**INAIANE BOSCARINI**

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS INFECÇÕES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

**Jaú - SP**

**2021**

**INAIANE BOSCARINI**

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS INFECÇÕES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), apresentado ao curso de Biomedicina, das Faculdades Integradas de Jaú - FIJ, para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da profa. Dra. Tanize do Espírito Santo Faulin.

**Jaú - SP**

**2021**

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS INFECÇÕES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

**AUTORA:**

**INAIANE BOSCARINI**

**ORIENTADORA:**

**PROFª DRª TANIZE DO ESPIRITO SANTO FAULIN**

Aprovado como parte das exigências para a obtenção do grau de **BACHAREL EM BIOMEDICINA**, pela Comissão Examinadora.

Profª Drª Tanize do Espirito Santo Faulin – Orientadora – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dr. Thiago Souza Candido – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dr. André Luiz Ventura Sávio – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Jaú \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ de 2021.

**AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar agradeço a Deus que permitiu que tudo isso fosse possível, por ter me feito ver o caminho e ter me dado forças para concluir mais uma etapa em minha vida, o qual foi muito puxado e desgastante, mas que hoje vejo e reconheço que todo o meu esforço e dedicação valeu muito a pena.

Agradeço a todas as pessoas com as quais tive contato durante minha vida acadêmica e que, para mim, fizeram a diferença, têm uma participação nisto. Todos os professores me proporcionaram um conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. Em especial quero expressar minha grande gratidão a Profª Drª Tanize do Espírito Santo Faulin pela oportunidade, apoio na elaboração deste trabalho e principalmente por ter depositado sua confiança em mim, sempre ao meu lado, me dando forças, que acompanhou toda minha evolução desde o começo até o devido momento, por sempre estar disposta a ajudar, só tenho a te agradecer por tudo. Também agradeço o carinho imenso dos professores Thiago de Souza Candido e André Luiz Ventura Savio que fizeram parte da minha jornada, sempre dispostos a me ensinar e ajudar, com muita paciência e bom humor e ao professor Paulo Fernando do Nascimento Afonso que me ajudou e esclareu duvidas diante da realização deste trabalho junto a minha orientadora.

De maior importância fundamental na realização deste trabalho entram meus pais Antonio Aparecido Boscarini e Maria Cristina da Silva Boscarini e meus avós Raul Boscarini e Maria Jovelina Boscarini. Agradeço por todo o amor, incentivo, pela confiança, por acreditarem no meu potencial, por sempre me apoiarem com tudo que eu precisava durante a minha vida. Esse sonho só se tornou possível por conta de meus pais, que mesmo em momentos difíceis sempre deram um jeito de me ajudar. Agradeço também o apoio de minhas irmãs Tainá C. Boscarini e Emily Ap. Boscarini e aos meus familiares, por estarem presentes nesta caminhada e por sempre me ouvirem nos momentos difíceis.

Outra pessoa fundamental para realização deste trabalho é ao meu amado namorado, que sempre esteve comigo em todas as lutas, em todas as conquistas, que sempre se disponibilizou a me ajudar. Não tenho palavras para expressar o quanto sou grata pelo seu amor, pela sua confiança, por seu incentivo por ser muito paciente em toda essa jornada.

Agradeço todos os meus amigos que de alguma forma fizeram parte dessa jornada e que compartilharam comigo momentos bons e ruins ao longo destes 4 anos, por me ajudarem nos momentos em que mais precisei, tanto nos problemas da faculdade quanto pessoais.

E por final agradeço a mim mesma, por todo meu esforço e dedicação nestes anos.

*“*Enquanto você sonha, você esta fazendo o rascunho do seu futuro*”.*

*(*Charles Chaplin*)*

**RESUMO**

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS INFECÇÕES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

A fibrose cística (FC) é uma doença decorrente de uma mutação de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica a proteína CFTR (regulador da condutância da transmembrana da fibrose cística), que forma o canal de membrana reguladora do transporte de cloro. Quando ocorre um mal funcionamento do transporte mucociliar ou até mesmo o CFTR deixa de funcionar, isso fará com que a eletronegatividade da célula aumente, permitindo assim que mais sódio e água fluam para a célula, resultando em desidratação e aumento da viscosidade na secreção de muco, o que bloqueia as vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares. Isso leva ao acúmulo de secreção e facilita a colonização por agentes infecciosos. Além das complicações próprias da fibrose cística, existem ainda, algumas complicações que podem ocorrer por fatores adicionais à doença, como é o caso da infecção pulmonar bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*. A infecção por *P. aeruginosa* ainda é um desafio para a expectatitava de vida destes pacientes, mesmo com os avanços na terapia contra a bactéria. Mediante a estas questões, o objetivo desta pesquisa consistiu em identificar os aspectos clínico-laboratoriais das infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, reunindo informações relevantes para compreender como a infecção se desenvolve nestes pacientes, como é o tratamento e, principalmente, como se dá o seu diagnóstico por meio das análises laboratoriais. Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa baseada em livros de imunologia, microbiologia, infectologia, sites institucionais, informações divulgadas pelo Ministério da Saúde e artigos de acesso livre das bases de dados PubMed e LILACS dos últimos 6 anos. Deste modo, observou-se que a cultura do escarro ainda é o método mais utilizado para detecção de infecção pulmonar e novas técnicas estão sendo estudadas para complementar a cultura microbiológica. O diagnóstico precoce das infecções pulmonares é vital para que a antibioticoterapia seja realizada a fim de erradicar as bactérias das vias aéreas, evitando o declínio da função pulmonar nos pacientes fibrocísticos desde o seu nascimento com o intuito de barrar o aparecimento do fenótipo mucoide de *P. aeruginosa*.

**Palavras-chave:** mucoviscidose; infecção pulmonar; biofilme; diagnóstico laboratorial

**ABSTRACT**

**CLINICAL-LABORATORY ASPECTS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTIONS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

Cystic fibrosis (CF) is a disease resulting from a mutation of a gene located on the long arm of chromosome 7. This gene encodes the CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) protein, which forms the membrane channel that regulates the transport of chlorine. When mucociliary transport malfunctions or even the CFTR stops working, this will cause the cell's electronegativity to increase, thus allowing more sodium and water to flow into the cell, resulting in dehydration and increased viscosity in mucus secretion, which blocks the airways, intrapancreatic ducts, seminiferous ducts and biliary tract. This leads to an accumulation of secretion and facilitates the colonization by infectious agents. In addition to the complications of cystic fibrosis, there are also some complications that can occur due to additional factors to the disease, such as bacterial infection by *Pseudomonas aeruginosa*, which stands out in patients with cystic fibrosis. *P. aeruginosa* is still a challenge for the life expectancy of these patients, even with advances in therapy against the bacteria. Based on these questions, the objective of this research was to identify the clinical and laboratory aspects of *P. aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis, gathering relevant information to understand how the infection develops in these patients, how is the treatment and, mainly, how it is diagnosed through laboratorial analysis. For the preparation of this work, a narrative bibliographic review was carried out based on books on immunology, microbiology and infectology, institutional websites, information published by the Ministry of Health and free access articles from the PubMed and LILACS databases from the last 6 years. Thus, it was observed that sputum culture is still the most used method for detecting pulmonary infection and new techniques are being studied to complement microbiological culture. Early diagnosis of pulmonary infections is vital for antibiotic therapy to be carried out in order to eradicate bacteria from the airways, preventing the decline of lung function in CF patients from birth in order to prevent the onset of the mucoid phenotype of *P. aeruginosa.*

**Keywords:** mucoviscidosis; pulmonary infection; biofilm; laboratory diagnosis

**1 INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) consiste em uma doença que afeta as células da mucosa, suor e sucos digestivos. Ao afetar essas células, esses fluidos se tornam espessos e pegajosos e acabam aderindo aos tubos de passagens do organismo (ATHANAZIO et al., 2017).

O acúmulo de muco espesso nas vias aéreas inferiores é uma das características da fisiopatogênia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica. O pulmão torna-se cronicamente infectado por bactérias e o ciclo de infecção, inflamação e remodelamento brônquico contribui para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ([CONITEC](http://bvsms.saude.gov.br/), 2017).

Esse tipo de doença não é muito frequente de ocorrer visto que é uma doença genética de herança autossômica recessiva decorrente de mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da fibrose cística (CFTR), que age como um canal de cloro na superfície das membranas celulares ([CONITEC](http://bvsms.saude.gov.br/), 2017).

O diagnóstico da FC é obtido na triagem neonatal, realizada obrigatoriamente em hospitais públicos e particulares no Brasil. O diagnóstico inicial é feito através do teste do pezinho, no qual são coletadas gotinhas de sangue do calcanhar do recém-nascido, entre o 3º e 5º dia após o nascimento da criança ([BRASIL, 2015).](http://bvsms.saude.gov.br/)

Além das complicações próprias da fibrose cística, existem ainda outras que podem ocorrer por fatores adicionais à doença, como é o caso da infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. A *P. aeruginosa* é um dos principais agentes etiológicos de infecções nosocomiais no Brasil, causando infecções localizadas, em sítios de processos cirúrgicos ou queimaduras, até septicemias graves (SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015).

As infecções por *P. aeruginosa* frequentemente adquirem um caráter de persistência. As suas cepas sofrem uma mudança fenotípica por conta da produção do polissacarídeo alginato e esse fenótipo mucoide forma uma cápsula proeminente na superfície bacteriana que protege o microrganismo da fagocitose e da ação dos antibióticos. Os genes que controlam a produção do polissacarídeo alginato podem ser ativados em pacientes com FC ou em outras doenças respiratórias crônicas, que estão predispostos à colonização por longo prazo com essas cepas mucoides da *P. aeruginosa* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

Quase todos os pacientes com FC e sintomas respiratórios apresentam colonização pela *P. aeruginosa*, o que leva a uma deterioração permanente e irreversível da função pulmonar. Esse fenômeno é favorecido pelo aumento da fixação bacteriana ao epitélio, diminuição da eliminação de bactérias por mecanismos de imunidade inata e presença de um microambiente permissivo dentro de placas mucosas com nichos hipóxicos (RODRÍGUEZ; MILANO, 2017).

As complicações que já existem na fibrose cística juntamente com a infecção por *Pseudomonas aeruginosa,* podemagravar os problemas da doença, e a comunidade científica voltada para a área da saúde, dedica-se a investigar as melhores formas de reverter o quadro da doença.

Nessa perspectiva, o problema de pesquisa deste estudo consiste em questionar: quais seriam os aspectos clínico-laboratoriais das infecções por *Pseudomonas aeruginosas* em pacientes com fibrose cística?

Os aspectos clínicos e laboratoriais são de fundamental importância na identificação da infecção por *P. aeruginosa*. No entanto, é necessário que o profissional que executa os testes laboratoriais esteja atento aos procedimentos desde a fase pré-analítica até a fase pós-analítica para obter resultados fidedignos. É igualmente relevante que o profissional que interpreta as informações provenientes dos exames tenha um sólido conhecimento na área para escolher com assertividade o tratamento mais adequado ao paciente.

Assim, considera-se que esta temática é relevante para a área de saúde em geral, especialmente para a Biomedicina, visto que esses profissionais lidam diretamente com as análises clínicas, as quais auxiliam na identificação das infecções e de seus agentes etiológicos. Além desse fator, pesquisas que discutem as infecções por *P. aeruginosas* em pacientes com fibrose cística são escassas no meio acadêmico, podendo este estudo contribuir com informações relevantes para acadêmicos e profissionais.

Mediante a estas questões, o objetivo geral desta pesquisa consistiu em identificar os aspectos clínico-laboratoriais das infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

**2 REVISÃO DE LITERATURA**

**2.1 Fibrose cística**

Fibrose Cística (FC), também conhecida como Mucoviscidose ou Doença do Beijo Salgado (BRASIL, 2018), resulta em infecções respiratórias crônicas e bronquiectasias e é a doença genética potencialmente fatal mais comum na população branca (SANTO; SILVA-FILHO, 2021).

O acúmulo de muco espesso nas vias aéreas inferiores é uma das características da fisiopatogenia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica. O pulmão torna-se cronicamente infectado por bactérias e o ciclo de infecção, inflamação e remodelamento brônquico contribui para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ([CONITEC](http://bvsms.saude.gov.br/), 2017), sendo a progressão desta a principal causa de morbimortalidade em pacientes com fibrose cística (ANDRADE et al., 2018).

A FC afeta cerca de 70 mil pessoas em todo o mundo ([MINISTÉRIO DA SAÚDE](http://bvsms.saude.gov.br/), 2018), acometendo principalmente os seios da face, pulmões, pâncreas, sistemas biliar e hepático, intestinos e glândulas sudoríparas (YU; SHARMA, 2020).

A incidência dessa doença varia ao redor do mundo de acordo com os grupos étnicos, acometendo 1 em 2.500 crianças nascidas vivas brancas e, proporcionalmente, em 1 em 17.000 crianças negras. No Brasil, a estimativa é de 1 em 10.000 nascidos vivos (ANDRADE et al., 2018).

As manifestações respiratórias são responsáveis por 90% da morbimortalidade e os componentes multissistêmicos da doença, como as comorbidades dos sistemas respiratório, endócrino e digestório, levam a importantes limitações, impactando na qualidade de vida e na capacidade funcional do indivíduo. Alguns estudos demonstram que pacientes com FC apresentam capacidade funcional reduzida em relação a indivíduos saudáveis. A capacidade funcional é compreendida pela aptidão do indivíduo em realizar atividades e tarefas relevantes da rotina diária, englobando todas as funções do corpo (SANTANA et al., 2020).

A FC é uma doença genética de herança autossômica recessiva que ocorre devido a mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da fibrose cística (CFTR) que age como um canal de cloro na superfície das membranas celulares. Quando ocorre o mau funcionamento ou até mesmo o CFTR deixa de funcionar, isso fará com que a eletronegatividade da célula aumente, permitindo assim que mais sódio e água fluam para a célula, resultando em desidratação e aumento da viscosidade na secreção de muco, o que bloqueia as vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares ([CONITEC](http://bvsms.saude.gov.br/), 2017).

Pacientes entre 15 e 30 anos de idade possuem uma maior probabilidade de apresentar uma exacerbação respiratória, caracterizada pelo aumento da tosse, produção de expectoração, febre, perda de peso, diminuição de tolerância a exercícios, taquipnéia, novos estertores na ausculta, função pulmonar e saturação diminuída e ou novos achados radiográficos (LUBOVICH et al., 2019).

A síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS) também é uma complicação da FC, na qual ocorre acúmulo de material fecal viscoso combinado com secreções mucosas víscidas, localizado no íleo distal e no ceco que pode se aderir à parede intestinal, obstruindo parcial ou totalmente o intestino (SANDY et al., 2020).

O diagnóstico da fibrose cística se dá pela realização da triagem neonatal, que é realizada obrigatoriamente em hospitais públicos e particulares no Brasil. O diagnóstico inicial é feito através do teste do pezinho, no qual é coletado gotinhas de sangue do calcanhar do recém-nascido, sendo feito entre o 3º e 5º dia após o nascimento da criança. No caso de crianças que não fizeram o teste do pezinho, as alternativas para o diagnóstico da FC são o teste do suor e o teste genético (BRASIL, 2015).

Através do teste do pezinho, é feita a dosagem da tripsina imunorreativa (TIR), a qual está elevada nos fibrocísticos até 30 dias de vida. Na presença de alterações no exame, deve-se realizar um segundo teste, preferencialmente no primeiro mês de vida. Se o segundo também estiver alterado, o diagnóstico é confirmado ou excluído pelo teste do suor, que é tido como padrão ouro para o diagnóstico da doença e aponta-se anormal em cerca de 99% dos pacientes (BITTENCOURT, 2015).

A dosagem de cloreto no suor com resultado acima de 60 mmol/l em duas amostras confirma o diagnóstico de FC. Valores entre 30 e 59 mmol/l sugerem a possibilidade de FC, e valores inferiores a 30 mmol/l indicam que seja improvável a pessoa ter FC. Quando o teste do suor e a análise genética são inconclusivos, é indicado o teste da CFTR para avaliar a função da proteína através da medida do transporte do cloreto (ATHANAZIO et al., 2017).

A proteína CFTR tem 1480 aminoácidos e mais de 1900 mutações já foram identificadas no gene CFTR. Uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT), no gene CFTR resulta na perda de um aminoácido, a fenilalanina, na posição 508 da proteína. A mutação ∆F508 apresenta-se em cerca de 70% dos cromossomos FC, mas nunca nos normais; estes últimos consistem nos cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças com FC. A deleção ∆F508 é a mutação CFTR mais frequente encontrada em pacientes portadores de FC, em que pelo menos um alelo está presente (PESSOA et al., 2015).

Conforme demonstrado por Lumertz (2018), pacientes com FC identificados na triagem neonatal tem a vantagem de iniciar mais cedo os testes de função pulmonar, receber orientação e tratamento adequado.

**2.2 *Pseudomonas aeruginosa***

As *Pseudomonas* são bacilos gram-negativos geralmente móveis, retos ou ligeiramente curvados (0,5 a 1,0 µm por 1,5 a 5,0 µm), tipicamente dispostos em pares. Embora sejam aeróbios obrigatórios, eles podem crescer anaerobicamente usando nitrato ou arginina como alternativa de receptor de elétrons (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

São bactérias amplamente distribuídas em solos e em fontes de água, sendo capazes de sobreviver em ambientes úmidos e se desenvolver em materiais orgânicas incomuns, como filmes de sabão. Essas bactérias são resistentes a vários desinfetantes e antibióticos. A espécie que se destaca neste gênero é a *Pseudomonas aeruginosa*, um patógeno oportunista (TORTORA et al., 2017).

*A P. aeruginosa* está associada a infecções em pacientes neutropênicos submetidos à quimioterapia, AIDS, fibrose cística ou queimaduras graves, sendo responsável também por doenças como bacteremia, ceratite e infecções respiratórias crônicas. Este patógeno está relacionado a infecções hospitalares também devido à sua capacidade de aderir a materiais como próteses, cateteres e ventiladores (PEREIRA, 2018).

Diversos fatores de virulência estão presentes na *P. aeruginosa*. Alguns fazem parte da estrutura celular, tais como: fímbrias, flagelo, pili, lipopolissacarídeo (LPS) e alginato (*slime*). Outros fatores de virulência são produtos extracelulares, como: exoenzimas, exotoxinas, proteases, exopigmentos, fosfolipase C, ramnolipídeo, sideróforos e biofilme. A expressão dos fatores de virulência é regulada por fatores externos, como a osmolaridade, concentração de ferro e mecanismos moleculares, como o *quorum-sensing.* Este último é um mecanismo de sinalização celular por produção de compostos autoindutores, que permitem a uma bactéria perceber a sua própria população, bem como a população de outras bactérias em um determinado ambiente (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Os flagelos e pili também medeiam a motilidade em *P. aeruginosa*, e o lipídio A componente do LPS é responsável pela atividade de endotoxina. O alginato é um exopolissacarídeo mucoide que forma uma cápsula proeminente na superfície bacteriana e protege o organismo da fagocitose e da ação dos antibióticos. Os genes que controlam a produção do polissacarídeo alginato podem ser ativados em pacientes com FC ou outras doenças respiratórias crônicas, que estão predispostos à colonização por longo prazo com essas cepas mucoides de *P. aeruginosa* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

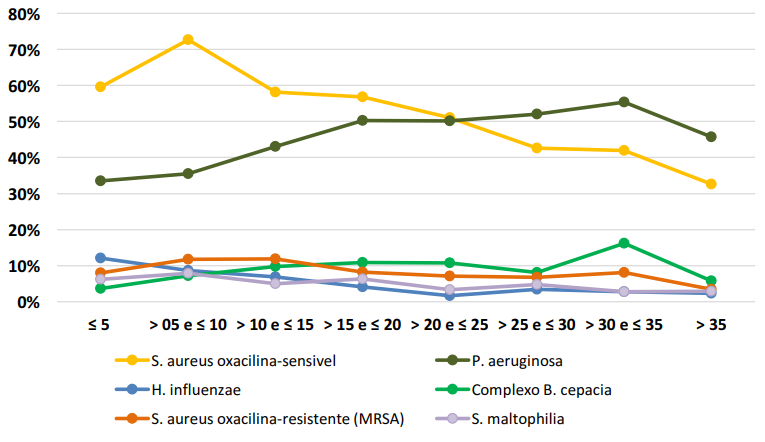
A síntese de alginato forma uma matriz hidrofóbica que ancora as bactérias, formando-se microcolônias rodeadas de uma matriz exopolissacarídea constituindo uma comunidade bacteriana organizada. O biofilme permite o estabelecimento de um sistema de comunicação que coordena as atividades metabólicas em benefício mútuo, assim como a produção simultânea de fatores de virulência que facilitam a disseminação no hospedeiro (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

De acordo com Veronesi e Focaccia (2015), no meio clínico-hospitalar da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a *P. aeruginosa* é um dos mais frequentes causadores de infecções hospitalares. Os quadros clínicos de maior ocorrência relacionados a este patógeno são: pneumonia, infecção do trato urinário, infecção em pacientes com grandes queimaduras, infecção de sítio cirúrgico, coinfecção com AIDS, ectima gangrenoso, otite externa, osteomielite, bacteremia e infecção em pacientes com FC.

* 1. **Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística**

Há uma relação entre os microrganismos que colonizam as vias aéreas de pacientes com FC e a idade do paciente (figura 1). Durante os primeiros estágios da vida, as infecções virais típicas da infância podem causar desnudamento do epitélio pulmonar, promover colonização bacteriana recorrente e um estado local de inflamação crônica. Após esse período inicial, a colonização mais frequente é por *Staphylococcus aureus e Haemophilus influenzae.* Conforme a idade do paciente e a doença progridem, diminui a colonização por *S. aureus* e aumenta por *Pseudomonas aeruginosa*, até este se tornar o patógeno mais frequente na idade adulta (INFANTE et al., 2019).

**Figura 1.** **Prevalência de patógenos identificados por faixa etária, no Brasil em 2018, em 3.359 indivíduos com fibrose cística.**



**Fonte:** GBEFC, 2018.

Um estudo de coorte retrospectiva com crianças com FC diagnosticadas pela triagem neonatal, mostrou que a colonização crônica por *P. aeruginosa* influenciou negativamente no ganho ponderal.Os autores definiram como colonização crônica a obtenção de três culturas positivas para *P. aeruginosa*, com intervalo maior que um mês entre elas, em um período de seis meses. A colonização crônica e inflamação associam-se a perda ou falta de ganho de peso, tendo associação com a deterioração da função pulmonar (CANDIANI et al., 2016).

*P. aeruginosa* é responsável por estabelecer cronicidade em 90% das infecções em adultos fibrocísticos; promover o declínio da capacidade pulmonar levando à pneumonia (LOCK, 2015); além de ser resultar em destruição progressiva dos pulmões, sendo uma das principais causas de morte prematura em pacientes com FC (MAINZ *et al.*, 2019). Um estudo transversal com adolescentes com FC demonstrou o comprometimento da função pulmonar e a fraqueza muscular respiratória associadas à infecção por *P. aeruginosa* (ANDRADE et al., 2018).

Quase todos os pacientes com FC e sintomas respiratórios apresentam colonização por *P. aeruginosa*, o que leva a uma deterioração permanente e irreversível da função pulmonar. Esse fenômeno é favorecido pelo aumento da fixação bacteriana ao epitélio, diminuição da eliminação de bactérias por mecanismos de imunidade inata e presença de um microambiente permissivo dentro de placas mucosas com nichos hipóxicos (RODRÍGUEZ; MILANO, 2017).

A difícil erradicação de *P. aeruginosa* deve-se a múltiplos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, incluindo produção de β-lactamases, bombas de efluxo, diminuição de permeabilidade de membrana externa e atuação no sítio alvo de alguns antimicrobianos aliados à mutação das cepas bacterianas, de planctônica para biofilme. As cepas sofrem uma mudança fenotípica na permeabilidade da membrana plasmática, caracterizada pela produção de alginato. Esse fenótipo bacteriano, denominado mucoide, está associado à maior dificuldade de erradicação do patógeno, suscitando uma grande resposta inflamatória e resultando em uma aceleração da perda funcional e piora do prognóstico dos pacientes (LOCK, 2015).

**2.4 Tratamento da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística**

Riquena (2020) realizaram um estudo retrospectivo com prontuários de pacientes pediátricos com FC submetidos a um protocolo de erradicação em três fases de tratamento a partir do primeiro isolamento de *P. aeruginosa*. O protocolo, orientado pela cultura positiva para *P. aeruginosa* de secreções das vias aéreas, utilizava colistimetato inalatório e ciprofloxacina oral no tratamento, e teve alta taxa de sucesso. A maioria dos esquemas de tratamento para erradicação de *P. aeruginosa* preconiza o uso de um antibiótico inalatório associado ou não a um antibiótico sistêmico, mas poucos são realizados em fases (RIQUENA et al.,2020).

O estudo de Nebes et al. (2016), proporcionou um grande avanço no que se diz respeito a antibioterapia da *P. aeruginosa* em pacientes com FC. O método do estudo foi baseado em amostras de escarro e swab de orofaringe em pacientes fibrocísticos, identificando características morfológicas e características da colônia, susceptibilidade antimicrobiana e a presença de cepas com fenótipo mucoide. Nele, foi percebido que os antibióticos colistina e meropenem apresentaram 100% de sensibilidade em cepas com característica mucóide, sendo apenas uma alteração fenotípica dessas cepas devido à cronicidade da doença, tornando-as mais resistentes aos antibióticos de uso comum (NEBES et al., 2016).

O tratamento com antibioticoterapia pode melhorar o quadro clínico e reduzir a concentração bacteriana, mas a erradicação de *P. aeruginosa* nas infecções aéreas dos pacientes FC geralmente não tem sucesso. Isso ocorre pelo fato dos antibióticos serem capaz de produzir um alívio assintomático por eliminação da população selvagem, mas como o biofilme não é eliminado, pode ocorrer uma nova exacerbação quando o antibiótico é removido (NEBES et al*.,* 2016).

A tobramicina é um antibiótico utilizado para infecções crônicas e para erradiação precoce de colonizações da *P. aeruginosa*, sendo utilizada em longo prazo. O tratamento de erradicação da *Pseudomonas* deve ser realizado por um período de 28 dias. Caso a *Pseudomonas* seja novamente isolada no escarro, após um período de 28 dias do término do tratamento, este pode ser repetido. O tratamento da colonização pulmonar crônica por *P. aeruginosa* deve ser realizado em ciclos alternados de 28 dias com o medicamento, seguidos por 28 dias sem o uso do medicamento. O tratamento somente devera ser suspenso quando resultado de escarro para *P. aeruginosa* der negativo por um período de um ano (CONITEC, 2017).

O tratamento de manutenção de pacientes com infecção crônica pelas *Pseudomonas* inclui drogas como azitromicina e antibióticos inalatórios e, a despeito de várias evidências favoráveis, ao uso de tobramicina inalatória, a higiene das vias aéreas, a prática de atividades físicas, ao uso de mucolíticos, broncodilatadores, oxigênio, agentes antiinflamatórios e suporte nutricional, os quais têm o objetivo de melhorar significamente a qualidade de vida desses pacientes na passagem para a vida adulta, embora haja associação da FC com altas taxas de morbidade e mortalidade à idade crescente (CARVALHO et al*.*, 2019).

Outro ponto a ser considerado é que os pacientes com FC usam nebulizadores domésticos para administrar mucolíticos e antibióticos nos pulmões. Estes esquipamentos, se não higienizados corretamente, podem ser uma grande fonte de infecção bacteriana (RIQUENA et al., 2019). A descontaminação dos nebulizadores domiciliares requer atenção para a prevenção da infecção contínua, sendo que a autoinfecção deve ser considerada nos pacientes recentemente colonizados por *P. aeruginosa* (TABATABAII et al*.*, 2020).

* 1. **Diagnóstico laboratorial da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística**

Para o acompanhamento da infecção bacteriana crônica das vias aéreas inferiores nos pacientes com FC, o escarro expectorado é a amostra biológica a ser analisada. O material deve ser coletado nas consultas a cada três meses, nas exacerbações e após tratamento para erradicação das infecções. Se a criança não for ainda capaz de expectorar, uma alternativa é coletar a secreção faríngea após tosse induzida com swab na região tonsilar ou no palato mole. Outras opções são o aspirado de nasofaringe, secreção após inalação de solução salina hipertônica 5% ou lavado broncoalveolar, sendo este último obrigatório para cultura quantitativa (ATHANAZIO et al., 2017).

No entanto, a coleta de lavado broncoalveolar é um método invasivo e sua cultura é suscetível a resultados falsos negativos, pois os lobos do pulmões podem estar desigualmente afetados (GARCIA-CLEMENTE et al., 2020). Já as culturas realizadas a partir da secreção orofaríngea têm baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para colonização das vias áreas inferiores por *P. aeruginosa.* Por outro lado, a coleta do escarro não é invasiva, sendo este obtido espontaneamente ou induzido por inalação hipertônica (PIMENTEL, 2018).

Para a coleta de escarro, o paciente deve ser orientado a fazer gargarejo e escovar os dentes apenas com água antes da expectoração, afim de reduzir a microbiota orofaríngea da amostra. O procedimento deve ser realizado de manhã, ao despertar, para se obter uma amostra mais concentrada de bactérias. O material coletado deve ser entregue imediatamente ao laboratório (PROCOP et al., 2018).

A cultura de *P. aeruginosa* pode ser realizada em meio ágar sangue, no qual produz β-hemólise, ou em meio ágar Mac Conkey, sendo facilmente identificada por não fermentar a lactose. Esta bactéria cresce entre 37 e 42°C, formando colônias lisas e redondas, de coloração esverdeada fluorescente. As vezes, este microrganismo produz um odor adocicado em meio de cultura, semelhante ao de uva. Muitas cepas de *P. aeruginosa* produzem o pigmento fluorescente pioverdina, o que torna o ágar esverdeado, como ilustrado na figura 2 (BROOKS et al., 2016).

No que se refere aos testes bioquímicos, o teste de oxidase, catalase, descarboxilação da arginina e motilidade são positivos para *P. aeruginosa.* No teste de oxidação-fermentação (OF), esta bactéria possui metabolismo oxidativo (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

**Figura 2. Placa de Petri contendo meio ágar Mueller-Hinton com colônias de *Pseudomonas aeruginosa*. A produção dos pigmentos piocianina e pioverdina pela bactéria tornam o meio azul-esverdeado em torno das colônias.**



**Fonte:** BROOKS et al*.*, 2017.

O antibiograma auxilia na escolha do antibiótico mais apropriado ao tratamento, entretanto, os testes de sensibilidade *in vitro* podem não apresentar correlação com a resposta terapêutica contra a *P. aeruginosa in vivo*, uma vez que este microrganismo produz biofilme, diminuindo a ação dos antimicrobianos (XAVIER et al., 2016).

Para complementar o isolamento microbiológico de *P. aeruginosa* em cultura, a sorologia para IgG contra este microrganismo em fibrocísticos tem sido proposta (PIRŠ *et al*., 2016). O teste de IgG anti-*P. aeruginosa* poderia discriminação a infecção crônica por esta bactéria em pacientes com bronquiectasia (SUAREZ-CUARTIN et al*.*, 2017).

Um estudo demonstrou que a avidez de IgG sérica contra um pool de antígenos de *P. aeruginosa* aumentou significativamente no início e um ano após o início da infecção crônica por esta bactéria em pacientes com FC, mas não mudou significativamente em pacientes que desenvolveram colonização intermitente. Isto indica que o teste de avidez de IgG sérica pode ser útil na diferenciação entre infecção crônica e colonização intermitente, colaborando na escolha de tratamentos mais adequados em cada situação (MAUCH et al., 2018).

Em uma pesquisa anterior, Mauch (2017) haviam demonstrado que os níveis de IgA contra *P. aeruginosa* na saliva estão significativamente associados aos níveis de IgG sérica contra esta bactéria e aos resultados de cultura microbiológica. Isto sugere que o teste de anticorpos IgA contra *P. aeruginosa* na saliva pode ser útil para a triagem de pacientes com risco de infecção pulmonar crônica por *P. aeruginosa*. Adicionalmente, a baixa concentração de IgA salivar pode ser usada para descartar infecção pulmonar crônica por *P. aeruginosa*.

Análises moleculares também tem sido propostas para avaliar as infecções pulmonares por *P. aeruginosa* em fibrocísticos. Recentemente, foi demonstrado que

durante infecções bacterianas crônicas, um paciente com FC abriga diferentes cepas de *P. aeruginosa* ao longo dos anos. Esta diversidade de genótipos é resultante da infecção por várias cepas e de um processo de microevolução de uma cepa inicialmente adquirida. A existência de diversidade de cepas durante infecções pulmonares crônicas causadas por *P. aeruginosa* pode servir como um marcador de progressão da doença (JARYCH et al., 2021).

A detecção precoce da *P. aeruginosa* em pacientes fibrocisticos é um ponto principal para a erradicação precoce e eficaz em retardar a infecção crônica e mucoide. A utilização da PCR ( Reação em Cadeia da Polimerase) para a detecção de microrganismos aumentou muito, suplantando a cultura convencional devido à sua ótima sensibilidade e capacidade de identificar patógenos de crescimento lento e de difícil cultivo, tendo resultados mais rápidos. Desta forma métodos alternativos para detecção de escarro, como a reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), é utilizado para avaliação microbiológica, de amostras de escarro. Essas amostras quando coletadas devem ser em recipientes estéreis e processados usando um procedimento operacional padrão. Para a detecção molecular de *P. aeruginosa*, 1 mL de uma alíquota de cada amostra de escarro liquefeita é armazenada a –80 °C. A extração de DNA e a amplificação e quantificação de *P. aeruginosa* são realizadas seguindo o protocolo combinado baseado em qPCR, que da um ganho de tempo maior que a cultura convencional. Esse ganho de tempo pode permitir o tratamento mais precoce e, portanto, ter impacto clínico, embora isso ainda precise ser demonstrado em ensaios clínicos randomizados (HÉRY-ARNAUD et al., 2016).

**3 METODOLOGIA DA PESQUISA**

Este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica narrativa a respeito das características clínicas e laboratoriais dos pacientes fibroscísticos que apresentam infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*. A coleta de dados ocorreu entre 03/03/2021 a 18/09/2021 utilizando livros de imunologia, microbiologia e infectologia, sites institucionais e informações divulgadas pelo Ministério da Saúde. Também foi definido como critério de inclusão artigos de acesso livre das bases de dados PubMed e LILACS dos últimos 6 anos (2015 a 2021), os quais foram encontrados utilizando as seguintes palavras-chaves: “fibrose cística” and “pseudomonas aeruginosa”.

**4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar do conhecimento das infecçoes pulmonares pela *Pseudomas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística, há muitos questionamentos quanto a esse conhecimento de grande impacto, pois à medida que aumenta a taxa de sobrevida dos pacientes aumenta a colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, até que se torne um patógeno mais frequente na idade adulta. É vital que o tratamento com antibiótico seja realizado a fim de erradicar as bactérias das vias aéreas, evitando o declínio da função pulmonar desses pacientes com essa doença desde o seu nascimento com o intuito de barrar o aparecimento do fenótipo mucoide de *P. aeruginosa*. O diagnóstico é feito pela cultura de material biológico coletado do trato respiratório, mas outras técnicas tem sido avaliadas para complementar ou substituir a cultura microbiológica. Mesmo que ainda haja controversas de qual seria a melhor conduta a se tomar diante disso, métodos de tratamento eficazes têm sido aplicados para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dessas pessoas.

**REFERÊNCIAS**

ANDRADE, R. C. et al. Comparação da força muscular respiratória, qualidade de vida e capacidade funcional entre adolescentes com fibrose cística com diferentes perfis bacteriológicos. **Fisioter. Pesqui.**, São Paulo, v.25, n. 2, p. 143-150, Jun 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-29502018000200143&lang=pt>. Acesso em: 4 mar. 2021.

ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000300219&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 4 mar. 2021.

BITTENCOURT, T. G. **Aspectos genéticos e epidemiológicos acerca da fibrose cística**. 2015. Trabalho de conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina). Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/6856/1/21202951.pdf>. Acesso em: 4 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. **Fibrose cística**. Biblioteca Virtual em Saúde, 2018. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2675-fibrose-cistica>. Acesso em: 3 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. **Fibrose Cística: tratamento correto controla a doença e melhora a qualidade de vida.** Blog da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/50153-fibrose-cistica-tratamento-correto-controla-a-doenca-e-melhora-a-qualidade-de-vida>. Acesso em: 4 mar. 2021.

BROOKS, G. F. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg.** 26. ed Porto Alegre: AMGH, 2014.

CANDIANI, T.M.S. et al. Impacto de fatores clínicos e laboratoriais no ganho de peso em uma coorte de pacientes com Fibrose Cística diagnosticados pela triagem neonatal. **Rev. Med. Minas Gerais**, v.26, e-1786, 2016. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2067>. Acesso em: 14 set. 2021.

CARVALHO, L. O. R. Avanços no tratamento da pseudomonas aeruginosa em pacientes com fibrose cística. Revista do núcleo interdisciplinar de pesquisa em ciência farmacêutica (NIPCF) UFPR -Edição especial fibrose cística. **Biblioteca digital de periódicos,** 2019.Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/issue/viewIssue/2868/630>. Acesso em: 6 jul. 2021.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas:** fibrose cística: manifestações pulmonares. Ministério da Saúde, n.271, 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares_Recomendacao_271.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2021.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística: Manifestações Pulmonares**. Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares_Recomendacao_271.pdf>. Acesso em: 01 Ago. 2021.

GARCIA-CLEMENTE, M. et al. Impact of Pseudomonas aeruginosa Infection on Patients with Chronic Inflammatory Airway Diseases. **J Clin Med**, v.9, n.12, 3800, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7760986/pdf/jcm-09-03800.pdf>. Acesso em: 14 set 2021.

GBEFC. Grupo brasileiro de estudos de fibrose cística. **Registros brasileiros de fibrose cística**. 2018. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

GONÇALVES, B. S.; GOULART, N. S. S. **Principais aspectos da pseudomonas aeruginosa.** [Repositório Acadêmico da Graduação (RAG)](https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/3) [TCC Ciências Biológicas - Modalidade Médica](https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/43), 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/1554>. Acesso em: 6 Set. 2021.

HÉRY-ARNAUD, G. et al. Avaliação da PCR quantitativa para o diagnóstico precoce da infecção por Pseudomonas aeruginosa na fibrose cística: um estudo de coorte prospectivo. **Clinical Microbiology and Infection,** 2016. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30572-9/fulltext#%20>. Acesso em 18 Set. 2021.

INFANTE, C.S. et al. Fibrose cística em crianças e seu acompanhamento durante 40 anos (1977-2017). **Rev Cubana Pediatr**, v.91, n.3, 2019. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 13 jul. 2021.

JARYCH, D. et al. Molecular analysis of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from cystic fibrosis patients. **Sci Rep**, v.11:15460, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8322141/pdf/41598_2021_Article_95034.pdf>. Acesso em: 17 set. 2021.

LOCK, G. A. **Infecções bacterianas associadas a biofilmes em superfícies bióticas: critérios diagnósticos, tratamentos e perspectivas**. Trabalho de conclusão de Curso da Faculdade de Farmácia – UFRGS, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/183711/001019921.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 6 jul. 2021.

LUBOVICH, S. et al. Fatores de risco associados a exacerbação respiratória em pacientes pediátricos com Fibrose Cística. **Arch. argent. Pediatr**, 2019. Disponível em: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n5a11.pdf>. Acesso em: 20 Jul. 2021.

LUMERTZ, M.S. Comparação entre a evolução de pré-escolares com fibrose cística identificados por triagem neonatal ou por sintomatologia clínica. [**Sci. med**.,](http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=../cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis|database_name=TITLES|list_type=title|cat_name=ALL|from=1|count=50&lang=pt&comefrom=home&home=false&task=show_magazines&request_made_adv_search=false&lang=pt&show_adv_search=false&help_file=/help_pt.htm&connector=ET&search_exp=Sci.%20med.%20(Porto%20Alegre,%20Online)) v.28, n.2, 2018. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/29566/16953>. Acesso em: 13 jul. 2021

MAINZ, J. G. et al. Colonização por Pseudomonas aeruginosa nas vias aéreas superiores e inferiores de uma criança com fibrose cística: abordagem meticulosa do pai para a erradicação bem-sucedida. **J Bras Pneumol**, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/KM57HZBz56BvmF7SGwLjb4x/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 6 jul. 2021.

MAUCH, R.M. et al. IgG avidity to Pseudomonas aeruginosa over the course of chronic lung biofilm infection in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, v.17, n.3, p.356-359, 2018. Disponível em: <https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30883-4/fulltext>. Acesso em: 14 set. 2021.

MAUCH, R.M. et al. Secretory IgA response against Pseudomonas aeruginosa in the upper airways and the link with chronic lung infection in cystic fibrosis. **Pathog Dis**, v.75, n.6, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/femspd/article/75/6/ftx069/3883983> . Acesso em: 14 set. 2021.

MELO, J. T.; FERNÁNDEZ, P. V. Fibrose Cística em adultos. **Revista Médica Clínica Las Condes**, 2015. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015000620>. Acesso em: 20 Jul. 2021.

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. **Microbiologia médica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

NEBES, F. B. et al. Pesquisa de pseudomonas aeruginosa na fibrose cística e caracterização de cepas mucoides. **UniBrasil Centro Universitário**, 2016. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2457>. Acesso em: 07 Agost. 2021.

PEREIRA, T. O. **Regulação da expressão de pioverdina dependente de contato em Pseudomonas aeruginosa.** 2018. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, Instituto de Química, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/07/1007467/dissertcorrigidathaysdeoliveirapereira.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2021.

PESSOA, I. L. et al. Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos. **BJSCR**, v.11, n.4, p.30-36, 2015. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150802_182123.pdf>. Acesso em: 4 mar. 2021.

PIMENTEL, B. R. Erradiação da Pseudomonas aeruginosa na colonização inicial em pacientes com fibrose cística: avaliação do protocolo de um centro de referencia. **Biblioteca Digital**, 2018. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-07052019-141350/publico/BarbaraRiquenaPimentel.pdf>. Acesso em: 6 Set. 2021.

PIRŠ, A. K. et al. Assessment of serology and spirometry and the combination of both to complement microbiological isolation for earlier detection of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. **BMC Pulm Med**, v.16, n.161, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123404/pdf/12890_2016_Article_327.pdf>. Acesso em: 17 set. 2021.

PROCOP, G.W. et al. **Diagnóstico microbiológico**. Texto e átlas. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

RIQUENA , B. et al. Contaminação microbiológica de nebulizantes usados por pacientes com fibrose cística: Um problema subestimado. **J Bras Pneumol**, 2019. Disponível: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/7xCRzvgGF6qK9tDzjGLLm5y/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 13 Agost. 2021.

RIQUENA, B. et al. Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de Pseudomonas aeruginosa em crianças com fibrose cística no Brasil. **J Bras Pneumol**, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/xpNR4R4Y9DxTPstWS5DKf8C/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 8 jul. 2021.

RODRÍGUEZ, S.; MILANO, L. Epidemiología de las infecciones respiratorias por Pseudomonas aeruginosa en pacientes pediátricos**.** [**Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA)**](http://www.ucla.edu.ve/), 2017. Disponível em: <https://revistas.uclave.org/index.php/bmp/article/view/2515/1506>. Acesso em: 6 jul. 2021.

SANDY, N. S. et al. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. **Jornal de Pediatria**, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/BFYqVhQBZym6h8rJDQRdFtQ/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 24 Jul. 2021.

SANTANA, N. N. et al. Fatores associados à qualidade de vida em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v.38, e2018397, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822020000100447&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 4 mar. 2021.

SANTO, A. H.; SILVA-FILHO, L. V. R. F. Tendências de mortalidade relacionada à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017: um estudo de causas múltiplas de morte. **J Bras Pneumol**, 2021;47(2):e20200166. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v47n2/pt_1806-3756-jbpneu-47-02-e20200166.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2021.

SANTOS, I. A. L.; NOGUEIRA, J. M. R.; MENDONÇA, F. C. R. Mecanismos de resistência antimicrobiana em Pseudomonas aeruginosa. **Rev. Brasileira de análises clínicas,** 2015. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/05/RBAC_Vol.47_n1-2-Completa.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2021.

SUAREZ-CUARTIN, G. Anti-Pseudomonas aeruginosa IgG antibodies and chronic airway infection in bronchiectasis. **Respir Med**, v.128:1-6, 2017. Disponível em: <https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(17)30141-5/fulltext>. Acesso em: 17 set. 2021.

TABATABAII, S. A. et al. Contaminação microbiana de nebulizadores domésticos em crianças com fibrose cística e implicações clínicas no número de exacerbações pulmonares. BMC PULM MED, 2020. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006379/>. Acesso em: 13 Agost. 2021.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 962 p.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 6ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 920 p.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 5. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2015. 2489 p.

XAVIER, R.M. **Laboratório na prática clínica.** Consulta rápida. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

YU, E.; SHARMA, S. Cystic Fibrosis. Updated 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>. Acesso em: 3 mar. 2021.