



INCIDÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PULMONAR

Natália Sucharski de Almeida Bona, Mario Rene Sibut Mares de Souza

Resumo

O Trabalho de Conclusão de Curso, aborda a Fibrose Cística (FC), sendo uma condição crônica e progressiva, uma condição causada por mutações no gene CFTR. O estudo visa compreender os mecanismos bioquímicos subjacentes à fisiopatologia, facilitando o melhor entendimento. A FC resulta em secreções viscosas que obstruem pulmões, pâncreas e ductos biliares devido à disfunção da proteína CFTR. A variabilidade na expressão clínica, idade de início dos sintomas e suas manifestações pós-natais são destacadas. A incidência da FC no Brasil é desafiadora incluindo a falta de conhecimento sobre a doença entre profissionais de saúde dificulta o diagnóstico. O trabalho destaca as complicações da FC, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica e infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, prevalentes em pacientes com FC, a pesquisa explora a interação entre *P. aeruginosa* e o sistema imunológico comprometido na FC, evidenciando fatores de virulência bacteriana, sua resistência antimicrobiana, formação de biofilmes e desafios no tratamento são discutidos. Estratégias de prevenção, como a segregação de pacientes, são abordadas, enfatizando a importância da conscientização e pesquisa contínua para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com FC. O estudo contribui para avanços na compreensão e manejo da FC, oferecendo esperança para futuros tratamentos e prevenção.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa. Fibrose Cística. Doença pulmonar. Resistência bacteriana.*

Introdução

A Fibrose Cística é uma doença geneticamente adquirida, atingindo diretamente o sistema pulmonar, levando gradativamente manifestações clínicas de caráter infeccioso e supurativo, devido sua recorrência essa doença agrava-se pela sua cronicidade, levando o indivíduo a obter insuficiência respiratória (RATJEN FELIX, 2003). Segundo Geovan (1996) os indivíduos afetados pela fibrose cística (FC) apresentam uma notável suscetibilidade à infecção e ao estabelecimento de patógenos no trato respiratório. Incluindo certas bactérias gram-negativas que não fermentam açúcar, como a *Pseudomonas aeruginosa*. É importante notar que a prevalência desse patógenos varia de acordo com a idade dos pacientes, por exemplo, *P. aeruginosa* tende a surgir mais tarde. No entanto, é crucial destacar que a sequência específica de infecções está sujeita a influências significativas, como práticas terapêuticas, vigilância microbiológica, hospitalizações, exposição a outros pacientes com FC e fatores ambientais ainda não totalmente compreendidos.

A infecção respiratória crônica é uma preocupação médica significativa em todo o mundo, afetando especialmente pacientes com condições subjacentes, como a fibrose cística (FC). Entre os vários patógenos responsáveis por essas infecções, a *Pseudomonas aeruginosa* emerge como um dos protagonistas mais notáveis. Sua capacidade de causar infecções agudas e crônicas tem suscitado um interesse substancial na comunidade médica e científica (PENDLETON et al.2013, REYNOLDS, KOLLEF, 2021). A *Pseudomonas Aeruginosa*, trata-se de um micro-organismo

oportunista pertencente ao grupo dos bacilos gram-negativos não fermentadores de açúcar, encontrando-se amplamente disseminado na natureza e demonstrando uma afinidade particular por ambientes úmidos. Há indícios que sugerem que a maioria das pessoas com fibrose cística adquire a *Pseudomonas aeruginosa* por meio do contato com fontes naturais (HAUSER, 2011).

1 Objetivo Geral

Investigar a incidência da infecção por *pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

2 Objetivos Específicos

Analisar os mecanismos de infecção envolvidos e os aspectos clínicos associados a pacientes com Fibrose Cística.

Explorar fatores contribuintes para a resistência a infecção.

Compreender melhor tratamento clínicos buscando identificar principais desafios e prevenção.

3 Fundamentação Teórica

A fibrose cística (FC) é uma condição crônica e progressiva que se manifesta predominantemente na população caucasiana, embora possa ocorrer em grupos étnicos diversos e afetar igualmente ambos os sexos. A FC é uma doença de herança autossômica recessiva resultante de mutações no gene CFTR (Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística), este gene está situado no braço longo do cromossomo 7, especificamente no locus 7q31, e é segmentado em 27 éxons, resultando na formação de uma proteína composta por 1.480 aminoácidos (ELBORN, 2016). O gene responsável pela FC foi identificado, clonado e sequenciado com o objetivo de compreender os mecanismos bioquímicos subjacentes à fisiopatologia da doença, o que, por sua vez, tem facilitado o tratamento e o manejo de suas complicações, (ROSA, 2008). Essas mutações levam o organismo a produzir secreções espessas e viscosas que tendem a obstruir os pulmões, o pâncreas e os ductos biliares. O defeito subjacente na fibrose cística (FC) está relacionado à redução na passagem de íons de cloro através da membrana apical das células epiteliais. Isso resulta em um comprometimento no transporte de cloreto em indivíduos afetados pela FC. As implicações dessa disfunção da proteína CFTR (Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística) variam dependendo dos tecidos envolvidos.

Nas glândulas sudoríparas, a função normal da CFTR é reabsorver o cloro do interior da glândula. No entanto, quando a CFTR apresenta falhas, o cloro não é mais reabsorvido, levando a concentrações elevadas de cloro no interior da glândula. Além disso, a CFTR também regula outras proteínas como ORCC e EnaC (DEVLIN, 1998). Quando a CFTR apresenta defeitos, o cloro não é



reabsorvido devido à inatividade do ORCC, e o sódio é hipersecretado devido à hiperatividade do EnaC. Isso resulta em concentrações elevadas de cloro e sódio no suor, o que é uma característica conhecida como “suor salgado” observada em pacientes com FC.

A fibrose cística (FC) é uma condição caracterizada por uma notável variabilidade na sua expressão clínica. Isso significa que a gravidade da doença pode diferir substancialmente entre os indivíduos afetados. Além disso, a idade de início dos sintomas varia, abrangendo desde o período neonatal até a vida adulta. Alguns pacientes podem permanecer assintomáticos por vários anos, conforme observado por (SIMMONDS, 2010). É importante destacar que a FC é essencialmente uma condição pós-natal, com poucas manifestações clínicas no momento do nascimento. Alguns desses sinais podem incluir íleo meconial, volvulus, atresia ou obstrução intestinal, resultantes da produção anormal de muco no trato intestinal. Durante a gestação, os fetos afetados pela FC geralmente têm uma duração normal da gestação, embora possam apresentar um peso ao nascimento ligeiramente reduzido, conforme observado por (BOYER, 1955). Em geral, a doença não se manifesta antes do nascimento, e mesmo nos casos em que há alguma manifestação, o desenvolvimento do feto ocorre de maneira normal. Parte superior do formulário

Segundo o Ministério da Saúde, a incidência da fibrose cística no Brasil é de um caso para cada 2.500 nascidos vivos. No entanto, estudos realizados, em cinco estados brasileiros apontaram que a incidência na região foi de 1 caso para cada 7.500 nascidos vivos, principalmente entre os descendentes euro-brasileiros. É importante notar que a obtenção de dados epidemiológicos precisos sobre a fibrose cística no Brasil é uma tarefa desafiadora, uma vez que os poucos estudos realizados muitas vezes se limitam a pequenas populações de pacientes em cidades ou estados específicos (NETO, 2009).

Uma das principais barreiras para o diagnóstico da fibrose cística no Brasil reside no fato de que a doença é relativamente desconhecida, não apenas pela população em geral, mas também por profissionais de saúde. Isso se deve, em parte, à crença de que a FC é uma condição extremamente rara em nossa população, levando a situações em que o diagnóstico da FC não é considerado inicialmente pelos médicos, mesmo quando os pacientes apresentam sintomas clínicos compatíveis com a doença.

3.1. Impacto no Sistema Respiratório e Infecções Associadas

O paciente afetado pela fibrose cística (FC) apresenta secreções mucosas anormalmente espessas e viscosas que tendem a obstruir os ductos das glândulas exócrinas. Isso contribui para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica e níveis elevados de eletrólitos no suor. Além disso, a FC é caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas. Os produtos de secreção das glândulas mucosas no pulmão e no trato gastrointestinal sofrem alterações físicas, levando a complicações clínicas que incluem bronquite crônica supurativa com destruição do tecido pulmonar, insuficiência pancreática, diabetes mellitus, doença hepática e comprometimento

do sistema reprodutivo tanto masculino quanto feminino (LOPES 2010). Problemas no sistema respiratório desempenham um papel significativo na morbidade e mortalidade de pacientes com fibrose cística, respondendo por mais de 90% dos casos (TEBBUTT, 1998). Segundo Alvarez (2002) esses problemas se desenvolvem progressivamente e variam em intensidade. A gravidade do acometimento respiratório é um fator crucial para determinar o prognóstico da doença. Ao nascimento, as crianças com fibrose cística geralmente têm pulmões estruturalmente normais. No entanto, ao longo do tempo, infecções e inflamações recorrentes resultam em hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória crônica (HODSON, 2000).

Segundo Marshall (2020) as infecções respiratórias crônicas e recorrentes desempenham um papel crucial no desenvolvimento de doença pulmonar crônica progressiva, resultando em danos progressivos aos tecidos e comprometimento da função pulmonar.

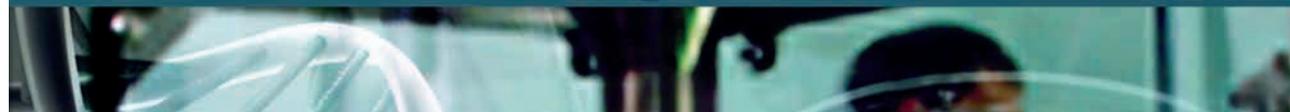
Em pacientes com fibrose cística, a *Pseudomonas aeruginosa* é o microrganismo predominante associado a infecções. Estima-se que a infecção crônica afete entre 50% e 70% dos pacientes antes dos 30 anos de idade (KOZIERKIEWICZ, 2019). Na infância, pacientes com fibrose cística geralmente enfrentam episódios isolados de infecção, que podem ser erradicados eficazmente nesta fase (RANGANATHANI, 2017). No entanto, à medida que a doença progride, os pacientes com FC experimentam um aumento nas reinfeções. Estudos moleculares demonstraram que cada infecção subsequente pode ser causada pela mesma cepa genotipicamente relacionada à infecção inicial ou por uma nova cepa adquirida do ambiente.

3.2 Mecanismos de Infecção por Pseudomonas Aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria gram-negativa com formato de bastonete, capaz de prosperar em ambientes com ou sem oxigênio. Ela se liga às células epiteliais das vias aéreas do hospedeiro usando estruturas como flagelos, pili e componentes da membrana externa (BUCIOR, 2012). Para invadir as células epiteliais, *P. aeruginosa* pode se aproveitar de junções celulares enfraquecidas, que podem ocorrer durante o crescimento celular, morte celular ou em resposta a concentrações significativas da bactéria em pontos específicos, escapando assim da resposta imunológica e causando danos citotóxicos dependentes da exotoxina-S (ExoS) de *P. aeruginosa* (Rangel, 2015).

Indivíduos com sistema imunológico comprometido ou células epiteliais danificadas, como é comum em pacientes em ventilação mecânica, estão particularmente suscetíveis a infecções por *P. aeruginosa* (Hancock, 2013). Além disso, a exposição prévia a antibióticos foi identificada como um fator de risco adicional, possivelmente relacionada a alterações induzidas por antibióticos no microbioma pulmonar (SEGAL, 2014) e nos subconjuntos do sistema imunológico inato, como os macrófagos, presentes no ambiente microbiano (CLARCK, 2014).

Os mecanismos que permitem a *P. aeruginosa* direcionar-se a tecidos danificados ou colonizar pacientes hospitalizados com diferentes condições subjacentes (como infecções fora



dos pulmões, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou cirurgias) ainda não estão completamente elucidados (SADIKOT, 2005). O processo de sinalização por quórum (QS), que envolve a capacidade da bactéria de “sentir” e responder ao ambiente, em conjunto com fatores de adesão, componentes de membrana e sistemas de secreção, desempenha um papel fundamental no início, na propagação e na manutenção da infecção aguda por *P. aeruginosa* (LEE, 2015). O flagelo e os pili desempenham funções importantes facilitando sua capacidade de se mover e aderir aos tecidos do hospedeiro, além disso, é importante mencionar que os pili desempenham outra função relevante: eles podem servir como receptores para determinados tipos de bacteriófagos, que são vírus que infectam bactérias. Atualmente, estão em andamento investigações terapêuticas com o objetivo de explorar o uso desses bacteriófagos no tratamento das infecções por *P. aeruginosa* (KIM, 2012). Essa abordagem inovadora pode oferecer novas perspectivas para combater eficazmente as infecções causadas pelo agente, tornando alvos de interesse para possíveis tratamentos terapêuticos. A bactéria é caracterizada por ter um único flagelo polar (SAMPEDRO, 2015) que é fundamental para sua mobilidade e para o estabelecimento de infecções agudas. A proteína capilar do flagelo, conhecida como FlhD, desempenha um papel crucial na adesão da bactéria às mucinas encontradas nas vias aéreas superiores (ARORA, 1998).

Os flagelos e pili de *Pseudomonas aeruginosa* desempenham um papel crucial na interação com a mucina e os receptores presentes na superfície das células epiteliais da via respiratória superior (ADAMO, 2004). A capacidade desse microrganismo de invadir as células epiteliais pode ser desencadeada pela injeção de uma molécula efetora, a VgrG2b, mediada pelo sistema de secreção T6SS, que direciona a rede de microtúbulos da célula hospedeira e possibilita a internalização dependente de microtúbulos do patógeno (SANA, 2015). Esse mecanismo parece estar associado à ativação de sinais específicos nas células epiteliais, particularmente envolvendo a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e a proteína quinase B/Akt (Akt), que são essenciais para a internalização da bactéria (KIERBEL, 2005).

A liberação da proteína ExoA através do sistema de secreção tipo II (T2SS) e a injeção de toxinas adicionais pelo sistema de secreção tipo III (T3SS) (HAUSER, 2009) nas células epiteliais causam danos ao epitélio e abrem caminhos para a superfície basolateral. Nesse local, as bactérias preferencialmente aderem e se fixam, graças às interações de ligação entre o epitélio e os flagelos bacterianos (BUCIOR, 2012). A ativação do sistema de sinalização por quórum sensing (QS) estimula sinais celulares envolvidos na produção de fatores de virulência (LEE, 2015). Além disso, proteases e elastases desempenham um papel na degradação da mucina, IgA, e na desestabilização das junções apertadas epiteliais (HANCOCK, 2013).

A piocianina tem a capacidade de reduzir a frequência dos movimentos ciliares (WILSON, 1987) e induzir o aumento da hiperplasia das células caliciformes, levando a uma hipersecreção de mucina (KUANG, 2012). Isso pode ocorrer como resultado do aumento da diferenciação de células de club em células caliciformes (HARROD, 2002). Além disso, a diferenciação das células de club pode estar relacionada à interação da piocianina ou quinurenina, com o AHR (receptor de



hidrocarboneto aromático) nas células de club, já que o AHR é altamente expresso nesse tipo de célula e é conhecido por se ligar a outros ligantes do AHR em células de club humanas in vitro (CHANG, 2006).

Ligantes distintos do AHR de xenobióticos, como a curcumina, indole-3-carbinol e a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina, também desempenham um papel na modulação da inflamação e fibrose pulmonar (BEAMER, 2013), indicando que os ligantes do AHR produzidos pelo microrganismo são fundamentais na resposta do hospedeiro.

A doença pulmonar obstrutiva é um fator substancial de morbidade e a principal causa de mortalidade em pacientes com fibrose cística (DAVIS, 2007). Diversas teorias estão sendo estudadas para explicar os eventos iniciais que levam ao desenvolvimento da patologia pulmonar na FC, e todas elas estão ligadas às interações entre o patógeno e o hospedeiro. Em termos gerais, as deficiências na resposta imunológica devido à disfunção do CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) resultam em uma predisposição a infecções pulmonares agudas e, eventualmente, crônicas, com agentes patogênicos oportunistas (STARNER, 2005). Como resultado, uma combinação de produtos inflamatórios do sistema imunológico do hospedeiro e fatores de virulência bacteriana leva a danos pulmonares progressivos ao longo da vida dos pacientes com FC, resultando em insuficiência respiratória, necessidade de transplante pulmonar e, por fim, óbito.

A compreensão dos eventos iniciais no desenvolvimento da doença de FC é fundamental, uma vez que os pacientes com FC podem apresentar sinais de alterações permanentes na arquitetura pulmonar nos primeiros 5 anos de vida (ELBORN, 2004). Aos 3 anos de idade, muitos pacientes com FC já apresentam sinais de aprisionamento de ar, obstrução das vias aéreas devido ao muco espesso e bronquiectasia (isto é, alargamento persistente das vias aéreas) evidentes em exames de tomografia computadorizada (TC). Além disso, nesse estágio, níveis elevados de marcadores inflamatórios, como elastase neutrofílica (NE), são observados. Os pacientes também podem ter infecções pulmonares polimicrobianas com patógenos persistentes em estágios avançados da doença, como *Pseudomonas aeruginosa* (ROSENOW, 2015).

No campo da pesquisa, muitas informações sobre a fisiopatologia precoce da doença de FC foram obtidas por meio de estudos in vitro e in vivo. Embora as pesquisas in vivo tenham se beneficiado do desenvolvimento relativamente recente de modelos animais, como furões e porcos com FC (ROGERS, 2008), a maioria dos estudos com animais continua a utilizar modelos de ratos (HUAUX, 2014). Além disso, a pesquisa translacional que envolve a análise de amostras de lavagem broncoalveolar (LBA) e células imunológicas obtidas diretamente de pacientes com FC tem contribuído significativamente para a compreensão da interface hospedeiro-micróbio. No entanto, em alguns casos, esses estudos também geraram controvérsias em relação ao papel da disfunção imunológica primária na FC (RIEBER, 2014).

Da mesma forma, uma segunda teoria relacionada ao desenvolvimento da doença pulmonar na fibrose cística (FC) envolve a alteração do pH da camada de líquido superficial (ASL, do inglês



“Airway Surface Liquid”). A função reduzida do CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) diminui a secreção de bicarbonato nas vias aéreas, resultando na acidificação do ASL. De fato, alguns estudos demonstraram que o ASL em pacientes com FC é mais ácido em comparação com o de pacientes saudáveis (CANTIN, 2013).

O ASL mais ácido nos pulmões de pacientes com FC tem diversas consequências. Em primeiro lugar, a ASL ácida diminui a capacidade de eliminar bactérias devido à função comprometida dos peptídeos antimicrobianos catiônicos (PEZZULO, 2012). Os AMPs (peptídeos antimicrobianos catiônicos), são pequenas proteínas do sistema imunológico inato que têm ampla atividade antimicrobiana contra patógenos bacterianos e virais, além de funções imunomoduladoras (ROSEINSTEIN, 2009). Sob condições de pH ácido, a atividade dos AMPs nas vias aéreas de pacientes com FC, incluindo a β -defensina-3 humana (hBD-3) e a LL-37, é reduzida.

Por fim, o ASL ácido ativa proteases que podem causar danos diretos ao tecido pulmonar e degradar os efetores do sistema imunológico inato (BRITIGAN, 1993).

Vários estudos também sugerem que a disfunção primária do sistema imunológico devido à falta de CFTR contribui para a doença pulmonar na FC. No entanto, essa teoria ainda é motivo de debate. Grande parte da controvérsia gira em torno da questão de se os defeitos imunológicos intrínsecos promovem um ambiente pulmonar hiperinflamatório na FC ou se a infecção bacteriana é o primeiro evento que desencadeia a inflamação precoce nos pulmões dos pacientes com FC (RATNER, 2012).

Na verdade, há várias evidências que sustentam a ideia de hiperinflamação nos tecidos da FC, independentemente da infecção bacteriana. Estudos demonstraram níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios em culturas de células epiteliais da FC e em amostras de tecido da FC que não apresentam infecções (DELOS, 2006). Pesquisas em modelos de camundongos e furões com FC mostram que animais recém-nascidos com mutações CFTR já apresentam inflamação pulmonar na ausência de bactérias e fungos detectáveis. Embora a possibilidade de infecção viral precoce não tenha sido descartada, as evidências incluem a infiltração precoce de neutrófilos e macrófagos nos pulmões de camundongos e altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-8 (IL-8), no líquido obtido na lavagem broncoalveolar de furões recém-nascidos com FC (em comparação com animais saudáveis).

Pseudomonas aeruginosa apresenta vários fatores de virulência durante a infecção, permitindo a evasão da resposta do hospedeiro. Esses fatores incluem lipases, proteases, rhamnolipídeos, piocianina, moléculas de detecção de quorum (QS), catalases e exopolissacarídeos (ROSON, 1998). Alguns desses fatores prejudicam diretamente o tecido do hospedeiro e perturbam as funções das células imunológicas. No entanto, é importante considerar os fatores que afetam especificamente os neutrófilos, uma vez que se acredita que o recrutamento de neutrófilos, a fagocitose e a produção de antimicrobianos derivados de neutrófilos (ou seja, conteúdo granular) sejam essenciais para a eliminação de *Pseudomonas aeruginosa*, os fatores de virulência, também têm um impacto direto na capacidade dos neutrófilos de combater a bactéria de várias maneiras. Por exemplo, as exotoxinas

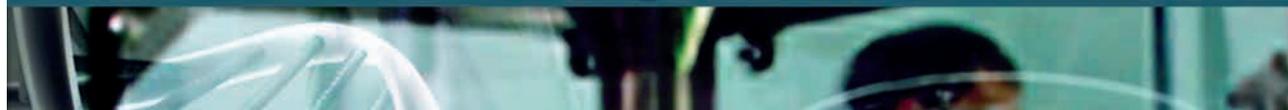


produzidas pelo sistema de secreção tipo III da *Pseudomonas aeruginosa* causam danos diretos aos neutrófilos (DIAZ, 2008); a piocianina, seu pigmento azul-esverdeado, induz a apoptose dos neutrófilos (ALLEN, 2005); e os rhamnolipídeos, que são potentes detergentes, levam à necrose dos neutrófilos (ALHED, 2009). Foi demonstrado que a protease alcalina da *Pseudomonas aeruginosa* degrada as proteínas do complemento, inibindo assim a capacidade dos neutrófilos de eliminar a bactéria através do complemento (LAARMAN, 2012). A expressão de todos os fatores de virulência mencionados acima é regulada pelo sistema de detecção de quorum (QS), um mecanismo de controle transcricional ativado pela densidade bacteriana por meio da produção de moléculas sinalizadoras difusíveis (ou seja, autoindutores). Sabe-se que o QS é ativado nas vias aéreas da fibrose cística, e foi demonstrado que cepas de *Pseudomonas aeruginosa* deficientes em QS exibem uma virulência reduzida (DOBRINDT, 2009). Dessa forma, vários fatores de virulência prejudicam diretamente as células fagocíticas ou interferem nas funções efetoras que são essenciais para a eliminação da bactéria no organismo.

3.3 Desafios e Avanços na Prevenção e Controle de Infecções em Fibrose Cística: Estratégias Atuais e Futuras Perspectivas

O direcionamento para aprimorar as práticas de prevenção e controle de infecções (PCI) na fibrose cística tem progredido à medida que nossa compreensão sobre o potencial de disseminação de patógenos tem se expandido. A prática de separar pacientes com fibrose cística que apresentam culturas positivas das vias aéreas em grupos segregados de acordo com o patógeno (por exemplo, epidemia de *Pseudomonas aeruginosa*) e a aplicação da segregação universal (sem interações entre pacientes) são medidas de longa data para evitar a disseminação de infecções cruzadas, e essas práticas continuam a ser amplamente adotadas nos centros de fibrose cística na Europa (KAREM, 2005). Estudos observacionais retrospectivos conduzidos após a implementação da segregação de coortes mostraram reduções no número de casos prevalentes (JANSEM, 2005) e novos casos (MANSFELD, 2016) de infecções epidêmicas. Os antibióticos são frequentemente prescritos como parte do tratamento para infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Embora essas substâncias tenham sido responsáveis por salvar inúmeras vidas ao longo das últimas nove décadas, seu uso não está isento de desafios. Em primeiro lugar, o uso generalizado de antibióticos tem contribuído para o aumento da resistência bacteriana a essas substâncias (KORPELA, 2016). Em segundo lugar, atualmente, não há nenhum antibiótico disponível no mercado que seja eficaz contra todos os patógenos bacterianos, tornando crucial a seleção adequada de antibióticos para fins profiláticos (DAVIES, 1994).

A formação de um biofilme é um fator que contribui para a persistência de *Pseudomonas aeruginosa* e pode desempenhar um papel na patogênese das exacerbações pulmonares (DEVANTER, 2005). Nesse contexto, a dificuldade de antimicrobianos em penetrar no biofilme bacteriano é considerada uma das principais razões para o insucesso da terapia anti-*Pseudomonas*



(CIOFU,2019). No entanto, estudos recentes forneceram evidências de um microbioma altamente complexo nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística, que inclui não apenas os patógenos pulmonares tradicionais associados à fibrose cística, mas também outros micro-organismos (BACCI, 2020). Com melhorias significativas na gestão e na expectativa de vida dos pacientes com fibrose cística, juntamente com crescentes preocupações globais sobre o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (RAM), a necessidade de estratégias eficazes na prevenção e tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente se torna cada vez mais evidente. Recentemente, um grupo de trabalho internacional foi estabelecido para abordar a questão da RAM em indivíduos com fibrose cística (FLUME, 2018). A identificação inicial de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente está correlacionada com um risco elevado de insucesso na erradicação (COHEN,2016). Além disso, as taxas de ocorrência de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente aumentam em paralelo com a idade e a gravidade da doença (STEFANI,2017). Um desafio fundamental no contexto da RAM em pacientes com fibrose cística é a disparidade entre os resultados dos testes de suscetibilidade antimicrobiana conduzidos em laboratório e a resposta clínica às terapias antimicrobianas (WATERS, 2019). Portanto, é essencial o desenvolvimento de abordagens laboratoriais mais eficazes para prever a resposta ao tratamento.

A estratégia de prevenção e controle de infecções em pacientes com FC inclui a segregação de grupos com base nos patógenos envolvidos e o uso de antibióticos. No entanto, a resistência antimicrobiana e a formação de biofilmes complicam o tratamento (KORPELA, 2016). O desenvolvimento de um biofilme é uma preocupação, e a microbiota das vias aéreas dos pacientes com FC é complexa e envolve não apenas patógenos tradicionais, mas também outros micro-organismos (BACCI, 2020). Com melhorias no tratamento da FC e crescentes preocupações com a resistência antimicrobiana, a prevenção e tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente se tornaram cruciais, e a criação de um grupo internacional de trabalho visa abordar esse desafio (FLUME, 2018).

A FC é uma doença complexa, e a pesquisa continua a explorar sua fisiopatologia e maneiras de aprimorar o tratamento. A compreensão dos eventos iniciais no desenvolvimento da doença pulmonar na FC é fundamental, uma vez que os pacientes podem apresentar alterações permanentes na arquitetura pulmonar nos primeiros anos de vida (ELBORN, 2004). Além disso, a interação entre a FC e o sistema imunológico, bem como os fatores de virulência da *Pseudomonas aeruginosa*, desempenham um papel fundamental nas complicações pulmonares da doença (DAVIS, 2007).

Embora permaneçam desafios na prevenção e tratamento da FC, os avanços na pesquisa e no manejo da doença oferecem esperança para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. A busca por novas estratégias de tratamento e prevenção, juntamente com a conscientização sobre a FC, são cruciais para enfrentar esse desafio de saúde.

4 Material e Método

Será realizada uma revisão de literatura sobre incidência e aspectos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Utilizando bases científicas como Pubmed Central (National Library of Medicine); Scielo, sendo realizado a seleção dos artigos e textos a partir dos seguintes descritores: Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, pacientes com fibrose cística, Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. O período de pesquisa bibliográfica será em julho a setembro de 2023, e a revisão contou com trabalhos em língua portuguesa e inglesa dos últimos dez anos.

Referências

- AGNIESZKA Iwańska, ELŻBIETA Anna et.al, Phenotypic and genotypic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients with chronic infections, National Library of Medicine, 20 July 2023.
- BOLING Thomas, et.al, Mechanisms and Targeted Therapies for *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection, National Library of Medicine, 15 Mar. 2018.
- HAACK Adriana, GONÇALVES Giselle, et.al Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: o que devemos saber, Com. Ciências Saúde. 2014; 25(3/4):245-262.
- HAUSER, Jain Et.al, Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. National Library of Medicine 2011; 24:29-70.
- JR., Govan et.al, Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*, National Library of Medicine, 1996, sep.
- MAURIELI katiana, SILVEIRA Eliandra, et.al, Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil, J. bras. pneumol. 44 (06) • Nov-Dec 2018.
- MENDES Mirelly, SOFIATY Stéfanny, et.al, recursos fisioterapêuticos e aspectos clínicos em pacientes com fibrose cística, issn 2675-5025 - revista recifaqui, V. 1, N. 11, 2021.
- PENDLETON, Jack, Clinical relevance of the ESKAPE pathogens, National Library of Medicine, 2014. Jan.10.
- PARKINS, Michael, et.al Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis National Library of Medicine, 2018, Aug. 29.
- TACETTI, Giovanni, et.al Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives, National Library of Medicine, 2021. Mar.22.
- TENORIO Daniela, study of polymorphisms in genes associated with clinical gravity of cystic fibrosis, Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, campinas 2013.
- WOOD, Stephen, et.al *Pseudomonas aeruginosa*: Infections, Animal Modeling, and Therapeutics, National Library of Medicine, 2023, Jan.3.
- WOZNIAK Daniel, et.al Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface, National Library of Medicine, 2019. May 29.
- ZEMANICK, Edith, et.al Prevention of chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis, National Library of Medicine, 2021. Oct.25.