

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA NA FIBROSE CÍSTICA E TRATAMENTO

CYSTIC FIBROSIS RESPIRATORY INFECTION AND TREATMENT

Anneliese Hoffmann¹, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy²

RESUMO

Fibrose cística é uma doença multissistêmica e complexa, que exige tratamento contínuo. A doença pulmonar é o principal determinante da sua evolução. Alterações na composição da secreção das vias aéreas levam ao desenvolvimento de doença pulmonar progressiva com infecção respiratória crônica por germes peculiares à doença. Esquemas de antibioticoterapia para tratamento das exacerbações pulmonares, erradicação de bactérias ou de supressão da infecção crônica constituem parte importante do tratamento, com repercussão significativa na melhora dos sintomas, da função pulmonar e da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística.

Palavras-chave: Fibrose cística; infecção; antibióticos; mucoviscidose

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a complex multisystemic disease that requires lifelong treatment. Pulmonary disease is the major prognostic determinant. The altered airway surface liquid leads to the development of progressive pulmonary disease with chronic respiratory infection by specific germs. Antibiotic strategies for treatment of pulmonary disease exacerbations, bacterial eradication or chronic infection suppression play an important role in the treatment, contributing to the improvement of symptoms, lung function and the quality of life of Cystic Fibrosis patients.

Keywords: Cystic fibrosis; infection; antibiotics; mucoviscidosis

Rev HCPA 2011;31(2):216-223

O envolvimento pulmonar é a principal causa da morbidade e mortalidade na Fibrose Cística (FC). Modelos de tratamento atuais, baseados principalmente na correção de sintomas, tratamento da infecção respiratória e das disfunções orgânicas têm conseguido retardar significativamente a evolução da doença (1) e melhorar a qualidade e a expectativa de vida destes pacientes. Há 20 anos, a sobrevivência média dos pacientes císticos tratados em centros norte-americanos era de 27 anos. A expectativa de vida média atual situa-se em torno de 38 anos. Segundo dados da *Cystic Fibrosis Foundation* de 2008 nos últimos 15 anos, houve melhora da função pulmonar em torno de 10% medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), parâmetro espirométrico que quantifica o distúrbio ventilatório obstrutivo das vias aéreas. Em estudo realizado em 2007, 41% dos pacientes maiores de 18 anos tinham VEF1 médio maior de 70%; 39% tinham VEF1 entre 40% e 69% e 20% tinham VEF1 menor que 40% do previsto (2).

O principal objetivo do tratamento da doença pulmonar na FC é prevenir, erradicar ou controlar a evolução das lesões pulmonares secundárias à inflamação-infecção respiratória (3). Características da via aérea na FC aumentam a chance de colonização por bactérias específicas, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Achromobacter xylosoxidans* (4). Alterações genéticas e fenotípicas

destas bactérias permitem o estabelecimento de infecção permanente. São alterações fenotípicas bacterianas distintas na FC: conversão para cepas mucoides (alginato); formação do biofilme; quorum sensing; perda da mobilidade bacteriana e alterações na estrutura do lipossacáride da membrana. Estas características peculiares na FC, além de repercutir sobre a piora da evolução da doença pulmonar, interferem significativamente no tratamento da doença respiratória, em especial na antibioticoterapia empregada (5).

S. aureus é o patógeno mais frequente a ser cultivado das vias aéreas dos lactentes com FC. Tem sido encontrado no lavado broncoalveolar de 30% das crianças com média de idade de três meses e frequentemente persiste apesar do tratamento (6). Atualmente, não há consenso quanto às abordagens terapêuticas para erradicação e tratamento contínuo do *S. aureus*. Alguns centros recomendam a erradicação precoce desta bactéria utilizando antibioticoterapia específica por duas a quatro semanas, mesmo na ausência de sintomas (7). Entretanto, a recidiva da infecção é frequente. Antibioticoterapia profilática antiestafilocócica contínua, do nascimento até os cinco anos de idade, é realizada em alguns centros (8), mas o benefício de tal prática tem sido questionado, podendo estar associada ao risco de aquisição de *P. aeruginosa* (9,10).

Haemophilus influenzae é também outra bactéria frequentemente isolada, em geral, ain-

da no primeiro ano de vida (4). A imunização infantil contra *H. influenzae* do tipo B não previne a infecção pelo *H. influenzae* na FC, pois este é não tipável. O papel do *H. influenzae* na infecção e inflamação progressiva da via aérea na FC não está claramente definido, embora se conheça sua patogenicidade em pacientes com bronquiectasias não associadas à FC (11). Um estudo recente mostrou que a maioria dos pacientes com FC é infectada sequencialmente por cepas diferentes de *H. influenzae* (6).

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo Gram-negativo não fermentador, sendo o patógeno mais frequentemente isolado no escarro dos pacientes com FC. Infecta cerca de 80% dos pacientes maiores de 19 anos (12). A infecção por *P. aeruginosa*, quando identificada precocemente, pode ser erradicada. Por outro lado, quando crônica, persiste até a morte do paciente, estando relacionada à piora progressiva da função pulmonar e, conseqüentemente, à diminuição da sobrevida dos pacientes (13).

Burkholderia cepacia é também uma bactéria Gram-negativa não fermentadora que passou a ser identificada nos pacientes com FC há cerca de três décadas. Inicialmente, esteve associada à piora da doença pulmonar e maior mortalidade (14,15). A partir da metade dos anos 90, estudos taxonômicos identificaram que as cepas de *B. cepacia* isoladas eram, na realidade, espécies diferentes que foram chamadas de genovares e que constituem o complexo *B. cepacia* (CBC). Atualmente, são descritas 17 espécies diferentes. As mais importantes nas infecções na FC são *Burkholderia cenocepacia* (genovovar III) e *Burkholderia multivorans* (genovovar II) (13). *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia fungorum* são espécies de *Burkholderia* não pertencentes ao CBC, mas identificadas como causadoras de infecção em pacientes com FC. *B. pseudomallei* está associada à infecção em pacientes suscetíveis que viajam para áreas endêmicas, podendo estar relacionada à deterioração da função pulmonar (16).

Outros bacilos Gram-negativos têm sido mais frequentemente isolados na FC, ou porque são mais prevalentes (*Stenotrophomonas maltophilia*) ou porque avanços laboratoriais facilitaram sua identificação (*Alcalygenes xylosoxidans*, *Pandorea apista*). A maioria dos estudos não revela associação entre a presença de *S. maltophilia* e *A. xylosoxidans* com deterioração da função pulmonar, mesmo quando a infecção por estes germes é crônica. *Pandorea apista* foi recentemente identificada no escarro dos fibrocísticos e frequentemente é confundida com *Burkholderia sp* pela sua resistência intrínseca ao colistin. A relevância clínica desta bactéria é desconhecida.

Uma grande variedade de outras bactérias Gram-negativas é isolada do escarro da FC, incluindo espécies do gênero *Ralstonia*, *Chry-*

seobacterium, *Comamonas*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Bordetella*, *Inquilinus* e membros da família das enterobactérias. As informações são até o momento insuficientes para concluir sobre o papel patogênico destas bactérias. É importante, entretanto, que elas sejam corretamente identificadas e não sejam confundidas com outras bactérias, em especial com as do CBC ou cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* (6), devido às implicações terapêuticas e prognósticas.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Existem três situações clínicas distintas nas quais são prescritos antibióticos na FC (17):

1ª) na infecção pulmonar precoce, para retardar o início da colonização crônica (tratamento de erradicação ou descolonização)

2ª) como terapia de manutenção em pacientes cronicamente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, para diminuir o declínio da função pulmonar e reduzir a frequência e a morbidade das exacerbações pulmonares;

3ª) como tratamento das exacerbações pulmonares periódicas, na tentativa de melhorar os sintomas e retornar a função pulmonar ao seu valor basal.

TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO

O tratamento de erradicação após a primeira vez que a *P. aeruginosa* for isolada em culturas é considerado fundamental para retardar ou prevenir a infecção crônica por este germe e suas conseqüências clínicas. A chance de erradicar a *Pseudomonas* chega a 100%. Em relação à escolha da abordagem terapêutica, uma recente revisão sistemática da Cochrane, concluiu que as evidências são insuficientes para recomendar uma estratégia antibiótica específica, mas são suficientes para concluir que o tratamento precoce e intensivo resulta em erradicação microbiológica por vários meses (18) com relatos que variam de 18 meses a sete anos sem *Pseudomonas*.

Um esquema sugerido por Frederiksen et al (19) e adaptado para uso no nosso serviço no HCPA, é a administração de ciprofloxacina via oral (dose 30 – 40 mg/kg/dia, dividida em duas doses; máximo de 1,5 g/dia) associada a colistin inalatório (dose um milhão de unidades, 2x/dia) por 28 a 30 dias. Outra opção é antibioticoterapia endovenosa por duas a três semanas (ver antibioticoterapia para *P. aeruginosa*). Se a cultura for negativa após um mês do início do tratamento, mantém-se o colistin inalatório por seis meses a fim de evitar recorrência. Se a cultura for positiva, repete-se o tratamento com cipro-

floxacina e aumenta-se a dose do colistin para dois milhões de unidades, 2x/dia. Se a cultura persistir positiva, deve-se internar o paciente para antibioticoterapia endovenosa ou, alternativamente, utilizar ciprofloxacina oral e colistin inalatório por mais três meses.

Outras estratégias para erradicação da *P. aeruginosa* sugerem uso de tobramicina inalatória em substituição ao colistin (20). Um grande estudo europeu (21) demonstrou que a tobramicina inalatória na dose de 300 mg, 2x/dia, por 28 dias foi tão efetiva quanto seu uso por 56 dias

para erradicação da *P. aeruginosa*, sugerindo que esta possa ser considerada uma alternativa de tratamento de erradicação.

Esquemas para erradicação de outras bactérias são menos estudados, porém pacientes que apresentam culturas com *S. aureus* pela primeira vez devem receber antibioticoterapia antiestafilocócica por 2 a 4 semanas (7). Pacientes inicialmente infectados por *H. influenzae* também devem receber antibioticoterapia específica por 2 a 4 semanas (3).

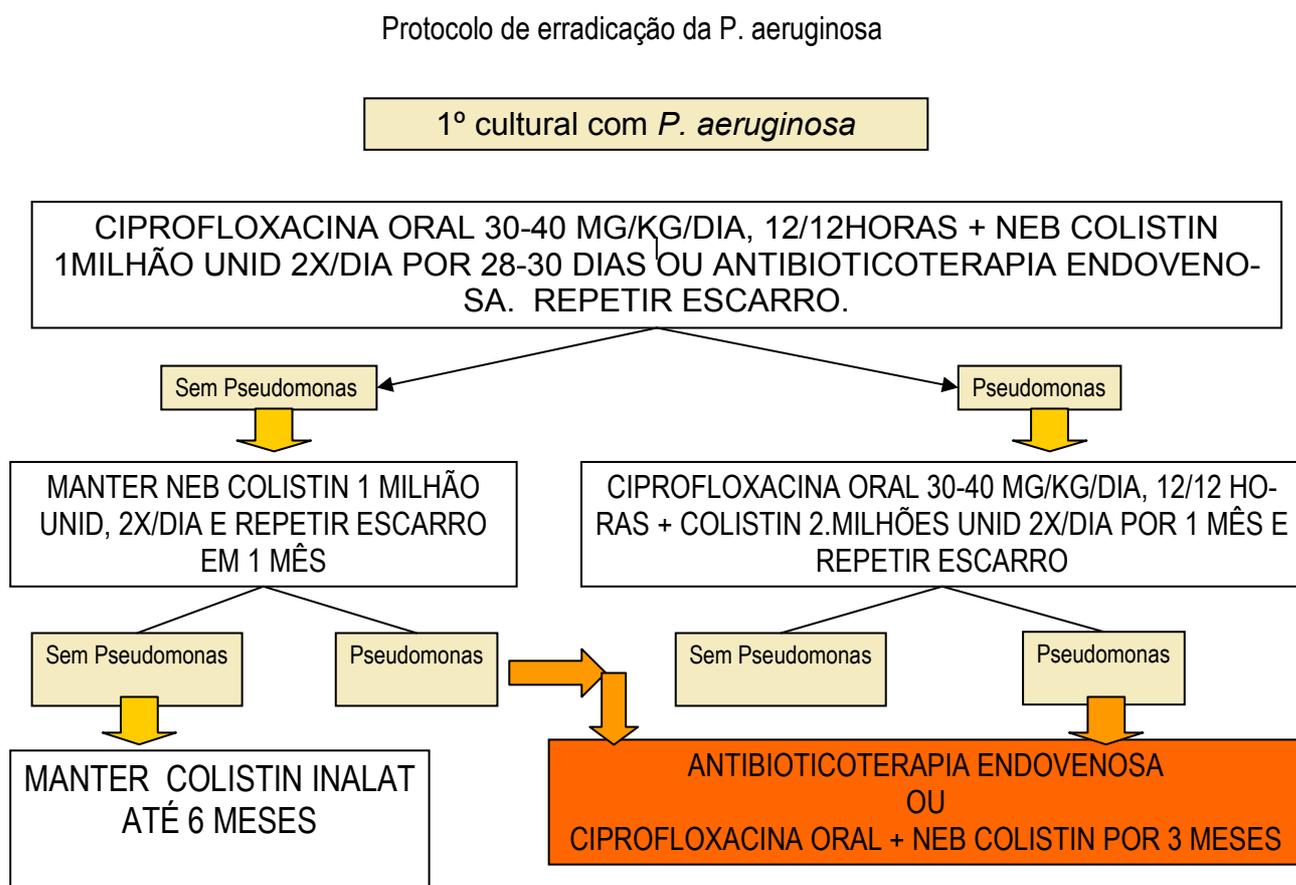


Figura 1- Protocolo de erradicação da *P. aeruginosa*

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO EM PACIENTES CRONICAMENTE COLONIZADOS POR *P. AERUGINOSA*

Consideramos que o paciente tem infecção crônica quando três culturas de secreção respiratória forem positivas para *P. aeruginosa* em um período de seis meses (com pelo menos um mês de intervalo entre as amostras) ou se surgirem culturas positivas para *P. aeruginosa* cepa mucóide (3). Antibioticoterapia inalatória contínua em pacientes cronicamente colonizados por

P. aeruginosa diminui o declínio da função pulmonar e as diretrizes atuais recomendam fortemente o uso de tobramicina inalatória (esquema usual: 300 mg por nebulização, 2x/dia, em períodos intercalados de 28 dias). Colistin inalatório também é recomendado para tratamento de manutenção, frequentemente utilizado em ciclos de 28 dias alternados com a tobramicina (3,22). A dose recomendada para nebulização é 0,5 a 1 milhão unidades, 2x/dia para crianças menores de dois anos e 1 a 2 milhões unidades, 2x/dia para crianças maiores de dois anos e

adultos (1 milhão de unidades = 1 megaunidade).

Aztreonam em solução para inalação foi recentemente aprovado nos Estados Unidos como alternativa de tratamento para pacientes com infecções por germes resistentes à tobramicina, podendo também ser indicado para pacientes que não toleram a tobramicina por via inalatória. Os estudos realizados com este novo antibiótico inalatório mostraram melhora dos sintomas respiratórios, melhora da função pulmonar e diminuição das exacerbações pulmonares. O esquema empregado foi 75 mg, 3x/dia, por ciclos de 28 dias (23,24).

TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES PULMONARES

São parâmetros que indicam exacerbação da doença pulmonar da FC (25,26):

a) Sintomas: aumento da frequência, duração e intensidade da tosse; início ou aumento da produção de escarro; alteração do aspecto do escarro; início ou aumento de hemoptise; aumento da dispneia e diminuição da tolerância aos exercícios; aumento da fadiga, fraqueza, febre, piora do apetite.

b) Sinais físicos: aumento do esforço respiratório: retrações intercostais e uso da musculatura acessória; aumento da frequência respiratória; surgimento ou aumento das crepitações, aumento do alçaponamento de ar, febre, perda de peso.

c) Achados laboratoriais: diminuição do VEF1 de 10% ou mais comparado com o melhor valor nos últimos seis meses; aumento do alçaponamento de ar ou infiltrado novo ao Rx de tórax; leucocitose; diminuição da saturação da oxi-hemoglobina.

Em geral, a escolha dos antibióticos é baseada na revisão das culturas de escarro e antibiogramas mais recentes. História de reação aos antibióticos e resposta clínica prévia devem também ser consideradas na escolha dos antibióticos.

Pacientes colonizados por *P. aeruginosa* e/ou outros Gram-negativos com exacerbações

leves podem ser tratados com ciprofloxacina oral por 14 a 21 dias (tabela 1). Para uso oral, a ciprofloxacina tem excelente absorção e sua biodisponibilidade na via aérea atinge concentrações acima da concentração inibitória mínima em 90% dos pacientes por até 15 horas. Uso associado a um aminoglicosídeo pode ter efeito aditivo. Uso por mais de 3 a 4 semanas como monoterapia está associado ao surgimento de resistência. Outras fluoroquinolonas não acrescentam atividade contra a *Pseudomonas*.

Exacerbações mais intensas nos portadores de *P. aeruginosa* necessitam de antibioticoterapia endovenosa. O esquema padrão inclui a administração de um aminoglicosídeo, em geral tobramicina, e um beta-lactâmico, em geral ceftazidime, por 14 a 21 dias ou até melhora clínica (melhora da função pulmonar, redução da quantidade de escarro, diminuição da purulência do escarro e melhora de alguns índices de qualidade de vida). Recomenda-se a associação de dois antibióticos para promover sinergia e diminuir a chance de resistência (27).

Os pacientes colonizados por *S. aureus* em exacerbação leve devem preferencialmente ser tratados com amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetropim (28). Nas exacerbações mais graves, oxacilina por via endovenosa é a primeira escolha. Portadores de *S. aureus* resistente a oxacilina (MRSA) são geralmente tratados com vancomicina endovenosa. Reserva-se a linezolida e teicoplanina para casos especiais.

Nos pacientes colonizados por *B. cepacia* são opções para tratamento oral sulfametoxazol-trimetropim, doxiciclina (maiores de 8 anos) e ciprofloxacina. Para tratamento endovenoso, ceftazidime e meropenem ou imipenem (29).

As doses dos antibióticos na fibrose cística em geral são maiores e em intervalos menores por razões farmacocinéticas (metabolismo e depuração da droga alterados, dificuldade de penetração do antibiótico nas secreções respiratórias) e a duração do tratamento costuma ser maior (tabela 1: Doses dos antibióticos na FC) (3,28,29).

Também se recomenda que a fisioterapia respiratória seja aumentada durante o tratamento das exacerbações pulmonares (28).

Infecção respiratória na fibrose cística

Tabela 1 – Dose dos antibióticos na Fibrose Cística.

Antibiótico	Dose pediátrica (mg/kg/dia)	Dose de adultos (dose)
Ceftazidime	200 mg, 6/6 h Se <i>P. aeruginosa</i> mucóide: 300 mg, 6/6h	2 – 3 g, 6/6h (máx: 9 - 12 g/dia)
Ticarcilina-clavulanato	300 a 400 mg da ticarcilina, 4/4h ou 6/6h	3 – 4 g, 4/4h ou 6/6h (máx:18 - 24 g/dia)
Piperacilina-tazobactam	300 – 400 mg da piperacilina, 6/6h	3 – 4 g da piperacilina, 6/6h (máx: 16 g/dia)
Imipenem	60 – 100 mg, 6/6h	1 g, 6/6h (máx: 4 g/dia)
Meropenem	120 mg, 8/8h	2 g, 8/8h (máx: 6 g/dia)
Aztreonam -endovenoso -inalatório (Cayston)	20 – 25 mg, 8/8h 75 mg. 3x/dia	2 g, 8/8h (máx: 8 g/dia) 75 mg. 3x/dia
Amicacina	20 – 30 mg, 24/24h Nível sérico: <3 mg/ml	30 mg, 24/24h (máx: 1500 mg/dia) Nível sérico: <3 mg/ml
Gentamicina	10-12 mg, 24/24h Nível sérico: < 1 mg/ml	10-12 mg, 24/24h (máx: 600 mg/dia) Nível sérico: < 1 mg/ml
Tobramicina - endovenoso - inalatório (Tobi, Bramitob)	10-12 mg, 24/24h Nível sérico: < 1 mg/ml 300 mg, 2x/dia	10-12 mg, 24/24h (máx: 600 mg/dia) Nível sérico: < 1 mg/mL 300 mg, 2x/dia
Ciprofloxacina -oral -endovenoso	20 – 40 mg, 12/12h 30 mg, 8/8h ou 12/12h	500-750 mg, 12/12h (máx: 1,5 g/dia) 200-400 mg, 8/8h ou 12/12h (máx: 1200 mg/dia)
Colimicina (Colistin) - inalatório -endovenoso	250.000 UI - 1.000.000 UI, 12/12h 60.000-75.000 unid, 8/8h	1.000.000 UI – 2.000.000 UI, 12/12h 60.000-75.000 unid, 8/8h
Oxacilina	200 mg, 6/6h	200 mg, 6/6h (Max: 12 g/dia)
Vancomicina	40 mg, 6/6h	40-60mg, 6/6h Nível sérico: 5-10 mcg/ml
Linezolida (oral ou EV)	<12 anos: 30 mg, 8/8h	>12 anos: 600 mg, 12/12h
Rifampicina	10 mg, 12/12h	300 mg, 12/12h (máx: 600 mg)
Doxiciclina	2-4 mg, 12/12h ou 24/24h	100 mg, 12/12h (máx: 200 mg/dia)
Levofloxacina (oral ou EV)	8 mg, 12/12h	500-750 mg, 24/24h
Sulfametoxazol- Trimetoprim - oral - endovenoso:	15-20 mg TMP, 12/12h 15-20 mg TMP, 6/6h	15-20 mg TMP, 12/12h 15-20 mg TMP, 6/6h (máx: 320 mg TMP)
Amoxicilina-clavulanato	40-80 mg da amoxicilina, 8/8h ou 12/12h	500 mg, 8/8h ou 875 mg, 12/12h
Cefuroxime - oral - endovenoso	30 mg, 12/12h 150 mg, 8/8h	30 mg, 12/12h (máx: 1g/dia) 150 mg, 8/8h (máx: 6 g/dia)

AGENTES MUCOLÍTICOS

A infecção bacteriana e reação inflamatória secundária ao acúmulo de muco viscoso nas vias aéreas inferiores é uma das características-

chave da fisiopatogenia da doença pulmonar da FC. A mucina e o pus derivado do DNA (ácido ribonucleico) intracelular liberado pela degranulação dos neutrófilos são os principais respon-

sáveis pela viscosidade anormal do escarro na FC.

A dornase alfa é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco por hidrólise do DNA extracelular. Vários estudos demonstram que a dornase alfa é segura, efetiva e bem tolerada pelos pacientes com doença pulmonar leve, moderada ou grave. Estudos multicêntricos em curto e longo prazo evidenciaram redução dos sintomas respiratórios e da infecção respiratória, diminuição do risco de exacerbações e melhora da função pulmonar. Indica-se uso por nebulização 1 a 2 vezes/dia, pelo menos 30 minutos antes da fisioterapia respiratória (30,31).

A nebulização de solução salina hipertônica (SSH) a 3% ou 7% aumenta o transporte ciliar e melhora as propriedades reológicas do escarro por aumentar a hidratação da superfície das vias aéreas através da sua ação osmolar. O uso associado à dornase alfa pode ter efeito sinérgico. Recomenda-se nebulizar 3 a 4 ml da SSH a 3% ou 7%, conforme tolerância do paciente, 2x/dia, preferencialmente antes das fisioterapias respiratórias. Caso o paciente apresente broncoespasmo, pode-se usar broncodilatador prévio ou associá-lo à SSH (31).

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

Apesar da resposta inflamatória na FC ser excessiva, corticoide inalatório ou oral não são recomendados para uso de rotina nos pacientes. Entretanto, se houver asma associada e/ou sibilância recorrente, pode-se considerar seu uso.

O uso prolongado de corticosteroide oral está associado a numerosos efeitos colaterais, inclusive ao aumento da colonização por *P. aeruginosa*. Entretanto, corticosteróides sistêmicos têm sido utilizados como recurso terapêutico em pacientes com exacerbações graves, especialmente na presença de hiperreatividade brônquica (1,26).

Os macrolídeos tem sido utilizados como anti-inflamatórios. O mecanismo preciso da ação anti-inflamatória dos macrolídeos permanece pouco claro, mas sabe-se que a azitromicina reduz a produção de fatores de virulência, diminui a produção do biofilme e tem efeito bactericida sobre a *P. aeruginosa* em estágio estacionário (biofilme). Além disto, os macrolídeos podem afetar a produção de citocinas de muitos tipos celulares e alterar a função dos polimorfonucleares, tornando-se efetivos tanto como antibióticos quanto como anti-inflamatórios (26,32). Os estudos atuais corroboram o uso contínuo de azitromicina para os pacientes cronicamente colonizados por *P. aeruginosa*. A dose usual é de 250 mg três vezes por semana para os me-

nores de 40 kg e 500 mg três vezes por semana para maiores de 40 kg.

INFECÇÃO POR FUNGOS

Diversos fungos são isolados nas amostras de material respiratório dos pacientes císticos. Sua presença deve ser valorizada se associada à piora clínica ou for recorrente. Entre os mais frequentes está o *Aspergillus fumigatus*, o qual é capaz de precipitar uma resposta inflamatória crônica alérgica chamada de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA), ou causar infecção invasiva após transplante pulmonar (13).

ABPA é a principal manifestação clínica do *Aspergillus* nos císticos. Suspeita clínica deve ocorrer se houver aumento da sibilância, piora do escarro, dispneia, febre, mal-estar, escarro amarronado ou com grumos escuros (moldes) e quando os pacientes não melhoram com a terapia convencional. São considerados achados maiores para o diagnóstico: presença de infiltrados novos no RX de tórax, surgimento de bronquiectasias centrais, IgE elevada (especialmente > 1000 IU/ml ou com aumento maior de 4 vezes um valor recente), IgE específica para *Aspergillus* positiva (RAST), precipitinas positivas ou IgG anti-*Aspergillus* positiva, eosinofilia, reação cutânea imediata ao *Aspergillus* e presença de broncoespasmo reversível. São critérios menores: presença de *Aspergillus* no escarro, presença de moldes brônquicos no escarro e reação cutânea tardia ao *Aspergillus*. O diagnóstico da ABPA em geral é difícil de ser estabelecido no contexto da FC, porque os critérios clínicos podem se sobrepor. O tratamento deve ser realizado com prednisolona oral 2 mg/kg/dia por 2 semanas, seguido de 1 mg/kg/dia por mais 2 semanas e após 1 mg/kg em dias alternados associado a itraconazol na dose de 5 mg/kg, 2x/dia nos menores de 12 anos e 200 mg, 2x/dia, nos maiores de 12 anos, enquanto estiver em uso de prednisolona (29). A duração do tratamento é guiada por reavaliações clínicas e diminuição dos níveis de IgE.

Doença pulmonar invasiva por *Aspergillus* é rara e pode se manifestar por surgimento de lesões cavitárias no Rx de tórax, hemoptise e dor pleurítica. Para tratamento utiliza-se anfotericina parenteral.

INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIAS

Micobactérias não tuberculosas (MNT) podem causar sintomas de exacerbações pulmonares em pacientes com FC. Os organismos isolados mais comuns são do complexo *Mycobacterium avium* (72%) e *Mycobacterium abscessus* (16%). A prevalência global das MNT nos císticos está entre 10 a 15%. A presença das MNT parece não afetar a função respiratória ou o estado nutricional. Mesmo quando isoladas

em ocasiões diferentes, a chance de que o paciente esteja realmente infectado está em torno de 50%. A decisão quanto ao tratamento deve ser individualizada. O tratamento inclui uso prolongado (12 a 18 meses) de múltiplas drogas (29).

REFERÊNCIAS

1. Dalcin PTR. Fibrose Cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(2);107-17.
2. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report to the Center Directors. Bethesda, Maryland; 2008.
3. Döring G. for the Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibrosis*. 2004;3:67-91.
4. Gibson RL. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:918-51.
5. George AM. Cystic Fibrosis infections: treatment strategies and prospects. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;300:153-64.
6. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *British Medical Bulletin*. 2009; 89:93-110.
7. Elborn JS. Treatment of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54:377-8.
8. Royal Brompton Hospital. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton & Harefield, NHS Foundation Trust. Available on: www.rbht.nhs.uk/childrencf, 5ª Edição, 2011.
9. Ratjen F, Comes C, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K. German Board of European Registry for Cystic Fibrosis (ERCF): effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:13-6.
10. Stutman HR. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002;140:299-305.
11. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;346:1383-93.
12. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SEH, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *P. aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-8.
13. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2010,23(2):299-323.
14. Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P, et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emergent problem. *J Pediatr*. 1984;104:206-10.
15. Thomassen MJ. *Pseudomonas cepacia* colonization among patients with cystic fibrosis: a new opportunist. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:791-6.
16. Barth AL, Silva FAA, Hofmann A, Vieira MI, Zavascki AP, Ferreira AG, et al. Cystic fibrosis patient with *Burkholderia pseudomallei* infection acquired in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2007;45:4077-80.
17. Lyczak JB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(2):194-222.
18. Langton-Hewer SC. Antibiotic strategies for eradicating *P. aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4); CD 004197
19. Frederiksen B. Antibiotic treatment of initial colonization with *P. aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol*. 1997;23(5):330-5.
20. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, et al. Placebo controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *P. aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol*. 1998;25(2):88-92.
21. Ratjen F for the ELITE Study Group. Treatment of early *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65:286-91.
22. Döring G. Antibiotic therapy against *P. aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000;16(4):749-67.
23. 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
24. 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. *Ped Pulmonol*. 2010;45(11):1121-34
25. Rabin HR, Butler SM, Wohl MEB, Geller DE, Colin AA, Schidlow D, et al. On behalf of the Scientific Advisory Group and Investigators of the Epidemiologic study of Cystic Fibrosis. Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Ped Pulmonol*. 2004;37(5):400-6.
26. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel Jr PJ, Willey-Courand D-B, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957-69.
27. Elphick H. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. In: *Cochrane Library*. Issue 2. Oxford: Update Software, 2005.
28. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. and the Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines.

- Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(9):802-8.
29. Smyth A. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 – Management. Thorax. 2008;63(2):180-4.
30. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. DNase International Study Group. Ped Pulmonol. 1998;26(3):155-61.
31. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 2001;139(6):813-20.
32. O'Sullivan BP. Cystic Fibrosis. Lancet. 2009; 373:1891-904.

Recebido: 16/06/2011

Aceito: 01/07/2011