



**BRENDA MAKSLAYNE PEREIRA DA
SILVA**

JOSILENE SILVA RODRIGUES

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE DA
INFECÇÃO POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA**

Ji-Paraná/RO
2020

**BRENDA MAKSLAYNE PEREIRA DA
SILVA**

JOSILENE SILVA RODRIGUES

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE DA
INFECÇÃO POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA**

Artigo apresentado no Curso de
Biomedicina do Centro Universitário
São Lucas - UniSL/JP, como requisito
de aprovação para obtenção do Título
de Bacharel.

Orientador: Esp. Valéria Ferreira

Ji-Paraná/RO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

S586i Silva, Brenda Makslayne Pereira da.

Importância do diagnóstico e tratamento precoce da infecção
por *Pseudomonas Aeruginosa* em pacientes com fibrose cística /
Brenda Makslayne Pereira da Silva, Josilene Silva Rodrigues. --
Ji-Paraná, RO, 2020.
18, p.

Orientador(a): Valéria Ferreira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)
- Centro Universitário São Lucas

1. Mucoviscidose. 2. Condutância Transmembranar (CFTR).
3. Saúde preventiva. I. Rodrigues, Josilene Silva. II. Ferreira,
Valéria. III. Título.

CDU 616-006.327

**BRENDA MAKSLAYNE PEREIRA DA
SILVA**

JOSILENE SILVA RODRIGUES

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE DA
INFECÇÃO POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA**

Artigo apresentado no Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas - UniSL/JP, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel.

Orientador: Prof.Esp.Valéria Ferreira

Ji-Paraná, ____/____/____.

Avaliação/Nota:

BANCA EXAMINADORA

Resultado: _____

Esp. Thander Jacson Nunes Calente

Universidade Cândido Mendes

Esp. Wesley Pimenta Cândido

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná

Esp. Valéria Ferreira

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE DA INFECÇÃO POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA¹

Brenda Makslayne Pereira da Silva²

Josilene Silva Rodrigues³

Valéria Ferreira⁴

RESUMO

A fibrose cística é uma doença genética chamada também de mucoviscidose, que é caracterizada por mutações no gene Regulador de Condutância Transmembranar (CFTR), o qual age gerando o controle negativo do movimento de água, íons de cloreto e sódio dos tecidos que revestem os alvéolos nos pulmões, intestinos, pâncreas e vesícula biliar, portanto os pulmões são os mais afetados. O objetivo desta revisão foi compreender a Fibrose Cística e suas complicações por *Pseudomonas aeruginosa*, além de enfatizar a importância do diagnóstico e tratamento precoce. Desta forma, o estudo consiste descrever as consequências acarretadas pela doença genética, tratamento convencional e diagnóstico, além de esclarecer como ocorre a instalação do patógeno e relatar as consequências da doença. Notou-se a necessidade de uma atenção maior no prognóstico da infecção pelo patógeno *P. aeruginosa* permitindo um tratamento precoce do paciente com resultados significantes, aumentando a sobrevida do paciente.

Palavras-chave: Fibrose Cística; *Pseudomonas Aeruginosa*; biofilme.

1 Artigo apresentado no curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas de Ji- Paraná, Rondônia, Brasil, 2020, como pré-requisito para conclusão do curso, sob orientação da Professora Valéria Ferreira.

2Brenda Makslayne Pereira da Silva, discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji- Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2020. Email: brenda.amax@hotmail.com

3Josilene Silva Rodrigues, discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji- Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2020. Email: josilenesilvar19@gmail.com

4Valéria Ferreira, docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji- Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2020. Email: valeria.ferreira@saolucas.edu.br

ABSTRACT

The cystic fibrosis is a genetic disease also referred as mucoviscidosis, characterized by mutations in the Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene, which acts by generating negative control in the movement of water, chloride and sodium ions of the tissues that cover the alveoli on the lungs, intestines, pancreas and gallbladder, the lungs being the most affected. This review aims to comprehend Cystic Fibrosis and its complications by *Pseudomonas aeruginosa*, as well as emphasizing the importance of the diagnosis and early treatment. Thus, in the said work is sought to describe the relevance of the early diagnosis of this infection and its respective aggravating factors, in addition of enlightening how the pathogen occurs and reporting the consequences of the disease. It was noticed a great need of better attention to the prognosis of the infection by the pathogen *P. aeruginosa*, allowing early treatment of the patient with significant results, increasing the patient's survivorship.

Keywords: Cystic fibrosis; *Pseudomonas Aeruginosa*; biofilm.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene Regulador de Condutância Transmembranar (CFTR) (FERREIRA; CHAVES; COSTA, 2019). Essa mutação ocorre mais especificamente no cromossomo 7 que é o responsável por codificar a proteína CFTR que atua transportando íons cloreto conduzidos negativamente entre as células do corpo, produzindo grande quantidade de muco nos órgãos subjacentes, bloqueando a passagem de fluidos no trato respiratório, trato gastrointestinal, fígado, pâncreas e o trato reprodutor masculino. O diagnóstico inicial se dá pela triagem neonatal, auxiliando em um diagnóstico precoce (BLANCHARD; WATERS, 2019; BHAGIRATH; LI; SOMAYAJULA et.al., 2016).

A desidratação no líquido das vias aéreas (ASL) ocorre na doença pulmonar em portadores de FC por causa do mau funcionamento de depuração mucociliar (MCC), que promove o surgimento de infecção nas vias aéreas inferiores ocasionadas por patógenos oportunistas, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* que é a principal causa de morte entre pacientes fibrocísticos (MAUCH; JENSEN; MOSER, 2018).

À incidência da fibrose cística varia de acordo com o grupo étnico, podendo afetar pessoas de qualquer etnia, porém a maior incidência é em pessoas de origem caucasiana, independente do sexo. Em 2017, o número de pessoas portadoras de FC no Brasil estava em torno dos 5.000, com incidência de 1:10.000 nascidos vivos e 70.000 pessoas em todo o mundo. Entre os principais sinais e sintomas estão: tosse produtiva, infecções pulmonares recorrentes, dificuldade para respirar, problemas digestivos, esteatorréia, desnutrição, fadiga e suor salgado. O tratamento da FC visa aumentar a sobrevida dos pacientes, mas ainda não existe uma cura (Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, 2017).

De acordo com a Figura 1, em decorrência das mutações no gene da *CFTR* ocorre o transporte desordenado de cloreto no interior dos tecidos epiteliais, resultando em hidratação e pH modificado do fluido da superfície das vias aéreas e muco mais viscoso, o que aumenta a probabilidade no surgimento de infecção e inflamação nos pulmões, e agravamento nas vias aéreas (STRUG; STEPHENSON; PANJWANI et.al., 2018).

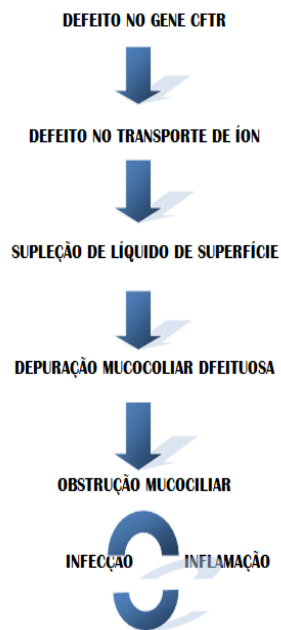


Figura 1 Processo causado pelas mutações no gene CFTR que resulta na redução da capacidade funcional do pulmão.
Fonte: (STRUG; STEPHENSON; PANJWANI et.al., 2018), adaptado pelo autor.

O objetivo desta revisão foi compreender a Fibrose Cística e as infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, além de ressaltar a importância do diagnóstico precoce e tratamento para a sobrevivência do paciente fibrocístico, dando ênfase no tratamento da infecção por *P. aeruginosa*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica de caráter exploratório baseada em publicações específicas encontradas nas principais bases de dados eletrônicas que referencia ao tema proposto visando uma compreensão maior. A busca referencial foi realizada nas fontes de dados online do PubMed (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia), ScienceDirect (Scientific Electronic Library Online), Google acadêmico e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). Foram utilizadas as palavras-chaves obtidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Fibrose Cística, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilme e seus equivalentes em inglês. Foram utilizados livros, tese, dissertação e artigos científicos.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos em português e inglês com acesso livre na íntegra, publicados entre os anos de 2015 a 2020 referentes à microbiologia da Fibrose Cística. Como critério de exclusão, foram descartados 38 artigos que não apresentaram aquiescência com o objetivo do trabalho, e que não se encontravam em fontes confiáveis. Na etapa da seleção foi realizada a leitura de títulos e posteriormente dos resumos, e os selecionados foram lidos na totalidade e incluídos na revisão. No total foram localizados 127 artigos, dos quais 44 foram utilizados.

3.0 DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

3.1 Fibrose cística

Normalmente portadores da FC nascem com sua funcionalidade pulmonar estrutural normal, mas decorrente aos anos os pacientes podem apresentar problemas respiratórios graves com a permanência de processos infecciosos frequentes e crônicos que originam na formação de bronquiectasias levando à principal causa de óbito nesses indivíduos a insuficiência respiratória. A FC é caracterizada multissistêmica, mal funcionamento das glândulas exócrinas acarretando singularmente os pulmões e o pâncreas pelo aumento da viscosidade do muco no processo obstrutivo, sendo o principal mecanismo de defesa inato das vias aéreas a supressão mucociliar (MCC). No entanto no pâncreas, a secreção gera o bloqueio dos ductos, resultando à fibrose pancreática e consequentemente à perda de enzimas digestivas, acarretando em uma desnutrição (DEUS; SILVA; FREITAS et.al., 2019; LUND-PALAU; TURNBULL; BUSH et.al., 2016).

Pacientes com FC ao longo da vida apresentam infecções de acordo com sua faixa etária sendo possível identificar qual organismo está presente no seu trato respiratório. Em crianças de 11 a 17 anos a bactéria *Staphylococcus aureus* é mais encontrada, já em adultos e crianças de até 18 anos é possível observar *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, e algumas espécies do complexo *Burkholderia cepacia* (Bcc) (BLANCHARD; WATERS, 2019).

O microrganismo mais comumente identificado em pacientes portadores de FC é classificado como um dos principais patógenos oportunistas que acarretam na inflamação das vias aéreas é o *Pseudomonas aeruginosa*, tornando a infecção crônica com uma prevalência que varia de 50 a 80% entre os pacientes. A infecção crônica causada por essa bactéria categorizada como um indicador de risco de comedimento, nível de gravidade e avanço do agravamento pulmonar na FC tendo como consequência a decadência da função pulmonar, o tempo de sobrevida e a constante necessidade de hospitalizações (BOUTIN; WEITNAUER; HASSEI et.al., 2018).

3.2 Consequências

As comorbidades relacionadas à FC reduzem a qualidade de vida dos pacientes. O curso natural da doença é caracterizado por declínio progressivo da função pulmonar com agravamento dos sintomas respiratórios, causando um impacto maior na qualidade de vida dos pacientes de forma negativa. Quando as exacerbações bacterianas são graves faz necessário a utilização de antibióticos intravenosos para o tratamento, entretanto, cerca de um quarto dos pacientes tratados com estes antibióticos não recuperam a função pulmonar anterior. Os sintomas característicos de uma exacerbação pulmonar são: aumento de tosse ou produção de expectoração, febre, perda de peso, diminuição da tolerância ao exercício e novos achados clínicos, como taquipnéia, novos estertores na ausculta, diminuição da função pulmonar, da saturação ou novos achados radiográficos. A depuração mucociliar normalmente apresenta comprometimento e possibilita a impetração inicial do patógeno *Pseudomonas aeruginosa* caso não erradicada é resultante da infecção persistente nas vias aéreas da FC (LUBOVICH; ZARAGOZA; RODRÍGUEZ et.al., 2019; WATERS; GRIMWOOD, 2018).

O estado nutricional de pacientes com FC está diretamente relacionado à função pulmonar, sendo considerado um agente determinante na evolução das complicações na FC. A desnutrição é resultado do aumento do consumo de energia, da baixa ingestão de alimentos e da má absorção causada pela insuficiência pancreática. As disfunções pancreáticas são decorrentes da secreção espessa presente no organismo do paciente fibrocístico, a secreção obstrui os ductos pancreáticos impedindo que as enzimas digestivas cheguem ao intestino, resultando na má absorção e má digestão alterando o balanço energético e nutricional (HAUSCHILD; ROSA; VENTURA et.al., 2018).

O paciente desenvolve intolerância a glicose e diabetes mellitus (DM) quando a porção endócrina do pâncreas é comprometida (DEUS et.al 2019). A DM relacionada à fibrose cística (DMFC) afeta cerca de 20% dos adolescentes e de 40 a 50% dos adultos com FC. Muitas particularidades da FC influenciam no início e no curso da DM entre elas estão: desnutrição, infecções agudas e

crônicas, gasto energético elevado, má absorção de nutrientes, trânsito intestinal anormal e disfunção hepatobiliar (PU; CHRISTENSEN-ADAD; GONÇALVES et.al., 2016).

Também como consequência a doença óssea relacionada a FC (DOFC) é multifatorial caracterizada por um pico de massa óssea baixa e uma maior perda óssea em adultos, afetando cerca de 20% dos pacientes adolescentes e 55-65% dos pacientes com idade ≥ 45 anos. Os fatores de risco de DOFC são o sexo masculino, baixo índice de massa corporal (IMC), desnutrição, doença pulmonar avançada e corticoterapia sistêmica. Entre os fatores que contribuem para a etiologia da DOFC podem ser: inflamação/infecção crônica, insuficiência pancreática exócrina/desnutrição, baixos níveis de hormônios anabólicos (insulina e IGF-I), baixos níveis de hormônios sexuais (estradiol e testosterona) e falta de atividade física (ROBINSON; HOFER; BENDEN et.al., 2019).

3.3 Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* na Fibrose Cística

Pseudomonas aeruginosa é classificado como bastonete gram-negativo e aeróbio, capaz de sobreviver e se multiplicar lentamente em ambientes anaeróbios em determinadas situações, desde que, utilize nitrato em substituição ao O₂ como aceptor final de elétrons. Sua motilidade ocorre por meio de um flagelo polar (monotríquio). Por ser um patógeno de alta adaptabilidade são conferidas a um genoma complexo extenso, que facilita a uma enorme resistência intrínseca a antibióticos, além de apresentar outros fatores de virulência como a secreção de compostos, toxinas e a formação de um biofilme mucoso em infecções crônicas (SOUZA, 2019; SANTOS, 2018; ARRUDA; CUNHA, 2013)

O biofilme é formado por uma comunidade estruturada de células bacterianas encapsuladas por uma matriz extracelular de substância polimérica (EPS), essa matriz é composta principalmente por polissacarídeos, proteínas, DNA extracelular (eDNA) e lipídios. Os biofilmes são capazes de oferecer proteção contra a resistência do hospedeiro, sendo ainda relutantes à terapia antimicrobiana. As propriedades das moléculas EPS são de extrema importância para as condições de vida desses organismos e têm a função de manter as

células do biofilme agrupadas protegendo-as contra antibióticos, cátions metálicos, radiação ultravioleta, biocidas oxidantes e as defesas do hospedeiro (MAURICE; BEDI; SADIKOT, 2018; KANG; KIRIENKO, 2018; SHE; WANG; LIU et.al 2019).

A formação da matriz é um processo contínuo e dinâmico que depende dos nutrientes disponíveis, tensão de cisalhamento, competição e pastejo, permitindo o surgimento de todas as outras propriedades que os biofilmes possuem. A capacidade de formar biofilme fornece as bactérias vantagens para estabelecer infecções em pacientes imunocomprometidos, conferir um ambiente propício à formação de bactérias multirresistentes e causar infecções prolongadas e recorrentes em pacientes com FC. Ainda não existem mecanismos moleculares definidos quanto à patogênese do biofilme de *P. aeruginosa* e a resposta do hospedeiro aos biofilmes do patógeno (MAURICE; BEDI; SADIKOT, 2018; PANG; RAUDONIS; GLICK et.al., 2019; LAILA; SANTOS, 2016)

A infecção pela *P. aeruginosa* se inicia com a forma não mucóide caracterizada por isolamentos bacterianos intermitentes do trato respiratório, os alginatos Psl e Pel são os responsáveis por conferir estabilidade ao biofilme, induzir a infecção crônica por causa da formação do biofilme mucóide, e gerar uma resistência contra a ação dos antibióticos e proteção contra o sistema imunológico sabendo que o processo produz uma resposta inflamatória nula o qual ocasiona um dano irreversível ao tecido e retarda a erradicação da bactéria *P. aeruginosa*. O que difere a infecção por *P. aeruginosa* da forma mucóide para a não mucóide é a estrutura dos seus polissacarídeos presentes na matriz do biofilme principalmente o alginato ou Psl /Pel. O alginato auxilia na conservação estrutural e proteção do biofilme, contenção da água e nutrientes, ele é composto de um polímero linear não ramificado que contém ácido D-manurônico e ácido L-gulurônico. O polissacarídeo Psl é formado por uma matriz abundante em glicose, já o Pel tem em sua estrutura um pentassacarídeo composto de D-manose, L-ramnose e D-glicose, ambos polissacarídeos possuem papel importante no início da formação do biofilme. O eDNA auxilia a expansão do biofilme, conservando os alinhamentos celulares coerentes, o mesmo desenvolve um importante componente ligado à matriz do biofilme de *P. aeruginosa*, sendo constatado que a formação de biofilme de *P. aeruginosa* é impedida pela exposição à DNase I (MAUCH; JENSEN; MOSER, 2018; RASAMIRAVAKA; LABTANI; DUEZ et.al., 2015; NEBES; VASCO; REZENDE et.al., 2016).

Em indivíduos imunocomprometidos a *P. aeruginosa* prolifera em um glicocálice auto produzido e forma um biofilme que confere grande resistência a antibióticos. A *P. aeruginosa* é capaz de acumular diferentes fatores de resistência e virulência, além de formar rotas de disseminação de genes relativos aos mesmos, dificultando o tratamento de infecções. Suas enzimas proteolíticas são classificadas em proteases neutras (elastases) e proteases alcalinas, elas apresentam importante posição durante o processo onde irá ocorrer a infecção, pois secundam a proliferação bacteriana e o aclone das defesas físicas do hospedeiro, acometem componentes teciduais abastecendo de aminoácidos e peptídeos para as bactérias e deixam a erradicação mais complexa (SHE; WANG; LIU et.al., 2019; SOUZA, 2019; FINLAYSON; BROWN, 2011; SILVA, 2018).

Por possuir vários fatores de virulência que permitem sua instalação de forma mais abrangente sua adaptação ocorre naturalmente nas vias aéreas, devido suas estruturas de superfície como lipopolissacarídeo (LPS), flagelos e pili tipo IV, que trabalham e auxiliam o agravamento da doença e acabam desencadeando a ativação do sistema imune do hospedeiro. Em estudos longitudinais a infecção inicial se mostrou com isolados únicos de *P. aeruginosa* não mucóides e sensíveis a antibióticos, sendo os LPS a causa de virulência imunogênica com grau mais elevado de heterogeneidade estrutural em seu constituinte. Os flagelos, juntamente com os pilis do tipo IV, irão auxiliar na mobilidade de contração, respectivamente, assim como na fixação ao epitélio do hospedeiro e a produção de biofilme (LUND-PALAU; TURNBULL; BUSH et.al., 2016)

3.4 Diagnóstico

O teste do pezinho faz parte do programa nacional de triagem neonatal e tem como objetivo a identificação de distúrbios metabólicos nos primeiros dias de vida do recém-nascido. A tripsina imunorreativa está elevada em pacientes fibrocísticos e permanece elevada durante o primeiro mês de vida. No Brasil a triagem neonatal se baseia na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TRI), demandando duas dosagens, a 1ª com no máximo 7 dias de vida e a segunda no máximo 30 dias de vida. Com o teste de triagem

duplamente positivo, se faz necessário realizar o teste do suor para confirmação ou exclusão da patologia. O teste do suor é considerado o teste padrão ouro, pois determina a quantidade de cloreto de sódio presente no suor do paciente. A positividade do teste pode ocorrer quando o valor da dosagem de cloreto for superior a 60 mmol/L, sendo necessária a realização de um teste secundário para confirmação do diagnóstico. O diagnóstico também pode ser realizado com a identificação de duas mutações relacionadas à FC (RODRIGUES; TANAKA; HAAS et.al., 2019; MATOS; MARTINS, 2020; ERRANTE; CINTRA, 2017).

3.5 Tratamento Convencional

Não existe uma cura definitiva para a FC, portanto terapias têm o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes minimizando os sintomas e as comorbidades relacionadas ao distúrbio. O sucesso da terapia depende de fatores como o acesso absoluto aos medicamentos e componentes do tratamento além da orientação adequada aos cuidadores sobre a doença e a dinâmica da terapia.

O tratamento é realizado por uma série de medicamentos atuando em cada órgão acometido pela FC. Os fármacos moduladores da CFTR atuam diretamente na proteína agindo como potencializador devolvendo a sua função. Para as comorbidades que afetam o aparelho respiratório são utilizados antibióticos inalatórios e intravenoso para controlar as infecções bacterianas, fisioterapia respiratória para melhorar a função pulmonar e retardar a progressão da FC além da administração de broncodilatadores inalatórios antes da fisioterapia respiratória no pacientes que apresentem hiper-reatividade brônquica para facilitar o clearance das vias aéreas. A alfadornase administrado por nebulização promove a degradação do DNA extracelular e diminui a viscosidade do escarro. No trato gastrointestinal para o controle da função pancreática são administradas enzimas digestivas. O tratamento nutricional tem como objetivo controlar a desnutrição, reduzir a má absorção e má digestão e controlar a ingestão de vitaminas e minerais por meio da terapia de reposição enzimática, dietas hiper energéticas e administração de multivitamínicos. (ALVES;

FRANK; BUENO, 2018; AQUINO; SILVA, 2019)

O transplante pulmonar é indicado para pacientes fibrocísticos com expectativa de vida prevista inferior a 50% em dois anos e que possua limitações funcionais classe III ou IV de acordo com a York Heart Association. Não existe um indicador claro de sobrevida em 2 anos, porém valores do VEF₁(Volume expiratório forçado no primeiro segundo) inferiores a 30% está relacionada a mortalidade em 2 anos, em torno de 40% em pacientes do sexo masculino e 50% em pacientes do sexo feminino. O tempo médio de espera na fila de transplante pulmonar é de aproximadamente 2 anos, por esse motivo o paciente deverá ser encaminhado para avaliação quando estiver nas seguintes condições: VEF₁ abaixo de 30%; com distância percorrida no teste de caminhada inferior a 400m em 6 minutos, piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino; hipoxemia e/ou hipercapnia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ e $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$); e pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 35 mmHg. Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente. (ATHANAZIO; FILHO; VERGARA et.al., 2017; SILVA, 2018).

3. Conclusão

Diante do que foi exposto podemos observar que as infecções por *P. aeruginosa* que acometem o trato respiratório em pacientes portadores de FC têm um índice significativo de morbidade e mortalidade, o diagnóstico precoce da FC permite ao paciente iniciar o tratamento antes do aparecimento dos primeiros sintomas. O início do tratamento precoce pode melhorar o prognóstico e a sua qualidade de vida, retardando o surgimento de infecções de caráter crônico e a progressão das lesões pulmonares, além de minimizar os danos acarretados ao longo da vida do paciente e diminuir as taxas de hospitalizações.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, Stella Pegoraro; FRANK, Márcia de Azevedo; BUENO, Denise. Medications used in pediatric cystic fibrosis population. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 4, p. 1-8, 2018.
2. AQUINO, Evanirso Silva; SILVA, Franciely Helena da. Tratamentos farmacológicos inalatórios na fibrose cística. **Assobrafir Ciência**, v. 1, n. 10, p. 111-115, 2019.
3. ARRUDA, Karina Luisa Sertich; CUNHA, Guilherme Farias. **Resistência das pseudomonas à ciprofloxacina e sua relação com a saúde ambiental**. 2013. 75 f. (Graduação) - Curso de Engenharia Sanitária e Ambiental, Universidade Federal de Santa Catarina- Ufsc, Florianópolis, 2013.
4. Athanazio, Rodrigo Abensur, FILHO, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva; VERGARA, Alberto Andrade, *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **J. bras. pneumol.** v.43, n.3, p. 219-245, 2017.
5. BASSAI, Letícia Welzel; LINO, Jhonatan Basso; SHIGUNOV, Patrícia. As ferramentas de edição genética fibrose cística. **Visão Acadêmica**, v.20, n.3.1, p.96-110, 2019.
6. BHAGIRATH, Anjali Y; LI, Yanqi; SOMAYAJULA, Deepti, *et al.* Ambiente pulmonar de fibrose cística e infecção por pseudomonas aeruginosa. **BMC Pulmonary Medicine**, v.16, n.1, 2016
7. BLANCHARD, Ana C; WATERS, Valerie J. Microbiologia da doença das vias aéreas por fibrose cística. **Coleção de Emergências de Saúde Pública Thieme**, v.40, n.6, p.727-736, 2019.
8. BOS, AC.; PASSÉ, Kimberly M.; MOUTON, Johan W.; JANSSENS, Hettie M.; TIDDENS, Harm A.W.M.. The fate of inhaled antibiotics after deposition in cystic fibrosis: how to get drug to the bug?. **Journal Of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 1, p. 13-23, 2017.
9. BOUTIN, Sébastien; WEITNAUER, Michael; HASSEI Selina, *et al.* Detecção de PCR quantitativa única de Pseudomonas aeruginosa para discriminar infecção intermitente de crônica em fibrose cística. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.17, n.3, p.348-355, 2018.
10. DEUS, Joerko Campos de; SILVA, Layanna Thomaz Lima da; FREITAS, Bruna Hinnah Borges Martins de, *et al.* Qualidade de vida de crianças e adolescentes com fibrose cística. **Rev enferm UFPE**, v.13, n.3, p.551-559, 2019.
11. ERRANTE, Paolo Ruggero; CINTRA, Helena Cremm. Aspectos Fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, .14, n.37, p.166-178, 2017.
12. FERREIRA, Danielle Portella; CHAVES, Célia Regina Moutinho de Miranda; COSTA, Ana Carolina Carioca da. Adesão de adolescentes com fibrose cística a terapia de reposição enzimática: fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 12, p. 4717-4726, 2019.
13. FINLAYSON, EA; BROWN, PD. Comparação da resistência a antibióticos e fatores de virulência em Pseudomonas aeruginosa pigmentada e não pigmentada. **West Indian med. j.** , Mona, v. 60, n. 1, p. 24-32, 2011.
14. GOBATO, Amanda Oliva; VASQUES, Ana Carolina Junqueira; RIBEIRO, Antonio Fernando, *et al.* PREVALENCE OF HEPATIC STEATOSIS AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND ITS ASSOCIATION WITH NUTRITIONAL STATUS. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 4, p. 435-441, 2019.
15. GONÇALVES, Aline Cristina; MARSON, Fernando Augusto Lima; MENDONÇA, Regina Maria Holanda, *et al.* Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to

- diagnose cystic fibrosis. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 4, p. 443-450, 2019.
16. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística**.2017.
 17. HAUSCHILD, Daniela Barbieri; ROSA, Anauã Franco; VENTURA, Julia Carvalho, et.al. Associação do estado nutricional com função pulmonar e morbidade em crianças e adolescentes com fibrose cística: coorte de 36 meses. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 1, p. 31-38, 2018.
 18. KANG, Donghoon; KIRIENKO, Natalia V. Interdependência entre aquisição de ferro e formação de biofilme em *Pseudomonas aeruginosa*. **J Microbiol**, v.56, n.7, p.449-457, 2018.
 19. KIDD, Timothy J.; RAMSAY, Kay A.; VIDMAR, Suzanna et.al., *Pseudomonas aeruginosa* genotypes acquired by children with cystic fibrosis by age 5-years. **Journal Of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 3, p. 361-369, 2015.
 20. LAILA, Hanan Jumah Eid Ahmah; SANTOS, Roberto Christ Vianna. Aspectos gerais e mecanismos moleculares envolvidos na formação de biofilmes de *pseudomonas aeruginosa*. **Disciplinarum Scientia**, v.17, n.1, p.125-144, 2016.
 21. LUBOVICH, Silvina; ZARAGOZA, Silvina; RODRÍGUEZ, Viviana, et al. Factores de riesgo asociados a exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística. **Arch. argent. pediatr.** V.117, n. 5, p.466-472, 2019.
 22. LUND-PALAU, Helena; TURNBULL, Andrew R.; BUSH, Andrew, et.al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. **Expert Review Of Respiratory Medicine**, v. 10, n. 6, p. 685-697, 13 maio 2016.
 23. MATOS, Bruna de Almeida; MARTINS Rita rodrigues. Fibrose cística: uma revisão de literatura. **BJSCR**. V.29, n.02, p.114-119, 2020.
 24. MAUCH, Renan Marrichi; JENSEN, Peter Ostrup; MOSER, Claus. Mecanismos de resposta imune humoral contra infecção de biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística. **Journal of cystic fibrosis**, v.18, n.2, p.143-152, 2018.
 25. MAURICE, Nicholas M; BEDI, Brahmchetna; SADIKOT, Ruxana T. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v.58, n.4, p.428-439, 2018.
 26. NEBES, Fernanda Biscoto; VASCO, Jannaina Ferreira de Melo; REZENDE, Janaina de, et al. pesquisa de *pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística e caracterização de cepas mucóides. **cad. da esc. de saúde**, v.1, n.15, p.96-109, 2016.
 27. ONG, Thida; RAMSEY, Bonnie W. Update in Cystic Fibrosis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, v. 192, n. 6, p. 669-675, 2015.
 28. OTTON, Letícia Muner; CAMPOS, Marina da Silva; MENEGHETTI, Karine Lena, et.al. Influence of twitching and swarming motilities on biofilm formation in *Pseudomonas* strains. **Archives Of Microbiology**, v. 199, n. 5, p. 677-682, 2017.
 29. PANG, Zheng; RAUDONIS, Renee; GLICK, Bernard R., et.al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology Advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.
 30. PU, Mariana Zorrón Mei Hsia; CHRISTENSEN-ADAD, Flávia Corrêa; GONÇALVES, Aline Cristina, et.al. Insulin therapy in patients with cystic fibrosis in the pre-diabetes stage: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 34, n. 3, p. 367-373, 2016.

31. RASAMIRAVAKA, Tsiry; LABTANI, Quentin; DUEZ, Pierre, et al. The Formation of Biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of the Natural and Synthetic Compounds Interfering with Control Mechanisms. **BioMed Research International**, v.2015, P.1-17, 2015.
32. ROBINSON, Cécile A.; HOFER, Markus; BENDEN, Christian, et.al. Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 1, p. 1-8, 2019.
33. RODRIGUES, Letícia Pinto; TANAKA, Sarah Cristina Sato Vaz; HAAS, Vanderlei José, et.al. test: maternal-fetal conditions that may have an effect on the test results in newborns admitted to the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 2, p. 186-192, 2019.
34. ROWE, S.M; DAINES, C; RINGSHAUSEN, F.C. et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med**, v.377, p.2024–2035, 2017.
35. SANCHEZ INFANTE, Concepción et al. Fibrose cística em crianças e seu seguimento por 40 anos 1977-2017). **Rev. Cubana Pediatr** , Cidade de Havana, v. 91, n. 3, e882, 2019.
36. SANTOS, Pâmela Beatriz do Rosário Estevam dos. **Atividade Antimicrobiana de extratos de própolis sobre cepas clínicas de pseudomonas aeruginosa e klebsiella pneumoniae multirresistentes**. 2018. 61f. [Dissertação]. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2018.
37. SAWICKI, GS;GOSS, CH. Dealing with the increasing complexity of CF care. *Pediatr Pulmonol*, v.50, n.40, p.74 - 79, 2015.
38. SHE, Pengfei; WANG, Yanle; LIU, Yiqing. Et.al, Effects of exogenous glucose on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and antibiotic resistance. **Microbiologyopen**, v. 8, n. 12, p. 1-15, 2019.
39. SILVA, guilherme figueiredo da. **Características e desfechos clínicos de pacientes adultos com fibrose cística e doença pulmonar grave**. 2018. 53f. [dissertação]. universidade federal do rio grande do sul faculdade de medicina programa de pós-graduação em ciências pneumológicas, Porto Alegre, 2018.
40. SOUZA, Isabela Alves de. **Estudo Fenotípico dos fatores de virulência de isolados clínicos e ambientais de Pseudomonas aeruginosa**. 2019. 43f. (Graduação). Secretaria de Estado da Saúde Coordenadoria de Controle de Doenças Instituto Adolfo Lutz, Presidente Prudente, 2019.
41. STRUG, Lisa J; STEPHENSON, Anne L; Panjwani, Naim, et al.Recent advances in developing therapeutics for cystic fibrosis. **Hum Mol Genet**, v. 27, n.2, p.173-186, 2018.
42. TANG, X.X; STOLTZ, D.A; WELSH, M.J; Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. **J Clin Invest**, v.126, n.3, p.879-891, 2016.
43. WATERS, Valerie; GRIMWOOD, Keith. Defining chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. **Journal Of Cystic Fibrosis**, v. 17, n. 3, p. 292-293, 2018.
44. ZEMANICK, Edith T.; EMERSON, Julia; THOMPSON, Valeria; MCNAMARA, Sharon; MORGAN, Wayne; GIBSON, Ronald L.; ROSENFELD, Margaret. Clinical outcomes after initial *pseudomonas* acquisition in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 50, n. 1, p. 42-48, 2014