negativo utilizando a cultura de LBA como referência. Diante dos achados, há um questionamento quanto ao potencial da sorologia para monitoramento da infecção por *P. aeruginosa* (NE 2b), ainda que recentemente também a cultura de LBA venha sendo questionada como instrumento de decisão para o tratamento de infecção respiratória em pacientes com FC.⁽³⁴⁾

Recomendação

Resultados positivos de sorologia e amostras negativas de cultura de secreção respiratória devem alertar para uma busca mais intensa de uma provável infecção, com a repetição do exame ou o uso de métodos mais sensíveis e específicos. Níveis crescentes de anticorpos, por outro lado, estão associados a uma maior chance de infecção persistente e crônica pela bactéria. Sua utilização na prática cotidiana ainda é controversa (NE 2b; GR B).

A erradicação da colonização inicial por *P. aeruginosa* melhora o prognóstico na FC?

P. aeruginosa é o patógeno mais frequente nas infecções pulmonares dos pacientes com FC. A importância de sua detecção precoce se deve à sua correlação com um declínio mais acentuado da função pulmonar, com comprometimento da qualidade de vida e piora no prognóstico de pacientes cronicamente colonizados pela bactéria. A identificação precoce da infecção por *P. aeruginosa* é essencial para a introdução de terapia de erradicação, cujo objetivo é impedir ou postergar a infecção crônica pela bactéria em

uma fase na qual as cepas são mais susceptíveis aos antibióticos.

Estudos que remontam à década de 1980 investigaram os efeitos do tratamento precoce em pacientes infectados por *P. aeruginosa*, sugerindo que a erradicação precoce poderia levar a diminuição do número de pacientes com colonização crônica. Há indícios crescentes, desde os estudos iniciais de Littlewood et al.,⁽³⁵⁾ de que antibioticoterapia iniciada precocemente é uma estratégia eficaz para retardar a infecção crônica por *P. aeruginosa*.⁽³⁶⁻³⁸⁾

Uma avaliação mais ampla dos efeitos da terapia de erradicação foi feita por Taccetti et al.,⁽¹²⁾ que demonstraram, em uma série de 47 pacientes, que o uso precoce de ciprofloxacina oral + colimicina inalatória resultou em redução da cronicidade, não ocasionando aumento da resistência bacteriana ou da emergência de outros patógenos. Os autores observaram ainda uma redução do declínio da função pulmonar e dos custos de tratamento.⁽¹²⁾

Em um estudo publicado recentemente,⁽³⁹⁾ os autores concluíram que a implementação de um protocolo de intervenção precoce levou a redução da prevalência da infecção crônica por *P. aeruginosa*, melhora da função pulmonar e redução de custos hospitalares (NE 1b). A decisão sobre qual a melhor estratégia antimicrobiana para realizar a erradicação de *P. aeruginosa* ainda é controversa. Em um estudo multicêntrico, aberto e randomizado,⁽⁴⁰⁾ pacientes com FC (idade ≥ 6 meses) e infecção primária por *P. aeruginosa* foram tratados durante 28 dias ou 56 dias com tobramicina inalatória administrada duas vezes ao dia. O estudo demonstrou que mais de 90% dos pacientes apresentaram culturas negativas para *P. aeruginosa* um mês após o término do tratamento, e a maioria dos pacientes permaneceu livre de infecção por até 27 meses. Não houve diferença significativa ao estender o tratamento com tobramicina inalatória por 56 dias (NE 1b).⁽⁴⁰⁾

Em outro recente estudo multicêntrico,⁽⁴¹⁾ os participantes foram randomizados igualmente para um de quatro algoritmos de tratamento durante 18 meses. Os esquemas terapêuticos consistiam de: (a) ciclos periódicos (a cada 3 meses) de tobramicina inalatória (300 mg duas vezes por dia) por 28 dias + ciprofloxacina oral (15-20 mg/kg duas vezes por dia) por 14 dias; (b) ciclos periódicos (a cada 3 meses) de tobramicina inalatória por 28 dias + placebo

oral por 14 dias; (c) tobramicina inalatória por 28 dias + ciprofloxacina oral por 14 dias em caso de cultura positiva para *P. aeruginosa*; e (d) tobramicina inalatória por 28 dias + placebo oral por 14 dias em caso de cultura positiva para *P. aeruginosa*. Os autores concluíram que, após 18 meses, não houve diferenças nas taxas de exacerbação ou de prevalência de *P. aeruginosa* entre a terapia profilática ou a terapia baseada em culturas positivas. Não houve benefícios adicionais com a adição de ciprofloxacina durante esse estudo (NE 1b).⁽⁴¹⁾

Recomendação

Evidências sugerem que a antibioticoterapia inalatória iniciada precocemente, associada ou não a antibióticos orais, é uma estratégia eficaz para retardar a infecção crônica por *P. aeruginosa*. Estudos sugerem que a erradicação pode ser obtida em curto prazo (NE 1b; GR A).⁽⁴²⁾

Como identificar e tratar a exacerbação pulmonar aguda (EPA) em pacientes colonizados por *P. aeruginosa*?

A EPA é uma complicação comum que ocorre em pacientes com FC. Embora existam diretrizes publicadas sobre o manejo das EPAs em pacientes com FC, não existem dados suficientes para se saber, com certeza, quais as melhores estratégias de tratamento.⁽²⁾

A infecção crônica por *P. aeruginosa* torna-se cada vez mais comum à medida que o paciente se torna mais velho e está associada com o aumento de morbidade e mortalidade. A infecção crônica é intercalada com EPAs, que requerem terapia antibiótica adicional e mais agressiva. Existem evidências de que as EPAs resultam em uma perda funcional que habitualmente não é totalmente recuperada com o tratamento.⁽⁴³⁾

Nas EPAs sem nenhum fator precipitante óbvio, várias questões se apresentam:

- a) Como definir uma EPA?
- b) O tratamento intravenoso de uma EPA deve ser realizado em casa ou no hospital?
- c) O tratamento intravenoso de uma EPA deve incluir qual/quais antibióticos?
- d) Os aminoglicosídeos podem (ou devem) ser usados em dose única?
- e) Qual deve ser o tempo de tratamento intravenoso de uma EPA?

Como definir uma EPA?

Em 1994, Fuchs et al.⁽⁴⁴⁾ definiram critérios de EPA na FC, que foram posteriormente utilizados em numerosos trabalhos científicos na área. Segundo aqueles autores, uma EPA poderia ser definida como a necessidade clínica de antibióticos por via intravenosa, indicada pela presença de pelo menos 4 dos 12 sinais ou sintomas abaixo descritos:

- Mudança no volume ou cor do escarro
- Hemoptise
- Aumento da tosse
- Aumento da dispneia
- Aumento do mal-estar, fadiga ou letargia
- Temperatura acima de 38°C
- Anorexia ou perda de peso
- Dor ou sensibilidade em seio maxilar
- Mudança ou aumento de descarga pós-nasal
- Mudança dos achados no exame físico de tórax
- Diminuição do VEF₁ em 10% ou mais
- Alterações radiográficas novas

As EPAs são uma importante medida de desfecho em ensaios clínicos porque têm impacto negativo na sobrevida, na qualidade de vida e nos custos (devido aos altos custos de internações hospitalares e medicações), mas vários autores propuseram esquemas alternativos para a caracterização objetiva de EPAs em pacientes com FC,⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ mas ainda existem controvérsias quanto a essa definição.⁽⁴⁸⁾

Em 2011, um grupo formado por especialistas europeus reuniu-se em Hamburgo e propôs novos critérios de consenso para caracterizar uma EPA⁽⁴⁹⁾: necessidade de tratamento com antibiótico decorrente de uma mudança recente em pelo menos 2 dos 7 seguintes itens:

- Mudança no volume ou cor do escarro
- Aumento da tosse
- Aumento do mal-estar, fadiga ou letargia
- Anorexia ou perda de peso
- Diminuição do VEF₁ em 10% ou mais
- Alterações radiográficas novas
- Aumento da dispneia

Recomendação

Os critérios de definição de uma EPA derivam de vários estudos, e há um consenso entre os autores de que a maior parte dos critérios é adotada com base na experiência acumulada,

mas a base científica é ainda incerta (NE 2b; GR B).⁽⁴⁷⁾

O tratamento intravenoso de uma EPA deve ser realizado em casa ou no hospital?

Um estudo de coorte nos EUA com gêmeos e irmãos com FC analisou retrospectivamente as EPAs de 1.535 pacientes, comparando os desfechos de VEF₁ de cerca de 5.000 cursos de antibióticos intravenosos no hospital e uma mesma quantidade administrada em domicílio, concluindo que não houve uma diferença quanto ao desfecho funcional entre as duas abordagens (NE 2b).⁽⁴³⁾

Uma revisão sistemática recente da literatura⁽⁵⁰⁾ avaliou se a terapia domiciliar pode ou não substituir a hospitalização nos casos de EPA. Foram pesquisadas várias bases de dados; porém, apenas um pequeno estudo randomizado com 17 pacientes foi encontrado. Os autores concluíram que a evidência atual é por demais restrita; o resultado do único estudo randomizado sugere que, no curto prazo, a terapia em casa é eficaz, mais barata e com redução de perturbações sociais. Há vantagens e desvantagens em termos de qualidade de vida. A decisão de se tentar o tratamento em casa deve ser tomada individualmente. Os autores concluíram que mais pesquisas são necessárias (NE 3a).⁽⁵⁰⁾

Recomendação

Não há evidências suficientes para recomendar ou não o tratamento intravenoso domiciliar das EPAs, e as decisões devem ser individualizadas (NE 5; GR D).

O tratamento intravenoso de uma EPA deve incluir qual/quais antibióticos?

Tradicionalmente, a administração intravenosa de uma combinação de beta-lactâmicos com aminoglicosídeos tem sido o esquema terapêutico mais utilizado no tratamento das EPAs em pacientes com FC.^(51,52) A *P. aeruginosa* é um patógeno que desenvolve resistência aos antimicrobianos com relativa facilidade,⁽⁵³⁾ de tal modo que a combinação de drogas com mecanismos de ação distintos pode contribuir para minimizar esse risco. Em um estudo na Inglaterra, os pesquisadores relataram uma

alta prevalência de uma cepa de *P. aeruginosa* resistente à ceftazidima, possivelmente decorrente da prática de monoterapia com essa droga na instituição (NE 4).⁽⁵⁴⁾

Uma revisão sistemática publicada em 2005⁽⁵⁵⁾ incluiu 27 trabalhos comparando a monoterapia a uma combinação de antibióticos no tratamento de EPAs em pacientes com FC. Os estudos tinham, em sua maioria, qualidade metodológica questionável e eram bastante heterogêneos, dificultando a análise e a interpretação dos resultados. Alguns estudos randomizados, por outro lado, mostraram que a combinação de antibióticos é efetiva no tratamento das EPAs em pacientes com FC (NE 2a).^(56,57) As diretrizes americanas⁽⁴⁷⁾ reconhecem a deficiência de informação, mas recomendam que se institua o tratamento com uma combinação de drogas.

Recomendação

Há evidências para se recomendar a associação de um aminoglicosídeo com um beta-lactâmico para o tratamento de EPAs em pacientes com FC (NE 2a; GR B).

Os aminoglicosídeos podem (ou devem) ser usados em dose única?

Os aminoglicosídeos foram originalmente estudados e aprovados para um regime diário de três injeções ao dia.⁽⁵⁸⁾ O reconhecimento de que o efeito bactericida máximo dessa classe de drogas decorre dos valores de pico sérico alcançados motivou pesquisadores, no final da década de 80, a avaliar seu emprego em administração única diária,⁽⁵⁹⁾ e verificou-se que essa estratégia é efetiva e segura em diversos cenários clínicos.⁽⁶⁰⁾ Em pacientes com FC, resultados de uma meta-análise⁽⁶¹⁾ e de uma revisão sistemática⁽⁶²⁾ indicam que a administração em dose única diária é efetiva e mais segura (NE 1a).

Recomendação

Os aminoglicosídeos devem ser administrados em dose única diária, com vistas à diminuição dos efeitos colaterais (NE 1a; GR A).

Qual deve ser o tempo de tratamento intravenoso de uma EPA?

Não há diretrizes claras sobre a duração ótima do tratamento antibiótico intravenoso

nas EPAs em pacientes com FC. A duração do tratamento baseia-se atualmente nas políticas de cada centro de referência e na resposta individual ao tratamento. Tempos menores de tratamento das EPAs devem melhorar a qualidade de vida e de satisfação do paciente/famíliares, além de serem menos onerosos. No entanto, isso pode não ser suficiente para reduzir significativamente a densidade de *P. aeruginosa* nos pulmões, podendo resultar em uma recorrência precoce de EPA.

Embora uma revisão sistemática⁽⁶³⁾ tenha concluído que existe uma insuficiência de dados para se recomendar um tempo adequado de tratamento para uma EPA em pacientes com FC, a maioria dos esquemas terapêuticos, em numerosos centros mundiais, varia de 10–14 dias (NE 4).

Dois estudos mais recentes trazem dados interessantes para o assunto. VanDevanter et al.⁽⁶⁴⁾ realizaram um estudo retrospectivo de 95 pacientes internados com dois esquemas antimicrobianos distintos e observaram que o tempo médio para se atingir o valor máximo de VEF₁ nas internações foi de 8,7 dias (mediana = 10 dias), evidenciando ainda que, em pacientes com função pulmonar basal ruim (VEF₁ < 40%), o tempo para se atingir esse valor máximo de VEF₁ foi significativamente maior (NE 3b). Em outro estudo recente (também retrospectivo) de avaliação de mais de 10.000 terapias com antibióticos intravenosos em cerca de 1.500 indivíduos com FC, Collaco et al.⁽⁴³⁾ mostraram que a melhora clínica e funcional foi observada entre o 7º e o 8º dia de terapia, na maior parte dos casos, indicando que menores tempos de tratamento podem ser utilizados em alguns casos (NE 3b).

Recomendação

Não há na literatura uma definição clara sobre o tempo de tratamento de EPA. Entretanto, os resultados sugerem que os antibióticos devem ser administrados por pelo menos 8-10 dias, e pacientes com função pulmonar basal pior podem necessitar períodos mais longos de tratamento intravenoso (NE 3; GR C).

Quando iniciar o tratamento crônico com antibiótico inalatório na FC? Quais antibióticos inalatórios podem ser utilizados no tratamento da infecção crônica por *P. aeruginosa* na FC?

As infecções crônicas por *P. aeruginosa* têm um impacto negativo no prognóstico de pacientes

com FC, e há evidências, desde a década de 80, de que o uso de terapias que reduzam a quantidade de *P. aeruginosa* na árvore brônquica contribui para a melhora/estabilização da doença.^(65,66)

O antibiótico inalatório mais estudado em FC é a tobramicina, pois uma formulação específica desta droga (Tobi®; Novartis, São Paulo, Brasil) foi desenvolvida e testada em estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo com um grande número de pacientes com FC.⁽²⁾

Nos estudos iniciais, a inalação com tobramicina foi comparada à com placebo ou com o tratamento padrão em pacientes com doença pulmonar moderada a grave (VEF₁ < 70% do previsto), sendo o maior deles com uma casuística de 520 pacientes (NE 1).⁽⁶⁷⁾ Os três estudos mais significativos tiveram um total de 619 pacientes randomizados. Os resultados mostraram a melhora estatisticamente significativa no VEF₁ para aqueles que receberam tobramicina, com um incremento de função pulmonar (VEF₁) entre 7,8% e 12,0% (NE 1b).⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

Naqueles três estudos, avaliou-se ainda a influência do uso de tobramicina inalatória sobre a frequência de EPAs, evidenciando uma redução das hospitalizações e do número de dias no hospital para o grupo tratado com tobramicina inalatória (NE 1b).⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ A frequência de eventos adversos reportados foi baixa em todos os estudos, principalmente relacionados a zumbido auditivo, problemas de garganta e alterações de voz.

Esses resultados fizeram com que a tobramicina inalatória fosse recomendada por diretrizes internacionais como a opção principal de tratamento desses casos.⁽²⁾

Dois estudos,^(38,70) com um total de 202 pacientes, avaliaram a utilização da tobramicina inalatória em pacientes com FC e doença pulmonar leve (VEF₁ entre 70% e 89% do previsto). Gibson et al., em uma amostra com 21 pacientes com FC com idade inferior a 6 anos e cultura de LBA com identificação de *P. aeruginosa*, relataram que o uso da tobramicina inalatória resultava em uma redução da quantidade de *P. aeruginosa* nas vias aéreas (NE 2b).⁽³⁸⁾ Outro estudo, com 181 pacientes (6-15 anos de idade) com doença pulmonar leve, comparou o uso de tobramicina inalatória ao de terapia padrão por 56 semanas e observou uma redução significativa na ocorrência de exacerbações requerendo hospitalização (11,0% vs. 25,6%). O estudo foi interrompido precocemente pela

magnitude do impacto observado (NE 1b).⁽⁷⁰⁾ Não houve melhora significativa do VEF₁, mas aqueles tratados com tobramicina inalatória apresentaram uma melhora significativa (10%) nos valores de fluxos expiratórios forçados – FEF_{50%} (NE 1b).⁽⁷⁰⁾

A qualidade da evidência para o uso de tobramicina inalatória em pacientes com doença pulmonar leve é ainda limitada pelo número de estudos e de pacientes estudados, e o maior desses estudos⁽⁷⁰⁾ foi interrompido no início por conta da força do impacto observado em relação a exacerbações respiratórias.

Outros antibióticos inalatórios são utilizados em pacientes com FC com infecção crônica pela *P. aeruginosa*, mas a quantidade de evidências científicas ainda é relativamente escassa.⁽²⁾

A colimicina inalatória ainda é a droga de escolha inicial para nebulização em pacientes com FC e infecção respiratória crônica por *P. aeruginosa* no Reino Unido.⁽⁷¹⁾ Um estudo comparativo de tobramicina inalatória (300 mg, duas vezes ao dia) e colimicina nebulizada (1.000.000 UI duas vezes ao dia) em 115 pacientes, mostrou que ambos os tratamentos reduziram o conteúdo bacteriano do escarro e aumentaram os valores de VEF₁ em 6,7% e 0,37%, respectivamente (NE 2b).⁽⁷²⁾ Poucos estudos existem sobre o uso de outras drogas, como gentamicina, amicacina e ceftazidima.⁽²⁾

Novas drogas para uso inalatório foram recentemente testadas a fim de ampliar o leque de possibilidades terapêuticas, com benefícios nas esferas de resistência bacteriana, tolerabilidade e praticidade de administração, impactando em segurança e qualidade de vida do paciente.

Uma das drogas recentemente lançada é o aztreonam inalatório, um beta-lactâmico de anel único (monobactâmico).⁽⁷³⁾ Em um dos estudos iniciais, um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi realizado em 211 pacientes com FC e idade superior a 6 anos, VEF₁ entre 25% e 75% do previsto e infecção crônica por *P. aeruginosa*, todos em uso regular de tobramicina inalatória. Os pacientes receberam 75 mg de aztreonam inalatório ou placebo, duas ou três vezes ao dia, durante 28 dias, com seguimento de mais 56 dias. Os efeitos positivos observados foram um aumento do tempo médio para uma nova exacerbação respiratória em 21 dias, melhora dos escores médios de qualidade de vida, aumento do VEF₁ em 6,3% ($p = 0,001$) e redução da densidade de *P. aeruginosa* no escarro.

Os eventos adversos foram comparáveis entre os grupos. Não houve mudança na suscetibilidade de *P. aeruginosa* para o aztreonam (NE 2b).⁽⁷³⁾ Mais recentemente, um estudo foi publicado com dados de uso de aztreonam inalatório por tempo mais prolongado (18 meses).⁽⁷⁴⁾ Foram incluídos 274 pacientes, com média de idade de 26 anos, que haviam participado dos outros estudos com a droga em questão. Foi um estudo aberto com duas posologias (75 mg, três ou duas vezes ao dia) em meses alternados. Além de uma alta taxa de adesão ao tratamento, dados de função pulmonar e de qualidade de vida melhoraram em cada curso da droga, sem um aumento significativo das taxas de resistência bacteriana. Pacientes tratados com a posologia de três nebulizações ao dia apresentaram uma melhora significativa na função pulmonar e nos sintomas respiratórios (NE 2b).⁽⁷⁴⁾

Uma nova preparação de tobramicina em pó seco utilizando um dispositivo inovador foi comparada, em um estudo de não inferioridade, à tobramicina inalatória comercial.⁽⁷⁵⁾ Foram incluídos 517 pacientes com FC, idade superior a 6 anos, VEF₁ entre 25% e 75% do previsto e infecção crônica por *P. aeruginosa* nos últimos 6 meses. O uso do dispositivo de pó seco resultou em uma eficácia semelhante à observada com o de tobramicina inalatória em termos de VEF₁ e efeito microbiológico, mas com maiores taxas de efeitos adversos, como disfonia, tosse e disgeusia. Entretanto, o uso de tobramicina em pó seco resultou em valores significativamente maiores de escores de questionários de qualidade de vida (NE 1b).⁽⁷⁵⁾

Uma formulação de levofloxacina (MP-376, Aeroquin) foi testada em 151 pacientes com FC com infecção crônica por *P. aeruginosa* (NE 2b).⁽⁷⁶⁾ Três diferentes dosagens foram testadas (120 mg/dia, 240 mg uma vez ao dia e 240 mg duas vezes ao dia) contra placebo durante 28 dias. A densidade de *P. aeruginosa* no escarro foi reduzida nas três diferentes dosagens, houve um aumento de VEF₁ dependente da dose (até 8,7%), além de uma redução significativa na ocorrência de EPA. A droga foi geralmente bem tolerada em relação ao placebo (NE 2b).⁽⁷⁶⁾

Uma revisão sistemática da literatura, publicada em 2011,⁽⁷⁷⁾ sintetizou a evidência disponível sobre o uso de antibióticos inalatórios em pacientes com FC. A revisão fez diversas comparações, utilizando-se de técnicas de meta-análise. A

conclusão foi a de que os antibióticos inalatórios melhoram a função pulmonar e reduzem os índices de exacerbação da infecção por *P. aeruginosa*, assim como que a melhor evidência indica o uso de tobramicina inalatória (NE 1a).⁽⁷⁷⁾

Recomendação

Recomenda-se o uso de tobramicina inalatória em pacientes com FC com idade acima de 6 anos de idade, com infecção crônica por *P. aeruginosa* e doença pulmonar (VEF₁ < 70%) moderada ou grave (NE 1; GR A).

O uso de tobramicina inalatória em pacientes com FC com idade acima de 6 anos de idade, infecção crônica por *P. aeruginosa* e doença pulmonar leve (VEF₁ entre 70 e 89%) é recomendado para reduzir as exacerbações respiratórias (NE 2; GR B).

A evidência para a utilização de tobramicina inalatória na população mais jovem (idade inferior a 6 anos) é ainda muito pobre para permitir qualquer recomendação baseada em evidências.

O uso de outros antibióticos inalatórios, como colimicina, gentamicina e aztreonam, ainda tem poucos dados, e não há evidências para se recomendar seu uso de forma ampla.

A adesão ao tratamento clínico influencia o prognóstico de pacientes com FC?

O tratamento de pacientes com FC baseia-se na prevenção de danos estruturais pulmonares, no manejo da situação nutricional, com suplementação de enzimas e nutrientes, na prevenção de exacerbações e na identificação e tratamento das comorbidades, permitindo uma boa qualidade de vida.⁽⁷⁸⁾ Entre os tratamentos diários, a fisioterapia respiratória ocupa um papel de destaque por sua complexidade, pois geralmente requer a colaboração de outro indivíduo, e trata-se de procedimento com um impacto significativo na evolução da doença.^(79,80) Dada a complexidade da doença e dos vários objetivos envolvidos, fica claro que esquemas terapêuticos complexos e agressivos são frequentemente empregados, ocupando um grande período de tempo na vida dos pacientes e de seus familiares.⁽⁸¹⁾

Nesse universo de tratamento complexo e sem prazo definido para terminar, a adesão ao tratamento recomendado passa a ser um fator de

alto impacto no resultado clínico e no prognóstico desses pacientes.⁽⁷⁸⁾

As nebulizações representam a parte da terapia medicamentosa mais complexa, porque consomem bastante tempo e são cada vez mais indicadas em pacientes com doença leve.⁽²⁾ Em um estudo recente de pacientes adultos com FC, a média de tempo gasto com medicações relatado foi de 108 min/dia, e as terapias que envolvem a nebulização representaram 41 min desse período.⁽⁸¹⁾ Mesmo em pacientes asmáticos, com um tempo muito inferior dedicado à administração dos medicamentos, estimativas de adesão à terapêutica com drogas inalatórias variam entre 30% e 50%.⁽⁸²⁾

Uma das causas de má adesão ao tratamento é a falta de compreensão das orientações médicas por pacientes e familiares, que geralmente também têm compreensão diferente de uma mesma orientação médica ministrada.⁽⁸³⁾

Existem evidências de que baixas taxas de adesão ao uso de medicamentos na FC estão associadas ao pior controle da doença, absenteísmo escolar e aumento de EPAs (NE 2b).⁽⁸⁴⁾ A chegada da adolescência, em geral, piora bastante o cenário, pois é o momento que habitualmente a doença pulmonar se acentua e é justamente quando a adesão ao tratamento fica pior.⁽⁸⁵⁾ Há evidências de que a adesão é inversamente proporcional à idade dos pacientes, e também intimamente relacionada a uma visão mais otimista sobre a doença.⁽⁸⁶⁾

Um estudo avaliando os fatores associados à má adesão em crianças com asma e FC identificou fatores em comum entre as duas patologias (esquecimento, comportamentos de oposição frente aos pais, dificuldades com o tempo para os procedimentos, efeitos colaterais, dificuldade em engolir comprimidos e sabor de alguns medicamentos), mas descreveu também diversos aspectos que são próprios de cada patologia, de modo que se recomenda uma abordagem doença específica para questões de adesão ao tratamento (NE 2b).⁽⁸⁷⁾

Um estudo no Brasil com adultos com FC usando adesão autorreferida mostrou altas taxas de adesão, maior do que a percebida pela equipe médica envolvida no tratamento daqueles indivíduos.⁽⁸⁸⁾ Usando outras ferramentas para medir a adesão, como registros de farmácia, Eakin et al.⁽⁸⁹⁾ mostraram que a baixa adesão foi associada a um maior risco de EPA com necessidade de uso de antibióticos intravenosos (NE 4). Analisando dados de saúde suplementar nos EUA sobre o

reembolso de compra de tobramicina inalatória, Briesacher et al.⁽⁹⁰⁾ avaliaram o impacto da adesão ao uso dessa terapêutica nos desfechos clínicos de pacientes com FC. Classificando os pacientes quanto à adesão em “baixa adesão” (< 2 ciclos/ano), “média adesão” (2-3 ciclos/ano) e “alta adesão” (≥ 4 ciclos/ano), os autores verificaram que a alta adesão só foi identificada em 7% dos pacientes, e a baixa adesão esteve associada a um risco aumentado de hospitalização, com maiores custos financeiros para o sistema de saúde (NE 3b). Vale ressaltar que o esquema preconizado para essa terapia é de pelo menos 6 ciclos/ano.

Recomendação

A adesão ao tratamento na FC está ligada à alta carga de tratamento necessária e é pior na adolescência. As terapias por nebulização e a fisioterapia têm os piores índices de adesão, e há evidências de que essas influenciam desfechos clínicos relevantes, como a necessidade de hospitalização (NE 3; GR C).

A azitromicina é eficaz em reduzir a progressão da doença pulmonar em pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa*?

Os macrolídeos são drogas bacteriostáticas que agem por inibição da síntese proteica bacteriana, através de ligação com a subunidade ribossomal 50S.⁽⁹¹⁾ Na década de 80, pesquisadores japoneses descreveram sua experiência de uso da eritromicina em baixas doses na panbronquiolite difusa, doença que cursa com bronquiectasias e supuração pulmonar.⁽⁹²⁾ Aquela experiência inicial motivou novos estudos empregando diferentes macrolídeos no tratamento de doenças respiratórias, como FC, asma e bronquiolite obliterante.⁽⁹¹⁾

Os possíveis mecanismos de ação dos macrolídeos na FC incluem ações no microrganismo, como a redução da virulência da *P. aeruginosa*, efeitos bactericidas tardios, diminuição da aderência bacteriana ao epitélio respiratório, redução da motilidade bacteriana e interferência na produção de biofilme.^(91,93) Entre as ações imunomoduladoras dos macrolídeos no hospedeiro, podemos citar a interferência com a produção de elastase pelos neutrófilos, inibição da produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos alveolares e diminuição da hipersecreção de muco.^(91,93)

O macrolídeo mais utilizado em pacientes com FC foi a azitromicina, e o primeiro ensaio clínico encorajador foi publicado em 2002, avaliando 41 pacientes com FC em um ensaio cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo por 15 meses.⁽⁹⁴⁾ O desfecho primário foi a mudança no VEF₁, e a dose do fármaco foi administrada em duas faixas de peso corporal: ≤ 40 kg (250 mg/dia) e > 40 kg (500 mg/dia). Os autores observaram uma melhora significativa da função pulmonar (5,4%; IC95%: 0,8-10,5%) no grupo que recebeu azitromicina em comparação ao grupo placebo, e nenhuma diferença significativa foi observada quanto à concentração de bactérias no escarro, tolerância ao exercício e qualidade de vida. O tratamento foi ainda bem tolerado, sem eventos adversos significativos (NE 2b).⁽⁹⁴⁾

Posteriormente, um novo estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado nos EUA com uma casuística de 185 pacientes cronicamente infectados por *P. aeruginosa* e com idade superior a 6 anos.⁽⁹⁵⁾ A dosagem de azitromicina foi igual à do estudo anterior, porém o uso foi de apenas 3 vezes na semana. O desfecho principal também foi o VEF₁, e os autores mostraram uma diferença significativa entre os grupos de tratamento e placebo (6,2%; IC95%: 2,6-9,8%). Outros resultados encorajadores foram uma redução no risco de EPA de 35% e um ganho ponderal significativo entre os pacientes que receberam a azitromicina (NE 1b).⁽⁹⁵⁾ O mesmo grupo de autores avaliou o efeito da azitromicina em pacientes com FC não infectados por *P. aeruginosa*⁽⁹⁶⁾; o uso da azitromicina por 24 semanas não resultou em uma melhora significativa do VEF₁ quando comparado ao uso de placebo, mas houve uma redução significativa na ocorrência de EPA no grupo tratado com azitromicina (NE 2b).⁽⁹⁶⁾

Uma meta-análise recente, avaliando o uso da macrolídeos em pacientes com FC, incluiu 6 ensaios randomizados e controlados por placebo (654 pacientes).⁽⁹⁷⁾ O tratamento com azitromicina resultou em melhora significativa de VEF₁ e CVF, principalmente em pacientes cronicamente infectados por *P. aeruginosa*. A incidência de efeitos colaterais não foi significativamente diferente entre o grupo placebo e o tratado com azitromicina (NE 1a).⁽⁹⁷⁾

Em uma revisão sistemática recente de uso de macrolídeos em FC, foram incluídos 10 estudos (959 pacientes).⁽⁹⁸⁾ Quatro ensaios clínicos (549

pacientes) demonstraram uma melhora significativa da função pulmonar comparando azitromicina ao placebo. A diferença média em período de 6 meses foi de 3,97% (IC95%: 1,74-6,19%). Pacientes em uso de azitromicina tiveram uma redução na ocorrência de EPAs, precisaram de antibióticos orais com menos frequência e tiveram um maior ganho de peso e menor identificação de *S. aureus* nas culturas de secreção respiratória. Efeitos adversos foram incomuns, embora um aumento da resistência aos macrolídeos tenha sido observado. Os autores concluíram que a azitromicina tem um pequeno efeito benéfico no tratamento de pacientes com FC, no esquema de administração de três vezes/semana, por prazos de 6 meses. Porém, considerando os poucos dados em longo prazo e a preocupação de desenvolvimento de resistência bacteriana aos macrolídeos, as atuais evidências não são fortes o suficiente para indicar o uso de azitromicina para todos os pacientes com FC (NE 1a).⁽⁹⁸⁾

Recomendação

O uso de azitromicina em pacientes com FC cronicamente infectados por *P. aeruginosa* melhora de forma discreta a função pulmonar, reduz a frequência de EPAs e não resulta em efeitos colaterais significativos (NE 1; GR A).

Como a maior parte dos estudos teve duração de cerca de 6 meses, são necessários estudos de longo prazo para confirmar sua eficácia e segurança.

Há uma boa correlação entre o antibiograma e a resposta clínica na infecção crônica por *P. aeruginosa*?

Na infecção inicial por *P. aeruginosa* em pacientes com FC, as formas não mucoides costumam ser bastante sensíveis, há uma boa correlação com o antibiograma, e o tratamento costuma ter sucesso. Nas formas crônicas, as formas mucoides de *P. aeruginosa* predominam, e concentrações mais elevadas dos antibióticos são necessárias; além disso, é frequente a ocorrência de populações mistas de *P. aeruginosa* no biofilme pulmonar, de tal modo que a correlação entre o antibiograma e a resposta clínica pode não ser boa.⁽⁷¹⁾

Existem descrições de sucesso clínico no tratamento de bactérias resistentes in vitro, e, em um estudo de tratamento de EPAs, o

resultado clínico não esteve associado aos valores da concentração inibitória mínima de *P. aeruginosa* para os antimicrobianos utilizados (NE 2b).⁽⁹⁹⁾

Em um estudo que abordou isolados multirresistentes de *P. aeruginosa*, Aaron et al.⁽¹⁰⁰⁾ não encontraram diferenças nos resultados clínicos e bacteriológicos frente a escolhas do esquema antimicrobiano com base em testes de sensibilidade padrão ou em testes de múltipla combinação (testes de sinergismo) de antibióticos (NE 2b).

A despeito dos achados de falta de correlação entre antibiograma e resposta clínica no tratamento de infecções por *P. aeruginosa*, existe a recomendação de se realizar culturas periódicas de secreção respiratória de pacientes com FC com o intuito de se detectar a primeira infecção, assim como monitorar mudanças de padrão de sensibilidade ou o aparecimento de novos patógenos, como complexo *B. cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus spp.*, etc. (NE 5).⁽¹⁰¹⁾

Recomendação

Apesar de não haver uma boa correlação entre o antibiograma e a resposta clínica na infecção crônica por *P. aeruginosa*, recomenda-se a realização de culturas periódicas de secreção respiratória desses pacientes, visando à identificação de diferentes espécies bacterianas, ainda que o tratamento para *P. aeruginosa* não deva ser exclusivamente direcionado pela sensibilidade observada no antibiograma (NE 5; GR D).

A infecção por *P. aeruginosa* multirresistente piora o prognóstico?

À medida que a sobrevida média de pacientes com FC vem aumentando e a população de adultos com FC vem crescendo, aumenta a preocupação com infecções por *P. aeruginosa* multirresistente. A definição de *P. aeruginosa* multirresistente foi estabelecida como a resistência a todas as drogas de pelo menos duas das três seguintes classes de antimicrobianos: fluoroquinolonas, beta-lactâmicos e aminoglicosídeos.⁽¹⁰²⁾

Os principais fatores de risco para a infecção por *P. aeruginosa* multirresistente são diabetes, uso de tobramicina inalatória por longo prazo, frequentes EPAs com hospitalização ou uso de antibióticos intravenosos. Frequentar um centro de tratamento com alta prevalência de *Pseudomonas spp.* resistente também aumenta o risco de aquisição de *P. aeruginosa* multirresistente (NE 2b).⁽¹⁰³⁾

Em um estudo que seguiu 75 pacientes adultos com FC durante 3 anos, observou-se que a infecção por *P. aeruginosa* multirresistente foi associada a doença pulmonar mais grave, declínio mais rápido do VEF₁, aumento do uso de antibióticos intravenosos e aumento da frequência de consultas médicas (NE 2b).⁽¹⁰⁴⁾

Recomendação

A infecção por *P. aeruginosa* multirresistente piora o prognóstico de pacientes com FC e aumenta a necessidade de cuidados e o uso de recursos médico-hospitalares (NE 2).

Considerações finais

Existem diversas evidências de que a colonização precoce por *P. aeruginosa* tem um impacto significativo no prognóstico de pacientes com FC, e que estratégias de erradicação devem ser empregadas, ainda que haja controvérsia sobre qual o melhor esquema terapêutico para tal. O diagnóstico precoce da infecção por *P. aeruginosa* ainda é um desafio na prática clínica, e a sorologia anti-*P. aeruginosa* ainda não tem um papel bem estabelecido no dia a dia. As EPAs representam um grande problema para pacientes com FC, e sua identificação e tratamento são complexos, resultando frequentemente em perda funcional significativa. O tratamento de manutenção de pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa* inclui drogas como azitromicina e antibióticos inalatórios e, a despeito de várias evidências favoráveis ao uso de tobramicina inalatória, existem novas opções de formulação dessa droga, assim como outros antimicrobianos com potencial para uso nesses casos.

Referências

- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12567-6)
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957-69. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200705-6640C> PMID:17761616
- Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009;54(5):595-605. <http://dx.doi.org/10.4187/aarc0427> PMID:19393104
- Lommatzsch ST, Aris R. Genetics of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):531-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1238911> PMID:19760540
- Ratjen F. Diagnosing and managing infection in CF. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S151-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.217> PMID:16798546
- Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev*. 1996;60(3):539-74. PMID:8840786 PMID:239456
- Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.5.581> PMID:15687313
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-51. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200304-50550> PMID:1455458
- Deschaght P, Van Daele S, De Baets F, Vaneechoutte M. PCR and the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory samples of CF patients. A literature review. *J Cyst Fibros*. 2011;10(5):293-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.05.004> PMID:21684819
- Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001;138(5):699-704. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.112897> PMID:11343046
- Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;12(3):158-61. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1950120306> PMID:1641272
- Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26(3):458-61. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00009605> PMID:16135728
- CEBM Centre For Evidence Based Medicine [homepage on the Internet]. Oxford: University of Oxford. [cited 2013 Feb 11]. "The Oxford 2011 Levels of Evidence. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)
- Corey M. Survival estimates in cystic fibrosis: snapshots of a moving target. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(3):149-50. [http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496\(199603\)21:3<149::AID-PPUL1950210302>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496(199603)21:3<149::AID-PPUL1950210302>3.0.CO;2-C)
- Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. *J Pediatr*. 1993;122(6):854-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(09\)90007-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(09)90007-5)
- Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(4):277-87. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.2009.abs> PMID:11568988
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10127> PMID:12112774
- Lebecque P, Leal T, Zylberberg K, Reyckler G, Bossuyt X, Godding V. Towards zero prevalence of chronic

- Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(4):237-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2006.04.001> PMID:16790367
20. Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(6):428-32. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000245712.51514.a1> PMID:17053493
 21. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child.* 2001;85(5):438-9. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.85.5.438> PMID:11668115 PMID:1718986
 22. da Silva Filho LV, Tateno AF, Martins KM, Azzuz Chernishev AC, Garcia Dde O, Haug M, et al. The combination of PCR and serology increases the diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(10):938-44. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20686> PMID:17722007
 23. Hoiby N, Flensburg EW, Beck B, Friis B, Jacobsen SV, Jacobsen L. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of *Pseudomonas aeruginosa* precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. *Scand J Respir Dis.* 1977;58(2):65-79. PMID:404701
 24. Brett MM, Ghoneim AT, Littlewood JM. Prediction and diagnosis of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: a follow-up study. *J Clin Microbiol.* 1988;26(8):1565-70. Erratum in: *J Clin Microbiol* 1989;27(1):230. PMID:3139707 PMID:266661
 25. West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA.* 2002;287(22):2958-67. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.22.2958> PMID:12052125
 26. Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, Ganster B, Griese M, Lang T. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61(8):684-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.049536> PMID:16449259 PMID:2104684
 27. Trammer-Stranders GA, van der Ent CK, Sliker MG, Terheggen-Lagro SW, Teding van Berkhouf F, Kimpen JL, et al. Diagnostic value of serological tests against *Pseudomonas aeruginosa* in a large cystic fibrosis population. *Thorax.* 2006;61(8):689-93. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.054726> PMID:16601093 PMID:2104678
 28. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasemann H, Döring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(3):249-55. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20562> PMID:17243185
 29. Weisner AM, Chart H, Bush A, Davies JC, Pitt TL. Detection of antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in serum and oral fluid from patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 5):670-4. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.46833-0> PMID:17446292
 30. Pressler T, Karpati F, Granström M, Knudsen PK, Lindblad A, Hjelte L, et al. Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* by three different serological methods. *J Cyst Fibros.* 2009;8(1):37-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2008.08.002> PMID:18835753
 31. Milagres LG, Castro TL, Garcia D, Cruz AC, Higa L, Folescu T, et al. Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(4):392-401. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21022> PMID:19283764
 32. Hayes D Jr, Farrell PM, Li Z, West SE. *Pseudomonas aeruginosa* serological analysis in young children with cystic fibrosis diagnosed through newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(1):55-61. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21083> PMID:20025049 PMID:2924665
 33. Douglas TA, Brennan S, Bery L, Winfield K, Wainwright CE, Grimwood K, et al. Value of serology in predicting *Pseudomonas aeruginosa* infection in young children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2010;65(11):985-90. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.132845> PMID:20889526
 34. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(2):163-71. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.954> PMID:21750293
 35. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985;1(8433):865. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92222-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92222-6)
 36. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991;338(8769):725-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91446-2](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91446-2)
 37. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gérardin M, Brahimi N, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(4):288-92. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1121> PMID:11568989
 38. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):841-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200208-8550C> PMID:12480612
 39. 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. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328358f5a2> PMID:22990661
 40. 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. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.121657> PMID:19996339
 41. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136> PMID:21893650
 42. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004197. PMID:19821321
 43. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1137-43. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-00570C> PMID:20581166 PMID:3001256

44. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199409083311003> PMID:7503821
45. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;139(3):359-65. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.117288> PMID:11562614
46. Dakin C, Henry RL, Field P, Morton J. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(6):436-42. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1072> PMID:11389576
47. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP> PMID:19729669
48. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):442-7. PMID:21881509
49. Bilton 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60012-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60012-X)
50. Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001917. PMID:22419283
51. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3. Management. *Thorax.* 2008;63(2):180-4. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.060905> PMID:18234661
52. Smyth A, Knox A. Twice vs three times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(5):383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.03.010> PMID:21507733
53. Breidenstein EB, de la Fuente-Nú-éz C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* 2011;19(8):419-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2011.04.005> PMID:21664819
54. Cheng K, Smyth RL, Govan JR, Doherty C, Winstanley C, Denning N, et al. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet.* 1996;348(9028):639-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)05169-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)05169-0)
55. Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002007. PMID:15846627
56. Bosso JA, Saxon BA, Matsen JM. Comparative activity of cefepime, alone and in combination, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(4):783-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.4.783> PMID:1906264 PMID:245101
57. Tré-Hardy M, Nagant C, El Manssouri N, Vanderbilt F, Traore H, Vanechoutte M, et al. Efficacy of the combination of tobramycin and a macrolide in an in vitro *Pseudomonas aeruginosa* mature biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4409-15. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00372-10> PMID:20696878 PMID:2944582
58. Leroy A, Humbert G, Oksenhendler G, Fillastre JP. Pharmacokinetics of aminoglycosides in subjects with normal and impaired renal function. *Antibiot Chemother.* 1978;25:163-80. PMID:352252
59. Kovarik JM, Hoepelman IM, Verhoef J. Once-daily aminoglycoside administration: new strategies for an old drug. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8(9):761-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02185842> PMID:2512146
60. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(6):677-86. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/39.6.677> PMID:9222035
61. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2004;114(1):e111-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.114.1.e111> PMID:15231982
62. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD002009. PMID:22336782
63. Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD006682. PMID:21249681
64. VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res.* 2010;11:137. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-137> PMID:20925941 PMID:2959026
65. Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 1981;2(8256):1137-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90588-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90588-2)
66. Szafl M, Høiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72(5):651-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1983.tb09789.x> PMID:6637463
67. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1740-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199306173282403> PMID:8497284
68. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):23-30. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901073400104> PMID:9878641
69. MacLusky IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol.* 1989;7(1):42-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1950070110> PMID:2505216
70. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(4):314-20. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20097> PMID:15334509
71. Cystic Fibrosis Trust [homepage on the Internet]. Bromley: Cystic Fibrosis Trust. [cited 2013 Feb 11]. Antibiotic treatment for cystic fibrosis 2009. [Adobe Acrobat document, 102p.]. Available from: <https://>

- www.cysticfibrosis.org.uk/media/82010/CD_Antibiotic_treatment_for_CF_May_09.pdf
72. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):658-64. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00248102> PMID:12358344
 73. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200712-1804OC> PMID:18658109 PMCID:2577727
 74. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1121-34. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21301> PMID:20672296
 75. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):54-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.10.003> PMID:21075062
 76. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1510-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201008-1293OC> PMID:21471106
 77. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001021. PMID:21412868
 78. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(6):523-33. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22546> PMID:22467341
 79. Robinson P. Cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(3):237-41. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.3.237> PMID:11182019 PMCID:1758774
 80. Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2 . prevention. *Thorax*. 2007;62(8):723-32. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.060897> PMID:17687099 PMCID:2117269
 81. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.007> PMID:18952504 PMCID:2680350
 82. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(6 Pt 1):1051-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)80190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(96)80190-4)
 83. Ievers CE, Brown RT, Drotar D, Caplan D, Pishevar BS, Lambert RG. Knowledge of physician prescriptions and adherence to treatment among children with cystic fibrosis and their mothers. *J Dev Behav Pediatr*. 1999;20(5):335-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00004703-199910000-00008> PMID:10533992
 84. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care*. 2005;50(10):1346-56; discussion 1357-9. PMID:16185370
 85. DiGirolamo AM, Quittner AL, Ackerman V, Stevens J. Identification and assessment of ongoing stressors in adolescents with a chronic illness: an application of the behavior-analytic model. *J Clin Child Psychol*. 1997;26(1):53-66. http://dx.doi.org/10.1207/s15374424jccp2601_6 PMID:9118176
 86. Gudas LJ, Koocher GP, Wypij D. Perceptions of medical compliance in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Dev Behav Pediatr*. 1991;12(4):236-42. <http://dx.doi.org/10.1097/00004703-199108000-00004> PMID:1939678
 87. Modi AC, Quittner AL. Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: what gets in the way? *J Pediatr Psychol*. 2006;31(8):846-58. <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/jsj096> PMID:16401680
 88. Dalcin Pde T, Rampon G, Pasin LR, Ramon GM, Abrahão CL, Oliveira VZ. Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):663-70. PMID:18200366
 89. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(4):258-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.03.005> PMID:21458391 PMCID:3114200
 90. Briesacher BA, Quittner AL, Saiman L, Sacco P, Fouayzi H, Quittell LM. Adherence with tobramycin inhaled solution and health care utilization. *BMC Pulm Med*. 2011;11:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-5> PMID:21251275 PMCID:3033861
 91. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6(3):227-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prpv.2005.06.005> PMID:16153572
 92. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis [Article in Japanese]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1987;25(6):632-42. PMID:3682440
 93. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):347-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.005> PMID:17467553
 94. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360(9338):978-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11081-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11081-6)
 95. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1749> PMID:14519709
 96. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Tmka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(17):1707-15. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.563> PMID:20442386
 97. Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):968-78. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr040> PMID:21393178
 98. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD002203. PMID:22161368
 99. Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis.

- Chest. 2003;123(5):1495-502. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1495> PMID:12740266
100. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366(9484):463-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67060-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67060-2)
101. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(9):690-703. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01217.x> PMID:16104983
102. Saiman L, Mehar F, Niu WW, Neu HC, Shaw KJ, Miller G, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):532-7. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/23.3.532> PMID:8879776
103. Merlo CA, Boyle MP, Diener-West M, Marshall BC, Goss CH, Lechtzin N. Incidence and risk factors for multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Chest*. 2007;132(2):562-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2888> PMID:17646236
104. Lechtzin N, John M, Irizarry R, Merlo C, Diette GB, Boyle MP. Outcomes of adults with cystic fibrosis infected with antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiration*. 2006;73(1):27-33. <http://dx.doi.org/10.1159/000087686> PMID:16113513

Sobre os autores

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Médico Assistente Doutor. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Flavia de Aguiar Ferreira

Gerente Médica. Novartis Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Francisco José Caldeira Reis

Presidente. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Murilo Carlos Amorim de Britto

Médico. Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

Carlos Emilio Levy

Diretor. Divisão de Patologia Clínica, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Otavio Clark

Diretor. Evidências Consultoria, Campinas (SP) Brasil.

José Dirceu Ribeiro

Professor Titular de Pediatria. Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.