

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA INFANTIL  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

FERNANDA SECCHI DE LIMA

**PROCOLOS DE ERRADICAÇÃO DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM  
FIBROSE CÍSTICA:  
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Porto Alegre

2024

FERNANDA SECCHI DE LIMA

**Protocolos de Erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* em Fibrose Cística:  
Uma Revisão Narrativa**

Trabalho apresentado como requisito  
parcial para conclusão da residência médica  
em Pneumologia Pediátrica pelo Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre

Orientadora: Dra Elenara da Fonseca Andrade Procianoy

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Lima, Fernanda Secchi de  
Protocolos de Erradicação de Pseudomonas aeruginosa  
em Fibrose Cística: Uma Revisão Narrativa / Fernanda  
Secchi de Lima. -- 2024.  
28 f.  
Orientadora: Elenara da Fonseca Andrade Procianoy.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência  
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Fibrose cística. 2. Pseudomonas aeruginosa . I.  
da Fonseca Andrade Procianoy, Elenara, orient. II.  
Título.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A fibrose cística (FC) é uma doença genética com manifestações multissistêmicas, com destaque ao acometimento pulmonar. O paciente com FC apresenta espessamento da secreção das vias aéreas, que favorece a infecção por múltiplas bactérias, com destaque para a *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), tendo sido propostos diversos esquemas de erradicação ao longo dos anos. O objetivo desta revisão narrativa é atualizar e recomendar uma rotina de tratamento para erradicação de primoinfecção ou infecção recente por *Pa* em um serviço referência em tratamento para FC.

**MÉTODOS:** Revisão não sistemática da literatura incluindo estudos clínicos randomizados de crianças e adolescentes com FC e com infecção recente ou primeira infecção por *Pseudomonas aeruginosa* publicados nos últimos 10 anos.

**RESULTADOS:** Foram identificados 35 artigos. Destes, 26 foram excluídos e nove selecionados para revisão. Foram avaliados esquemas de tratamento com tobramicina, colistimetato de sódio e aztreonam inalatórios, ciprofloxacino e azitromicina via oral

**CONCLUSÃO:** Diversos esquemas de erradicação têm sido publicados visando o uso mais seguro, efetivo e racional dos diferentes esquemas de antibióticos específicos para erradicação da *Pa*. Embora não haja evidência de superioridade entre um protocolo e outro, o início do tratamento de maneira mais precoce possível é crucial para a preservação da função pulmonar.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO
2. JUSTIFICATIVA
3. OBJETIVOS
  - 3.1. OBJETIVOS GERAIS
  - 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
4. METODOLOGIA
5. RESULTADOS
6. DISCUSSÃO
7. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva resultante da disfunção da proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (CFTR - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). A CFTR é um canal de cloro e bicarbonato expresso na porção apical de células epiteliais responsável pelo equilíbrio osmótico em diversos órgãos, incluindo trato respiratório superior e inferior, intestino, pâncreas, via biliar, glândulas sudoríparas, colo uterino e ductos deferentes. A alteração da CFTR resulta nas manifestações multissistêmicas observadas na doença, com destaque para as pulmonares, visto que ocorre desidratação do muco, comprometendo a função mucociliar e o clearance do muco através da tosse, assim como a acidificação no pH do muco, alterando a eficácia de sistemas de resposta imune e provendo um ambiente favorável para a fisiopatologia da doença.<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>

Nos anos de 1950, a FC era uma doença exclusivamente pediátrica, visto que a maioria dos pacientes não sobrevivia além da infância. Atualmente a FC ainda é uma doença com aumento da morbimortalidade de seus portadores. No entanto, a expectativa de vida teve um aumento considerável com os avanços diagnósticos e terapêuticos recentes.<sup>4, 5</sup>

Embora ocorram manifestações multissistêmicas, as infecções pulmonares recorrentes com resposta inflamatória subsequente, levando a dano tecidual na forma de bronquiectasias e perda de parênquima pulmonar, são responsáveis por grande parte da morbidade e mortalidade da FC. Dentre os microrganismos que acometem os pulmões dos pacientes com FC, a *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) é o mais importante, sendo sua infecção um marco importante na história natural da doença.<sup>3, 4</sup> A *Pa* é uma bactéria gram-negativa anaeróbia facultativa, presente no solo e na água de ambientes contaminados por fezes humanas e de animais, sendo o meio ambiente o principal reservatório da bactéria. É uma bactéria oportunista que causa doença em pacientes vulneráveis, com destaque para a FC.<sup>2, 5</sup>

As infecções por *Pa* na FC podem ocorrer já no primeiro ano de vida, sendo geralmente causadas por cepas com ampla sensibilidade aos antibióticos e de fenótipo não-mucóide. Em contraste à infecção crônica por *Pa*, a infecção inicial pode ser erradicada, atrasando potencialmente o desenvolvimento das consequências deletérias da infecção crônica. Porém, a medida que permanece nas vias aéreas, ocorre uma série de adaptações da *Pa* ao pulmão com FC, incluindo evolução para o fenótipo mucóide,

aumento da resistência antibiótica e perda de fatores de virulência aguda, contribuindo ainda mais para a patogenicidade através da persistência na via aérea, causando inflamação crônica com sintomatologia respiratória e perda progressiva de função pulmonar.<sup>1, 3, 5</sup>

Durante as primeiras décadas da infecção por *Pa* nas vias aéreas de pacientes com FC, a resistência a antibióticos não costuma ser ampla, apesar dos múltiplos usos de esquemas antimicrobianos. Esta relativa ausência de desenvolvimento inicial de resistência é um quebra-cabeça ainda não completamente desvendado, apesar de múltiplas teorias descritas, incluindo a formação de biofilme na via aérea com aumento da tolerância aos antibióticos e ao sistema imune, além do crescimento lento possivelmente associado a mudança do metabolismo bacteriano após contato com o hospedeiro.<sup>2, 4</sup>

A adaptação da *Pa* na via aérea da FC é complexa, visto que o ambiente gera intensa pressão seletiva exercida pelo sistema imune do hospedeiro, quantidades variáveis de oxigênio e nutrientes e altas concentrações de antibióticos. O desenvolvimento de mecanismos pré-existentes permite que pequenas populações de bactérias escapem do sistema imune e tolerem antibióticos, favorecendo a colonização do muco espesso do pulmão dos pacientes com FC. Com o tempo, a manutenção da pressão seletiva contribui para o acúmulo de mutações e mudanças metabólicas, culminando em populações bacterianas geneticamente adaptadas.<sup>4, 5</sup>

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Tratamento Farmacológico Pulmonar na Fibrose Cística, publicada em 2023 pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), não há evidência suficiente para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para *Pseudomonas aeruginosa*. Entretanto, esse mesmo documento reforça que já é estabelecida a associação entre a infecção por *Pa* e desfechos desfavoráveis na FC, sendo a terapia de erradicação uma prática incorporada à rotina de diversos centros de referência.<sup>6</sup>

## 2. JUSTIFICATIVA

A realização de uma análise narrativa sobre a erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística é necessária para a revisão dos esquemas terapêuticos utilizados atualmente. Há evidências bem estabelecidas sobre o papel deletério da infecção, que contribui para a morbimortalidade da doença, assim como há diversos protocolos descritos, cabendo ao prescritor a abordagem crítica para identificar a melhor opção de tratamento disponível ao seu paciente.

O estabelecimento de uma rotina de tratamento busca otimizar e padronizar a terapêutica disponível, evitando o uso irracional de antibióticos, minimizando os custos do tratamento, e beneficiando tanto o paciente quanto o sistema de saúde.

A identificação precisa dos microorganismos em laboratórios certificados, por meio de cultura e antibiograma das secreções respiratórias, assegura a antibioticoterapia mais apropriada. Além disso, faz-se necessária também a padronização acerca da definição de erradicação ou não da bactéria na sua primoinfecção.

É crucial reforçar que, embora não haja cura para a fibrose cística, os moduladores do gene da CFTR trouxeram novas perspectivas positivas para os pacientes. Nesse contexto, a preservação da função pulmonar emerge como um objetivo essencial para aumentar a qualidade de vida e a longevidade dos indivíduos afetados. Portanto, a análise narrativa proposta visa fornecer subsídios para uma abordagem terapêutica mais eficiente, alinhada com as necessidades específicas dos pacientes com fibrose cística.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. GERAIS

3.1.1 Revisar a literatura médica através de uma revisão narrativa sobre os protocolos propostos para erradicação da *Pa* na FC.

3.1.2 Recomendar uma rotina de tratamento atualizada e adaptada à realidade do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.

#### 3.2. ESPECÍFICOS

3.2.1 Comparar os diferentes protocolos de erradicação publicados.

3.2.2 Identificar os critérios para utilização de cada protocolo.

3.2.3 Sugerir protocolo de erradicação de primoinfecção e infecção recente por *Pa* para uso na Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2.4 Definir o melhor esquema posológico e duração de tratamento.

#### 4. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura, utilizando-se descritores obtidos no MeSH/Decs e as seguintes estratégias de pesquisa na base de dados Medline/Pubmed: *cystic fibrosis eradication, cystic fibrosis AND colistin, cystic fibrosis AND tobramycin*. Os seguintes limitadores foram aplicados: *free full text available, randomized controlled trial, publication date: 10 years, humans, article language: english OR portuguese*, e *age: birth-18 years*. Foram incluídos ECR de crianças e adolescentes com FC e com infecção recente ou primeira infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

## 5. RESULTADOS

Foram identificados 35 artigos. Destes, 26 foram excluídos devido a duplicidade, dados incompletos ou não preenchimento dos critérios de seleção, sendo selecionados nove artigos para revisão. A seguir, descrevemos os artigos conforme ordem de publicação do período analisado. A Tabela 1 apresenta de modo sintetizado as principais características metodológicas de cada estudo e seus respectivos resultados.

O primeiro estudo identificado foi de Treggiare *et al* nomeado como estudo EPIC <sup>7</sup>. O estudo incluiu pacientes de 1 a 12 anos de idade, com primoinfecção ou nova infecção por *Pa*, que foi definida como o primeiro isolamento de *Pa* ou aquele que apresentava positividade após pelo menos dois anos de cultura negativa, respectivamente. A comparação foi feita com 4 esquemas diferentes: 1) tobramicina 300mg inalatória, duas vezes ao dia, por 28 dias + ciprofloxacino 15-20mg/kg/dose (máx 750 mg) via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias, repetido a cada 3 meses, ao longo de 18 meses; 2) tobramicina 300mg inalatória, duas vezes ao dia, por 28 dias + placebo via oral por 14 dias, repetido a cada 3 meses, ao longo de 18 meses; 3) tobramicina 300mg inalatória, duas vezes ao dia, por 28 dias + ciprofloxacino 15-20mg/kg/dose (máx 750 mg) via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias, quando culturas trimestrais positivas e 4) tobramicina 300mg inalatória, duas vezes ao dia, por 28 dias + placebo via oral, por 14 dias, quando culturas trimestrais positivas. Os autores concluíram que esta população tem alta probabilidade de erradicação da *Pa* com tobramicina inalatória isolada, com a maioria dos pacientes permanecendo livre desta bactéria por um tempo prolongado (até 18 meses). O estudo também demonstrou que pacientes que fizeram o uso cíclico do antibiótico não apresentaram menores taxas de exacerbação pulmonar quando comparado àqueles que receberam antibioticoterapia guiada por cultura. Além disso, os pacientes que realizaram tratamento cíclico receberam, em média, 5 ciclos de 28 dias de tratamento a mais em 18 meses quando comparado ao grupo tratado por cultura.

O estudo seguinte, de Taccetti G. *et al*, comparou dois tratamentos de erradicação em pacientes maiores de um ano com primoinfecção ou reinfeção: 1. ciprofloxacino oral 30mg/kg/dia + tobramicina inalatória 300 mg de 12/12 horas, por 28 dias e 2. ciprofloxacino oral 30mg/kg/dia + colistimetato de sódio inalatório 2.000.000 UI de 12/12 horas, por 28 dias. O critério de erradicação e nova infecção foi o período de seis meses com pelo menos três culturas negativas. Os autores concluíram que não houve superioridade de um tratamento sobre o outro. Reforçam ainda que a identificação e o

tratamento precoce da infecção por *Pa* traz diversos benefícios aos pacientes, independente da cepa ser mucóide ou não, do estadiamento de acordo com a idade e dos exames de função pulmonar; porém, o tratamento precoce está associado ao aumento da presença de *Stenotrophomonas maltophilia* nas vias aéreas. Não foi identificada diferença na resposta ao tratamento entre pacientes com primoinfecção daqueles que já haviam recebido tratamento prévio.<sup>8</sup>

O estudo de Proesmans M. *et al* avaliou o tratamento de erradicação de *Pa* em paciente com primoinfecção ou infecção recente (período indetectável de pelo menos 6 meses, com 3 culturas negativas), de zero a 18 anos de idade, com os seguintes esquemas antibióticos: tobramicina inalatória 300 mg de 12/12 horas por 28 dias *versus* ciprofloxacino oral 30mg/kg/dia + colistimetato de sódio inalatório 2.000.000 UI de 12/12 horas por 3 meses. A erradicação da infecção foi alta com ambos os tratamentos, não sendo estabelecida relação de inferioridade entre os esquemas e com tempo de reinfecção semelhante entre ambos os grupos. Outros esquemas antibióticos já foram avaliados, como tobramicina inalatória por 28 dias isolada *versus* 56 dias, sendo esses esquemas superados pela terapêutica atual.<sup>9</sup>

O estudo de Mayer-Hamblett N. *et al*, nomeado como estudo OPTIMIZE, incluiu crianças e adolescentes de seis a 18 anos de idade, com primoinfecção ou nova infecção por *Pa*, que foi definida como o primeiro isolamento de *Pa* ou aquele que apresentava dois anos de cultura negativa com pelo menos uma cultura por ano. O OPTIMIZE comparou dois grupos: 1) tobramicina 300mg inalatória de 12/12 horas por 28 dias associada a azitromicina 10mg/kg/dia, três vezes por semana por 18 meses; e 2) tobramicina 300mg inalatória de 12/12 horas por 28 dias associada a placebo três vezes por semana por 18 meses, e chegou a conclusão de que a associação de azitromicina à tobramicina inalatória levou à redução significativa do risco de novas exacerbações pulmonares e a aumento sustentado no peso. Contudo, não houve impacto nas culturas de escarro e microbiologia destas crianças com *Pa* recente. Ou seja, o uso da azitromicina retarda uma nova exacerbação, porém não retarda a reinfecção das vias aéreas pela *Pa*.<sup>10</sup>

O estudo EARLY avaliou crianças de três meses a menores de sete anos com infecção recente por *Pa*, definida como primeira infecção ou nova infecção após um ano de culturas negativas, e critério de erradicação definido como duas culturas consecutivas negativas com intervalo mínimo de 21 dias, no período de um ano. O estudo comparou o tratamento de erradicação com tobramicina inalatória 300mg, de 12/12 horas, por 28 dias

*versus* placebo com a mesma posologia e duração, e demonstrou a superioridade do tratamento com tobramicina comparado ao placebo, sem a necessidade de uso de antibiótico sistêmico. A taxa de sucesso na população estudada foi de 84,6%. Neste estudo também foi reforçada a necessidade de identificação e tratamento precoces, pois o atraso no início do tratamento além de 35 dias da detecção reduziu as taxas de sucesso da erradicação.<sup>11</sup>

O estudo TORPEDO-CF RCT incluiu pacientes com idade acima de 28 dias, com primodiagnóstico de *Pa* ou reinfecção após culturas negativas por um ano. O grupo de Hower SC *et al* comparou dois grupos de tratamento: 1) ceftazidima 150 mg/kg/dia endovenoso 8/8h ou 12/12h (máx 3g/dose três vezes ao dia) + tobramicina 10 mg/kg/dia endovenoso 1x/dia (máx 660mg/dia, podendo ser 2 ou 3x/dia) por 14 dias; 2) ciprofloxacino 15-20 mg/kg 12/12h (máx 750 mg 2x/dia) por 3 meses. Em ambos os grupos foi utilizado colistimetato de sódio inalatório 12/12h na dose 1.000.000UI em < de 2 anos e 2.000.000 UI em > de 2 anos por 3 meses. O estudo demonstrou que o esquema antibiótico endovenoso não foi superior na erradicação da *Pa* aos 3 meses de tratamento e manutenção livre de infecção por até 15 meses após o tratamento. O estudo reforçou que a terapia de erradicação de *Pa* deve ser iniciada tão logo for detectado a presença desta no escarro, não ultrapassando mais que 21 dias desde a identificação.<sup>12</sup>

Cogen J.D. *et al* avaliou a população seguida durante o estudo EPIC CT, já citado anteriormente, que incluiu pacientes de 1 a 12 anos de idade, com primoinfecção ou nova infecção por *Pa*, definida como o primeiro isolamento de *Pa* ou aquele que apresentava pelo menos dois anos de cultura negativa, respectivamente. O objetivo foi avaliar a associação da intensidade do tratamento antipseudomonas com subsequente risco de emergência de bactérias multirresistentes. Foi constatado que não houve aumento do risco de aquisição de microorganismos droga-resistentes associado ao aumento da exposição aos antibióticos inalatórios. Porém, houve um aumento do risco de *Pa*-MDR (*Pseudomonas aeruginosa* multidroga resistente) e MRSA (*Staphylococcus aureus* meticilina resistente) com o uso de antibioticoterapia endovenosa. Foi constatado também aumento do risco de aquisição de *Achromobacter xylosoxidans* a cada semana adicional de antibiótico oral. Reforçando este resultado, o estudo EPIC CT evidenciou a ausência de benefício significativo na associação de ciprofloxacino oral à tobramicina inalatória comparado à tobramicina isolada. Este resultado fornece justificativa adicional contra a associação de antibiótico oral aos antibióticos inalados como tratamento de primeira linha para *Pa*.<sup>13</sup>

O estudo ALPINE avaliou a eficácia e segurança do tratamento de erradicação da *Pa* com aztreonam em crianças de três meses a 18 anos de idade, com a primeira cultura positiva ou histórico negativo de dois anos com duas ou mais culturas por ano. A terapêutica utilizada foi aztreonam 75 mg inalatório, três vezes por dia, por 28 dias e demonstrou a efetividade do tratamento para erradicação de *Pa* recente. Não havia grupo controle. Este foi o primeiro estudo a incluir esta medicação na faixa etária menor que seis anos. Também demonstrou que aqueles pacientes que se mantiveram com culturas negativas também mantiveram os valores médios basais de VEF1 previsto, enquanto aqueles que tiveram a *Pa* recidivada nas culturas subsequentes apresentaram a queda do VEF1. Essa observação do impacto do tratamento reforça a necessidade de uma terapia certa e agressiva na infecção aguda.<sup>14</sup>

Por fim, o estudo ALPINE 2 comparou, no mesmo perfil de população avaliada pelo ALPINE, os esquemas de tratamento de erradicação com aztreonam 75 mg nebulizado três vezes por dia por 28 dias *versus* 14 dias, e não evidenciou não inferioridade do tratamento de 14 dias. Portanto, o tratamento de curta duração não deve ser utilizado para fim de erradicação de *Pa* na faixa etária pediátrica. Além disso, os resultados desse estudo foram relevantes para reforçar ainda mais a segurança e tolerabilidade deste tratamento em crianças e adolescentes, inclusive em menores de seis anos.<sup>15</sup>

## 6. DISCUSSÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma das bactérias mais comuns na doença pulmonar da FC e o tratamento de erradicação da infecção inicial é considerado um tratamento padrão no manejo da doença pulmonar, havendo evidências de que o tratamento precoce pode impedir a colonização crônica e preservar a função pulmonar. Estudo de Casaredo I.G. foi o primeiro a demonstrar os efeitos da erradicação da *Pa* na função pulmonar de crianças e adolescentes ao longo dos anos.<sup>17</sup> Através de uma avaliação retrospectiva, o estudo demonstrou que há menor deterioração do VEF1 naqueles pacientes que obtiveram sucesso na erradicação da *Pa* comparado àqueles que evoluíram para infecção crônica.<sup>8, 14, 17</sup> Essa conclusão reforça a importância do tratamento de erradicação não só para obtenção de resultados microbiológicos como também para resultados clínicos funcionais.

Vários estudos avaliando protocolos diferentes de erradicação têm sido publicados visando o uso mais seguro, efetivo e racional dos diferentes esquemas de antibióticos específicos para este fim. Embora não haja evidência de superioridade entre um protocolo e outro, sabe-se que é crucial iniciar o tratamento o mais precoce possível. Segundo os estudos EARLY e TORPEDO RCT, é recomendado que a erradicação seja iniciada em até 21 dias após a identificação da *Pa* na cultura de vigilância.<sup>11, 12</sup>

Esta revisão incluiu ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos e observou-se o uso de diferentes estratégias de tratamento, que incluíram aspectos relacionados à idade do paciente, a diferenças com relação a definição de infecção inicial ou nova infecção, a comparação entre antibiótico inalatório isolado ou associado a antibiótico via oral ou endovenoso, antibióticos inalatórios diferentes e tempos de tratamento diferentes.

Embora no passado houvesse preocupação em relação ao uso de quinolonas em crianças pequenas, estudos que utilizaram ciprofloxacina incluíram crianças tão jovens quanto 0 meses ou maiores de 28 dias. Ou seja, o tratamento de erradicação pode ser realizado desde o nascimento.

Os estudos adotaram diversos critérios de erradicação, variando de um a dois anos com culturas de controle negativas, sem periodicidade definida; a seis meses com três culturas negativas.<sup>7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 18</sup> Dois estudos não trouxeram valores de referência para tempo de erradicação.<sup>13, 16</sup> A coleta de secreção respiratória foi realizada pela maioria dos estudos a partir de amostras de esfregaço de orofaringe e escarro e apenas dois estudos obtiveram amostras coletadas também por lavado broncoalveolar (LBA).<sup>9, 10</sup>

A frequência com que a amostra de secreção respiratória foi coletada também variou de 21 dias até trimestral, com mínimo de duas amostras em um intervalo de um ano. Estes critérios são importantes para decisão terapêutica quanto a possibilidade e efetividade em repetir o tratamento de erradicação.

Todos os estudos analisaram o uso de antibióticos inalatórios: 5 estudos incluíram tobramicina inalatória, sendo 2 destes comparando a tobramicina inalatória com colistimetato inalatório e ciprofloxacina via oral. Ou seja, o antibiótico inalatório mais analisado foi a tobramicina inalatória. Todos os estudos utilizaram a dose padrão de 300mg por nebulização e 28 dias de duração.

Somente um estudo utilizou a terapia endovenosa, comparando o grupo ceftazidima e tobramicina endovenosa e colistimetato inalatório com o grupo ciprofloxacino oral e colistimetato inalatório. Este mesmo estudo utilizou doses diferentes de colistimetato inalatório, baseado na idade do paciente. Os demais estudos que analisaram a terapia inalatória com colistimetato usaram a dose fixa de 2.000.000 UI por nebulização. A duração da terapia variou de 28 dias a 3 meses.

Dois estudos analisaram o uso do aztreonam inalatório: o primeiro avaliou a efetividade do tratamento e o segundo a melhor duração do tratamento. O aztreonam comprovou ser uma opção terapêutica para crianças a partir de três meses de idade. Este antibiótico apresenta as facilidades da medicação inalada e adequado perfil de segurança, sendo a posologia três vezes ao dia efetiva para tratamento por 28 dias, visto que o tratamento por 14 dias mostrou menor efetividade. Apesar destes resultados, o aztreonam ainda não está disponível aos pacientes com FC pelo SUS.

Nesta revisão não foi avaliado o tipo de nebulizador utilizado em cada estudo, bem como a sua disponibilidade e facilidade de acesso aos pacientes brasileiros. Para a nebulização dos antibióticos sugerimos o uso de nebulizadores a jato de ar ou de malha vibratória.

Somente um estudo analisou a associação de azitromicina e não mostrou benefícios no tratamento de erradicação aguda da *Pa*. Porém, o seu uso pode ser avaliado a longo prazo em exacerbações pulmonares recorrentes.

O estudo de Taccetti G. *et al* identificou que o tratamento precoce para erradicação de *Pa* pode estar associado ao aumento de outras bactérias nas vias aéreas, com destaque a *Stenotrophomonas maltophilia*.<sup>8</sup> E Cogen J.D. *et al* constatou também um aumento do risco de aquisição de *Achromobacter xylosoxidans* a cada semana adicional de antibiótico oral.<sup>13</sup> A hipótese para este achado é que as alterações causadas pela *Pa* no muco, como

mudanças bioquímicas, e as consequências posteriormente ao uso de antibiótico prolongado podem favorecer a proliferação de outros microrganismos. Sendo assim, considerando o aumento do risco de seletividade bacteriana e risco de proliferação de outros microrganismos, é favorável seguir a opção terapêutica com menor exposição em tempo, dose e quantidade de antibiótico.

## 7. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO

Baseado nos dados apresentados, não há evidência que demonstre superioridade de um tratamento sobre o outro, porém, independente da droga utilizada, é verdadeira a afirmativa que quanto mais precoce o tratamento for iniciado, maior a redução da morbidade, maior preservação de função pulmonar e, conseqüentemente, qualidade e expectativa de vida. É de extrema importância a identificação precoce e erradicação adequada da *Pa*, uma vez que a presença dessa bactéria na via aérea está dentre os fatores de risco modificáveis para a perda de função pulmonar na infância.<sup>14, 15, 16</sup>

Além do tratamento direcionado à erradicação da *Pa* em sua primoinfecção, é importante considerar que a eliminação desta bactéria da via aérea pode reduzir a frequência das exacerbações pulmonares subseqüentes. Não existe evidência de que o uso de terapia profilática cíclica com tobramicina inalatória e ciprofloxacino oral evite a infecção aguda por *Pa*. A coleta frequente de cultura e tratamento antibacteriano intensivo precoce é, atualmente, a melhor opção.<sup>7, 18</sup>

O tratamento para erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* na infecção primária tem evoluído constantemente ao longo dos anos, e diversos esquemas antibióticos já foram propostos e vem se reformulando. É fundamental a atualização constante sobre o tema, com a revisão de protocolos e medicações disponíveis, a fim de garantir ao paciente com FC a melhor terapêutica disponível.

A medicação inalatória é reconhecidamente eficaz, e a comparação do tratamento endovenoso e oral, ambos associados à medicação nebulizada, evidenciou a não superioridade do tratamento endovenoso hospitalar, tanto do ponto de vista clínico quanto econômico. Sendo assim, deve-se dar prioridade ao tratamento nebulizado domiciliar sempre que for possível, considerando as condições clínicas do paciente e acesso à medicação adequada.

Desta forma, considerando que as seguintes medicações estão disponíveis para uso no Brasil, e conforme estipulado no Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fibrose Cística vigente, sugerimos o seguinte esquema de tratamento de erradicação no paciente com FC assintomático:

### 1) Quando?

- Primeira infecção **ou**
- Reinfecção após mais de 12 meses com pelo menos 3 culturas coletadas com intervalo aproximado de 3 meses.

### 2) Como?

1ª opção: tobramicina inalatória 300 mg de 12/12 horas por 28 dias.

2ª opção: colistimetato de sódio 1.000.000UI em < 2 anos e 2.000.000UI em > 2 anos, inalatório, de 12/12 horas por 30 dias + ciprofloxacino 15-20mg/kg de 12/12h (máx 750mg 2x/dia) por 30 dias.

Caso seja reinfecção, utilizar colistimetato de sódio 1.000.000UI em < 2 anos e 2.000.000UI em > 2 anos inalatório de 12/12 horas por 3 meses.

### 3) Seguimento:

- Realizar coleta de secreção de vias aéreas de controle em até 30 dias do término do tratamento de erradicação, preferencialmente nos primeiros 7 dias.
- Se positivo: discutir opções de tratamento.
- Se negativo: seguir tratamento padrão da FC. O uso da tobramicina inalatória cíclica não demonstrou superioridade na taxa de exacerbação e reinfecção.

Caso paciente não receba ou não tolere medicação inalatória e/ou oral, ou necessite de internação por outros motivos além da primoinfecção por *Pa*:

4) Ceftazidima 200mg/kg/dia endovenoso 6/6h ou 8/8h (máx 9g/dia) + tobramicina 10mg/kg/dia endovenoso 1x/dia por 14 dias.

Caso seja reinfecção, associar colistimetato de sódio 1.000.000UI em < 2 anos e 2.000.000UI em > 2 anos inalatório de 12/12 horas por 3 meses.

### 5) Seguimento:

- Realizar coleta de secreção de controle durante a internação, e após em até 30 dias do término do tratamento de erradicação, preferencialmente nos primeiros 7 dias.
- Se positivo: discutir opções de tratamento.
- Se negativo: seguir tratamento padrão da FC. O uso da tobramicina inalatória cíclica não demonstrou superioridade na taxa de exacerbação e reinfecção.

Recomenda-se o uso de nebulizadores a jato de ar ou de malha vibratória. Atentar para o agendamento adequado do paciente no ambulatório caso mantenha *Pa* na via aérea.

Além do início precoce de esquema de antibioticoterapia para erradicação da *Pa*, é sugerido que os pacientes que não tiverem sucesso na erradicação e sigam cronicamente com a bactéria na via aérea sejam acompanhados em dias específicos de *Pseudomonas aeruginosa*.

Por meio desta breve revisão foi possível observar que existem diversos esquemas de erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* disponíveis e com evidência de efetividade nas diversas modalidades. Reforça-se também, que não há evidências de superioridade de determinado tratamento em relação ao outro. Sendo assim, é necessário avaliar a disponibilidade e efetividade para cada caso e momento da doença.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) LANGTON HEWER, S. C.; SMYTH, A. R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, , 10 Nov. 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4
- 2) PANG, Z. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology advances*, v. 37, n. 1, p. 177–192, 2019. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013
- 3) SALA, M. A.; JAIN, M. *Pseudomonas aeruginosa* and Children With Cystic Fibrosis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 73, n. 9, p. e2529–e2530, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciaa765
- 4) ROSSI, E. et al. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis. *Nature reviews. Microbiology*, v. 19, n. 5, p. 331–342, 2021. DOI: 10.1038/s41579-020-00477-5
- 5) MALHOTRA, S.; HAYES, D., Jr; WOZNIAK, D. J. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. *Clinical microbiology reviews*, v. 32, n. 3, 2019. DOI: 10.1128/CMR.00138-18
- 6) ABENSUR ATHANAZIO, R. et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of the pulmonary symptoms of cystic fibrosis. Official document of the Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, Brazilian Thoracic Association). *Jornal brasileiro de pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, p. e20230040, 2023. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230040
- 7) TREGGIARI, M. M. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, v. 165, n. 9, p. 847–856, 2011. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136
- 8) TACCETTI, G. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*, v. 67, n. 10, p. 853–859, 2012. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832
- 9) PROESMANS, M. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Journal of cystic*

fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, v. 12, n. 1, p. 29–34, 2013. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001

10) MAYER-HAMBLETT, N. et al. Azithromycin for early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. The OPTIMIZE randomized trial. American journal of respiratory and critical care medicine, v. 198, n. 9, p. 1177–1187, 2018. DOI: 10.1164/rccm.201802-0215OC

11) RATJEN, F. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, v. 18, n. 1, p. 78–85, 2019. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002

12) LANGTON HEWER, S. C. et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: the TORPEDO-CF RCT. Health technology assessment (Winchester, England), v. 25, n. 65, p. 1–128, 2021. DOI: 10.3310/hta25650

13) COGEN, J. D. et al. Association of intensity of antipseudomonal antibiotic therapy with risk of treatment-emergent organisms in children with cystic fibrosis and newly acquired *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 73, n. 6, p. 987–993, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab208

14) TIDDENS, H. A. W. M. et al. Open label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, v. 14, n. 1, p. 111–119, 2015. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.06.003

15) GILCHRIST, F. J. et al. ALPINE2: Efficacy and safety of 14-day vs 28-day inhaled aztreonam for Pa eradication in children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 2023. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.008

16) SANDERS, D. B. et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age 6-7 years in young children with cystic fibrosis. Annals of the American Thoracic Society, p. 150819115840007, 2015. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-198OC

17) CASAREDI, I. G. et al. Impact of antibiotic eradication therapy of *Pseudomonas aeruginosa* on long term lung function in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, v. 22, n. 1, p. 98–102, 2023. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.08.007

18) TRAMPER-STRANDERS, G. A. et al. Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Thorax*, v. 65, n. 10, p. 915–920, 2010. DOI: 10.1136/thx.2009.126128

**Tabela 1:** Resumo das principais características e achados dos estudos clínicos randomizados avaliados.

Ref	Ano	Estudo / Autor principal	Objetivo	Local	Método	Idade	Identificação PA	Critério de erradicação	Resultado
7	2011	Comparative Efficacy and Safety of 4 Randomized Regimens to Treat Early Pseudomonas aeruginosa Infection in Children With Cystic Fibrosis EPIC. TREGGIARI, M. M. et al.	Comparar os efeitos clínicos, microbiológicos e segurança de quatro estratégias de tratamento para erradicação de <i>Pa</i> recém diagnosticada em crianças com FC.	EUA	Esquemas 1) Tobramicina IN + ciprofloxacino VO a cada 3 meses. 2) Tobramicina IN + placebo VO a cada 3 meses. 3) Tobramicina IN + ciprofloxacino VO quando culturas trimestrais positivas. 4) Tobramicina IN + placebo VO quando culturas trimestrais positivas. Dose: Tobramicina 300mg 2x/dia 28 dias Ciprofloxacino 15-20mg/kg/dose (máx 750mg) 2x/dia ou placebo por 14 dias.	1-12 anos	Esfregaço de orofaringe ou escarro	Dois anos com culturas negativas	Tobramicina inalada isolada é suficiente para erradicação de <i>Pa</i> precoce. Não há benefício de nebulização contínua.
8	2012	Early antibiotic	Avaliar resposta ao	Multicêntri	Ciprofloxacino 30mg/kg/dia	> 1	Esfregaço	Seis meses com 3	Ciprofloxacino +

		treatment for PA eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. TACCETTI, G. et al	tratamento de erradicação ciprofloxacino + tobramicina vs ciprofloxacino + colistim	co - Itália	VO + Tobramicina 300mg 12/12h IN vs Ciprofloxacino 30mg/kg/dia VO + Colistim 2.000.000UI 12/12h IN, ambos por 28 dias.	ano	de orofaringe ou escarro	culturas negativas	tobramicina e ciprofloxacino + colistin tem mesma eficácia, com ganho de VEF1 semelhante. Tratamento de erradicação precoce está associado ao aumento de <i>S. maltophilia</i> .
9	2013	Comparison of two treatment regimens for eradications of PA infection in children with CF. PROESMANS, M. et al.	Comparar dois tratamentos de erradicação de Pa.	Bélgica	Tobramicina 300mg IN 2x/dia por 28 dias ou Colistimetato de sódio 2.000.000UI IN 2x/dia + ciprofloxacino 30mg/kg/dia VO por 3 meses	0-18 anos	Esfregaço de orofaringe , escarro ou LBA	Seis meses com 3 culturas negativas	Eficácia semelhante e mesma evolução clínica em 2 anos de seguimento.
10	2018	Azithromycin for early pseudomonas infection in CF the OPTIMIZE randomized trial. MAYER-HAMBLETT, N. et al.	Associar azitromicina com Tobramicina inalatória para otimizar erradicação e retardar nova infecção; reduzir exacerbações.	EUA	1) Tobramicina 300mg IN 2x/dia por 28 dias + azitromicina 10mg/kg VO (máx 500mg) por 18 meses 2) Tobramicina 300mg IN 2x/dia por 28 dias + placebo VO 3x/sem por 18 meses.	6 meses - 18 anos	Esfregaço de orofaringe , escarro ou LBA	Dois anos com culturas negativas (1 ou + cultura por ano)	A associação da azitromicina levou a redução do risco de novas exacerbações, porém não houve impacto nas culturas

									de escarro e microbiologia.
11	2019	Eradication of early <i>Pa</i> infection in children under 7 year of age with CF: the early study. RATJEN, F. et al	Erradicação de <i>Pa</i> com Tobramicina IN isolada, sem antibiótico sistêmico.	Multicêntrico	Tobramicina inalatória 300mg 2x/dia por 28 dias x placebo	3 meses a < 7 anos	Esfregaço de orofaringe ou escarro	Duas culturas consecutivas negativas com intervalo mínimo de 21 dias, em um ano.	Tobramicina tem maior eficácia que placebo. Iniciar idealmente até 35 dias após identificação.
12	2021	Intravenous or oral antibiotic treatment in adult and children with cystic fibrosis and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection the TORPEDO-CF RCT. LANGTON HEWER, S. C. et al.	Comparar efetividade clínica, custo e efetividade e segurança do tratamento VO + IN e EV + IN.	Inglaterra	14 dias ceftazidima 150mg/kg/dia 8/8h ou 12/12h (máx 3g/dose 3x/dia) + tobramicina 10mg/kg/dia 1x/dia (máx 660mg/dia podendo ser 2-3x/dia) por 14 dias X Ciprofloxacino 15-20mg/kg VO 2x/dia (máx 750mg 2x/dia) por 3 meses. Colistimetato de sódio IN 12/12h 1.000.000UI < 2 anos e 2.000.000UI > 2 anos por 3 meses em ambos os grupos.	> 28 dias	Esfregaço de orofaringe ou escarro	Culturas negativas por 1 ano	O tratamento EV não foi superior ao tratamento VO. Iniciar idealmente até 21 dias após identificação.

13	2021	Association of Intensity of Antipseudomonal Antibiotic Therapy With Risk of Treatment-Emergent Organisms in Children With Cystic Fibrosis and Newly Acquired Pseudomonas Aeruginosa. COGEN, J. D. et al	Avaliar a associação da intensidade do uso de antipseudomonas com subsequente risco de aquisição de bactérias multirresistentes.	EUA	Avaliação secundária EPIC. Avaliação do tempo de exposição à antibioticoterapia oral ou inalada com o surgimento de bactérias multirresistentes ( <i>Pa</i> multidroga-resistente e MRSA)	1 - 12 anos	Esfregaço de orofaringe ou escarro	-	Não houve aumento do risco de bactérias droga-resistentes associado aos antibióticos inalatórios. Porém, houve aumento do risco de <i>Pa</i> -MDR e MRSA com o uso de antibiótico EV. E aumento do risco de <i>Achromobacter xylosoxidans</i> a cada semana adicional de antibiótico oral.
14	2014	Open label study of inhaled aztreonam for eradication in children with cystic fibrosis The ALPINE study. TIDDENS, H. A. W. M. et al	Avaliar a segurança e eficácia do tratamento de 28 dias com aztreonam IN para erradicação de <i>Pa</i> recente em crianças e adolescentes.	Multicêntrico	Nebulização de aztreonam 75mg três vezes por dia por 28 dias. Sem grupo controle	3 meses a < 18 anos	Esfregaço de orofaringe ou escarro	Primeira cultura positiva para <i>Pa</i> ou histórico negativo de dois anos com 2 ou mais culturas por ano.	Terapia de erradicação com aztreonam IN por 28 dias é efetiva em crianças e adolescentes. Erradicação precoce preserva a função pulmonar.

15	2023	ALPINE 2: Efficacy and safety of 14-day vs 28-day inhaled aztreonam for <i>Pa</i> eradication in children with CF. GILCHRIST, F. J. et al	A proporção de pacientes com cultura negativa ao longo das 24 semanas de seguimento.	Multicêntrico	Tratamento de erradicação com aztreonam 75mg IN três vezes por dia por 28 dias <i>versus</i> 14 dias.	3 meses a < 18 anos	Esfregaço de orofaringe ou escarro	Primeira cultura positiva para <i>Pa</i> ou histórico negativo de dois anos com 2 ou mais culturas por ano	O tratamento de curta duração não deve ser utilizado para fim de erradicação de <i>Pa</i> na faixa etária pediátrica. Confirma a segurança e tolerabilidade deste tratamento em crianças e adolescentes, inclusive em menores de seis anos.
----	------	--	--	---------------	---	---------------------	------------------------------------	--	---

Legenda: IN: inalatório; VO: via oral; EV: endovenoso