

Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: o que devemos saber

Pathophysiology of Cystic Fibrosis and drugs commonly used in respiratory manifestations: what should we know

Adriana Haack¹
Giselle Gonçalves Argão²
Maria Rita Carvalho Garbi Novaes³

¹Prof. Dra. do Curso de Nutrição da Universidade Paulista (UNIP), Campus Brasília-DF, Brasil

²Farmacêutica.Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Brasil.

³Prof. Dra. do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS/FEPECS e da Pós-graduação *Stritu Sensu* em Ciências da Saúde da FEPECS e da Universidade de Brasília.
E-mail: ritanovaes@ig.com.br

Endereço para Correspondência:
Profª Dra. Adriana Haack
E-mail: adrianahaack@hotmail.com

Recebido em 23/julho/2014
Aprovado em 04/fevereiro/2015

RESUMO

Introdução: A fibrose cística é caracterizada por infecções crônicas nas vias respiratórias e alterações no trato digestório. É uma doença de herança autossômica recessiva e pode ser diagnosticada na infância através de programas como a triagem neonatal e, dessa forma, estabelecer tratamento precoce.

Objetivo: Identificar a fisiopatologia das manifestações respiratórias causada pela fibrose cística, relacionando o tratamento com as principais drogas administradas.

Métodos: Trata-se de uma revisão da literatura, com ênfase nos últimos 12 anos, utilizando-se artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados SciELO, Lilacs, PubMed e MedLine, nos idiomas português e inglês. Foram selecionados estudos clínicos randomizados, observacionais, experimentais, epidemiológicos, entre outros, com significância estatística de 5%.

Resultados: A divulgação de forma mais ampla da doença e seu tratamento está relacionada a locais onde hajam centros de referência. O estudo da fisiopatologia da enfermidade e as drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias visa demonstrar quais medicamentos e posologias vem sendo habitualmente utilizado com eficácia, com isso, uma melhora do quadro clínico dos pacientes e qualidade de vida.

Conclusão: É uma doença que acomete uma variedade de órgãos e que há uma variedade de fármacos disponíveis para o tratamento, acompanhamento e melhora na sobrevivência dos fibrocísticos, principalmente quando são oferecidos a estes pacientes o acesso às políticas públicas de saúde como o diagnóstico precoce e a assistência para a aquisição de medicamentos especializados, disponíveis para os usuários de programas especializados e de alta complexidade do Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: Fibrose cística, medicamentos, terapêutica, antibióticos

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis is a disease characterized by chronic airway infections and changes in the digestive tract. It is an autosomal recessive disease and can be diagnosed in children through programs such as newborn screening and thus establish early treatment.

Objective: Identify the pathophysiology of respiratory disease caused by cystic fibrosis, correlating with the main treatment administered drugs.

Methods: This is a review of the literature with emphasis on the last 12 years, using scientific articles published in journals indexed in databases SciELO, Lilacs, PubMed and MedLine, in Portuguese and English. After the survey were selected randomized clinical trials, observational, experimental, epidemiological, among others, with statistical significance of 5%.

Results and Discussion: The dissemination more broadly the disease and its treatment is related to places where there are reference centers and several difficulties encountered in the treatment and monitoring. Thus, the study of the pathophysiology of the disease and drugs commonly used in respiratory symptoms aims to demonstrate current drugs, which has shown a proven and significant improvement in the clinical picture of patients and quality of life.

Conclusion: Cystic Fibrosis is a disease that affects a variety of organs and that there are a variety of drugs available for treatment, monitoring and improvement in survival of CF patients, especially when these patients are offered access to public health policies as early diagnosis and assistance for the acquisition of specialized medicines available for users of specialized programs and high complexity of the Unified Health System.

Keywords: Cystic fibrosis, medications, therapy, antibiotics

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, crônica e progressiva, predominante na população caucasiana e pode estar presente em todos os grupos étnicos e atingem igualmente ambos os sexos. É uma doença de herança autossômica recessiva causada pela mutação no gene do Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (CFTR) localizado no cromossomo 7, que induz o organismo a produzir secreções espessas e viscosas

que obstruem os pulmões, o pâncreas e o ducto biliar. O gene da FC foi identificado, clonado e sequenciado a fim de se conhecer os mecanismos bioquímicos responsáveis pela fisiopatogenia da doença, facilitando o tratamento e suas complicações^{1,2}.

A prevalência da FC varia de acordo com a etnia, de 1/1900 até 1/5 mil caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Ca-

namá, 1/14 mil negros americanos, e 1/39 mil na Finlândia, sendo considerada rara em asiáticos e africanos. No Brasil, estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1: 7.000 no país. A vida média dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença¹³.

Há implementações de registros sobre a doença em todo o mundo, que promovem coleta e armazenamento de dados de pacientes e que são acompanhados nos Centros de Atendimento à Fibrose Cística. No Brasil, na região Centro-Oeste o número de pacientes por região de origem (nascimento) é de 18 (1,5%)⁴.

O paciente portador de FC apresenta secreções mucosas espessas e viscosas, obstruindo ductos das glândulas exócrinas, que contribuem para o aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crônica e níveis elevados de eletrólitos no suor¹.

O tratamento da FC visa manter os pulmões limpos, através de aerossóis e fisioterapia respiratória e manter o bom estado nutricional, com suplementação de nutrientes e enzimas pancreáticas. Quando há infecções em vigência, antibióticos são necessários, requerendo muitas vezes a hospitalização do paciente⁵.

A doença também é caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas. Os produtos de secreção das glândulas mucosas no pulmão e no trato gastrointestinal apresentam alterações físicas e as complicações clínicas associadas com essas alterações incluem o desenvolvimento de bronquite crônica supurativa com destruição do parênquima pulmonar, insuficiência pancreática, diabetes mellitus, doença hepática e comprometimento do sistema reprodutor masculino e feminino⁶.

Devido aos vários sistemas envolvidos e a variabilidade e cronicidade da doença, uma abordagem multidisciplinar acompanhada em Centros de Referência é essencial para auxiliar o paciente e sua família a compreenderem a doença e aderirem ao tratamento⁷.

A terapia atual da FC inclui a manutenção de estado nutricional, remoção das secreções das

vias aéreas, antibióticos, além da suplementação da dieta e o uso de minerais e vitaminas^{1,8,9}.

Quando a doença é diagnosticada, e tem caráter crônico com várias manifestações clínicas, requer continuamente o uso de medicamentos (antibióticos, broncodilatadores, mucolíticos) associados a procedimentos como fisioterapia respiratória, oxigenioterapia, transplante de pulmão, reposição de enzimas digestórias e suporte nutricional^{1,8}.

A doença pulmonar na fibrose cística caracteriza-se pela colonização de bactérias nas vias respiratórias, que podem levar a danos irreversíveis, que aparecem na maioria das vezes na seguinte ordem: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, *Pseudomonas cepacea* e membros do complexo *Burkholderia cepacia*^{1,8,10}.

A Organização Mundial de Saúde recomenda variadas ações nos serviços de atendimento aos fibrocísticos (ex .Centros de Referência) como a triagem neonatal para identificar os recém-nascidos afetados; implementações de laboratórios para identificar as mutações da FC; desenvolvimento de centro diagnóstico de tratamento com equipe multidisciplinar; estabelecimento de uma organização nacional envolvendo familiares; e aumento da colaboração entre os grupos e outras organizações^{11,12,4}.

A FC requer continuamente o uso de medicamentos, assim como assistência multidisciplinar, o que torna o custo médio do tratamento muito caro para as famílias. Por esse motivo, os fibrocísticos e suas famílias têm garantido o direito de receber assistência do governo, mediante o Sistema Único de Saúde (SUS)¹³, de acordo com o protocolo clínico do Ministério da Saúde que disponibiliza dornase alfa para manifestações pulmonares e enzimas pancreáticas para insuficiência pancreática³.

No Brasil são grandes os esforços para que FC seja diagnosticada precocemente na infância, pelos programas de triagem neonatal ou pelo teste de suor. Nesse sentido, foi publicada a Lei n.º 4.180, de 06 /08/2008 e o Decreto N.º 28.375, de 08 /08/2008 para que as ações fossem padronizadas e seguidas no território nacional^{14,15}.

Muitas são as ações em todas as unidades da federação, inclusive no Distrito Federal, a favor do diagnóstico precoce e até o fornecimento de fórmulas especiais como os suplementos alimentares fornecidos pela Portaria nº 94/1909, publicada no Distrito Federal em 2009¹³.

O objetivo do presente estudo foi realizar, na literatura, uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia da fibrose cística e as drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias, que são conhecimentos essenciais durante o manejo da FC, assim como, mostrar a assistência farmacêutica oferecida a esta clientela em tratamento e acompanhamento pela rede pública de atenção à saúde.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, com ênfase nos últimos 12 anos, compreendida sobre o tema “Fibrose Cística”, utilizando-se artigos científicos indexados nas bases de dados virtuais Scientific Electronic Library Online (SciELO), Sciences Information (Lilacs), United States National Library of Medicine (PubMed) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), utilizando-se os descritores: Fibrose cística, medicamentos, terapêutica e antibióticos, presentes nos descritores em ciências da saúde (DeCS), nos idiomas Inglês e Português.

Foram selecionados artigos que continham pelo menos um dos descritores selecionados; que relatavam sobre a Fibrose Cística; incluídos ensaios clínicos controlados, estudos epidemiológicos, observacionais, metanálises dentre outros. Foram excluídos artigos que não tratavam especificadamente do tema, publicados em outros idiomas que não fossem em inglês ou português.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações clínicas gerais

A FC se apresenta de uma maneira muito variável e pode se manifestar já no período neonatal ou tardiamente na vida. Alguns pacientes ficam totalmente as-

sintomáticos por vários anos de vida. As manifestações clínicas mais comuns são: tosse crônica, diarreia crônica e desnutrição; entretanto, ela pode se manifestar de várias outras maneiras, por ser uma doença que acomete vários sistemas ou órgãos¹⁶.

As mutações no gene FC resultam na ausência ou disfunção da proteína CFTR, que funciona como um canal de cloro nas membranas apicais das células epiteliais. A CFTR exerce ainda funções sobre o muco, grânulos secretórios e organelas intracelulares. O defeito acomete células de vários órgãos, e nem todos expressam respostas clínicas semelhantes, podendo acometer órgãos diferentes. O acometimento do trato respiratório associa-se com a maior morbidade e é causa de morte em 90% dos pacientes^{8,16,17}.

Manifestações respiratórias

O acometimento das vias respiratórias, que é progressivo e de intensidade variável, ocorre em mais de 95% dos pacientes e a intensidade do acometimento pulmonar que determina o prognóstico final, o comprometimento pulmonar é o aspecto mais crítico da FC. A melhor maneira de se diagnosticar e controlar os problemas respiratórios são pela radiografia de tórax. Inicialmente, ela pode ser normal, mas muito precocemente, apresentará sinais de obstrução completa de brônquios, como colapsos ou atelectasias. A radiografia dos seios da face mostra alterações compatíveis com diagnóstico de sinusite em mais de 90% dos pacientes¹⁶.

A doença pulmonar na FC caracteriza-se pela colonização e infecção respiratória crônica por bactérias e, conseqüentemente, pior prognóstico^{1,18}. A colonização por *Pseudomonas* é muito difícil de ser erra-

dicada, mesmo com o uso de antibióticos. As infecções de repetição por *Pseudomonas* são encontradas apenas no trato respiratório, não sendo encontradas em outros órgãos¹⁹.

Os vírus respiratórios desempenham um papel importante nas exacerbações das vias aéreas respiratórias superiores, logo, deve ser tomada uma decisão clínica, no uso de antivirais e administração de antibióticos²⁰.

O processo obstrutivo é um evento fisiopatológico inicial, e a infecção crônica do trato respiratório contribui para a piora da função pulmonar e o eventual óbito desses pacientes¹.

Vias aéreas superiores

Com o aumento da sobrevivência dos fibrocísticos tem-se observado pacientes com obstrução nasal por pólipos nasais e sinusites, sendo estas manifestações subclínicas. Os fibrocísticos apresentam sintomas como obstrução nasal e secreção purulenta, podendo levar a rinosinusite crônica e polipose nasossinusal podendo assim agravar o quadro pulmonar quando a região nasossinusal está servindo como reservatório bacteriano²¹.

O nariz e os seios paranasais tem a função de aquecer, umidificar e filtrar o ar. Os seios paranasais precisam de fatores para a sua perfeita fisiologia como, qualidade das secreções nasais, função ciliar e potência dos óstios de drenagem. As “*Globet cells*” presentes na mucosa dos seios paranasais são células que produzem uma espessa camada de muco. Quando estimuladas por substâncias irritantes surge a inflamação e as condições propícias para o crescimento bacteriano^{21,22}.

No epitélio respiratório o aumento da viscosidade do muco, pela maior absorção de

sódio, acarreta um maior influxo de água para as células e o batimento mucociliar torna-se ineficaz no *clearance* de substâncias viscosas, predispondo a obstrução de óstios, logo, o aumento de bactérias²².

A rinosinusite é adquirida quando o transporte mucociliar é interrompido, uma vez que corpos estranhos penetram nos seios paranasais e ocorre essa interrupção do transporte mucociliar, que tem a função de drenar os seios paranasais os quais funcionam como uma barreira para infecção. Apesar do transporte mucociliar não ser afetado pela doença, ele não consegue transportar essa secreção viscosa²¹.

Os fatores responsáveis pela colonização de bactérias nos seios paranasais são: a diminuição da drenagem sinusial, o comprometimento do transporte mucociliar e a viscosidade das secreções dos seios paranasais²³.

A microbiologia das sinusites em fibrocísticos é característica de cada paciente. As bactérias mais encontradas nos seios paranasais são:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Burkholderia cepacia*

O paciente pode ser colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nos primeiros anos de vida, o *Staphylococcus aureus* é mais frequente em lactentes e o *Haemophilus influenzae* é mais frequente depois dos dois anos de vida²¹.

É fundamental na Fibrose Cística manter a via respiratória superior em boas condições, para prevenir os quadros infecciosos. O diagnóstico de rinosinusite crônica deve ser rigoroso, devendo ser feito pela associação de sintomas, e pela tomografia dos seios paranasais²⁴.

Vias aéreas inferiores

Sabe-se que a fibrose cística leva ao comprometimento crônico no trato respiratório através de infecções nos pulmões. Essas infecções contribuem para a morbidade e são agravadas pela intensa resposta inflamatória, e como consequência, temos a doença pulmonar supurativa, bronquiectasias e insuficiência respiratória caracterizados por extensa disfunção de glândulas exócrinas²⁵.

Após o descobrimento da mutação do gene CFTR determinou-se o defeito no transporte de íons nos tecido epiteliais. A membrana das células epiteliais tem um mecanismo que permitem agentes afetar a permeabilidade das células. Nas células normais, o canal de cloro quando estimulado pelo cálcio ionóforo ou AMPc, se abre dando saída ao cloro. Nos fibrocísticos, o canal de cloro não responde assim impedindo a saída de cloro e somente os canais estimulados pelo cálcio se abrem. Assim a menor saída de Cl da célula faz com que tenha reabsorção de sódio, para manter o equilíbrio Cl/Na dentro da célula. Assim temos como defeito, menor secreção de cloro e maior absorção de sódio e água, alterando as propriedades físico-química do muco, tornando-o mais espesso e obstruindo os ductos¹.

A formação de bronquiectasias e lesão pulmonar são dadas a partir da inflamação presentes nos pulmões normais, com progressão levando a insuficiência respiratória e o processo infeccioso aumenta a obstrução. A infecção crônica no trato respiratório é o evento que contribui para a piora da função pulmonar levando a óbito esses pacientes¹.

Tratamento de vias aéreas superiores e inferiores

O tratamento deve ser realizado individualmente, levando-se em conta os órgãos acometidos. O tratamento precoce retarda a progressão das lesões pulmonares, melhora o prognóstico e aumenta a sobrevida¹⁹.

Os componentes específicos de um regime de tratamento padrão, incluem terapia antibiótica pulmonar para exacerbações e terapia supressiva crônica, depuração das vias áreas

e exercícios, terapia com agentes mucolíticos, broncodilatadores, antiinflamatórios e suporte nutricional²⁶.

Tratamentos com medicamentos em aerossol são universalmente utilizados para o tratamento da doença das vias respiratórias. A inalação pode aumentar a eficácia tópica, por ser rápido o seu início de ação, e reduz a exposição sistêmica de toxicidade de muitos medicamentos. Há uma ampla variedade de drogas inaladas, mas é preciso compreender as variáveis da função do aerossol, como distribuição do tamanho de partículas, propriedades higroscópicas, viscosidade e tensão superficial da droga, para melhorar os esquemas terapêuticos para pacientes com FC. As variáveis que devem ser analisadas para prescrever medicamentos inalatórios para fibrocísticos incluem a taxa de fluxo inspirado, frequência respiratória, o volume corrente, a anatomia das vias aéreas superiores e obstrução das vias aéreas superiores. Esses fatores variam muito entre os pacientes, por serem diferentes em relação a faixa etária e a gravidade da doença²⁷.

Os nebulizadores indicados para fibrocísticos são os a jato, pois são mais fáceis de operar, não requerem um padrão de respiração especial, no entanto, requerem uma alimentação do sistema ou fonte de ar, limpeza e desinfecção. Os sistemas de aerossol vêm sendo inovados e as formulações foram desenvolvidas para aumentar a eficiência de entrega da droga, podendo aliviar o fardo do tratamento e melhorar a aderência e os resultados em pacientes fibrocísticos²⁷.

No tratamento da FC a antibioticoterapia sistêmica é mais empregada a partir da determinação de germes mais frequentes, podendo durar no mínimo três semanas, contudo pode chegar até seis semanas. Os antibióticos mais utilizados são a ciprofloxacina, oxacilina, amicacina, tobramicina e as cefalosporinas de terceira geração, para casos de resistência administram-se meropenem, vancomicina e teicoplanina²¹.

Na região nasossinusal são encontradas diferentes patologias: a sinusite crônica e a polipose nasossinusal. Apenas casos sintomáticos devem ser tratados. O tratamento medicamentoso para sinusite crônica consiste em antibioticoterapia, e para polipose sprays nasais de corti-

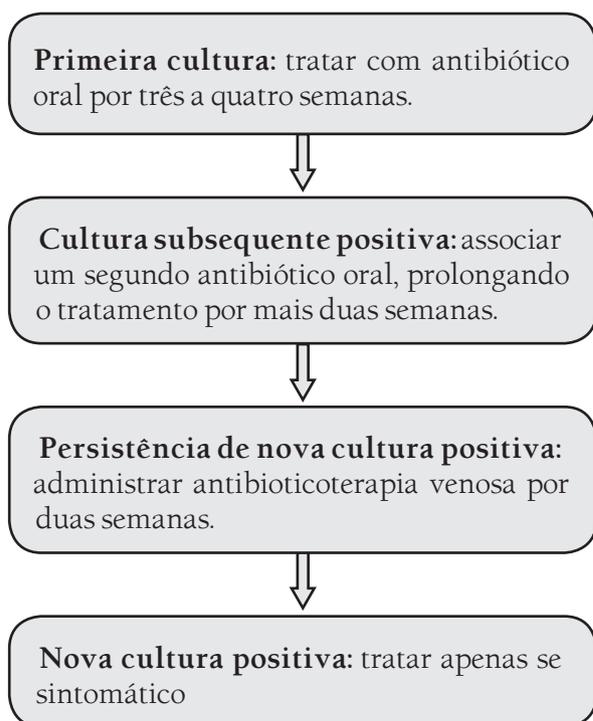
cóides. O tratamento cirúrgico é escolhido em casos mais graves, já que há uma recidiva alta²¹.

Staphylococcus aureus

Geralmente o *S. aureus* é a primeira bactéria cultivada na secreção respiratória em fibrocísticos, muitos centros recomendam a erradicação precoce dessa bactéria mesmo na ausência de sintomas, embora exista a possibilidade de recidiva²⁸.

Em fibrocísticos a bactéria *S. aureus* adere mais nas células ciliares, nasais escamosas e bucais epiteliais²⁹. A presença de *S. aureus* no trato respiratório inferior é representativa de um processo infeccioso, no entanto as exacerbações associadas aos patógenos são agressivas e são recomendados o uso de antibioticoterapia de longa duração³⁰.

Mesmo em uso de antibioticoterapia sempre serão realizadas culturas a fim de diagnóstico, independente de ter ou não sintomas seguindo o seguinte o esquema da Figura 1.



Fonte: Brasil, 2008

Figura 1

Esquemas de tratamento para erradicação de *Staphylococcus aureus*³¹

Pseudomonas aeruginosas

A infecção por *P. aeruginosas* aderem com mais facilidade as células do epitélio das vias aéreas dos fibrocísticos comparado a indivíduos saudáveis. Uma vez estabelecida nas vias aéreas a *P. aeruginosas* é difícil de ser erradicada através de antibióticos, que podem apenas reduzir o número de colônias dessa bactéria. Os antibióticos podem ser administrados por via oral, intravenosa ou inalatória. Sua administração é direcionada de acordo com as definições de colonização e infecção¹⁶.

A colonização pulmonar aguda é dada pela presença de *P. aeruginosas* na árvore brônquica sem apresentar sintomas como inflamação, febre, respostas de anticorpos específicos por pelo menos seis meses, baseado em pelo menos três culturas positivas. A infecção pulmonar aguda pode ser também diagnosticada tendo como base nas respostas positivas de anticorpos em exames para pacientes que não expectoram¹⁹.

A resposta inflamatória inata agressiva pelo recrutamento de neutrófilos é controversa na literatura, e há evidências experimentais contraditórias - sobretudo envolvendo a cultura de tecidos. Consensualmente é admitido o estresse oxidativo aumentado e a acidificação do meio extracelular. A contribuição do estresse para o recrutamento de neutrófilos, num processo que se autoamplifica à medida que essas células e suas moléculas efetoras se acumulam, foi indiretamente testada através da administração de doses orais suficientes (acima de 1,8 g/dia) de N-acetilcisteína. Em um trabalho preliminar a redução observada foi significativa - em torno de 49% (p=0,005) na contagem de neutrófilos no escarro^{32,33}.

Atualmente vários antibióticos inalatórios são administrados em fibrocísticos para tratar a cronicidade da infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosas*(PA) como a tobramicina, colistimetato de sódio e aztreonam, sendo todos clinicamente comprovados por estudos e com a eficácia significativa para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* e infecção pulmonar³⁴.

No tratamento da PA com exacerbação leve utiliza-se ciprofloxacina por duas semanas, podendo prolongar por três semanas se necessário

além de manter antibiótico de uso inalatório como amicacina ou colimicina³¹.

Para exacerbação moderada a grave, o paciente é internado associando o uso de ceftazidime e amicacina ou gentamicina endovenosa, de acordo com o antibiograma por duas semanas. A colimicina ou tobramicina devem ser usadas após o décimo dia de internação. Na colonização crônica por *P. aeruginosa* o esquema dependerá da gravidade e da evolução, conforme uma avaliação individual³¹.

Haemophilus Influenzae

O *H. Influenzae* é encontrado precocemente em fibrocísticos no trato respiratório, sendo o agente mais isolado nos primeiros anos de vida. A incidência desse patógeno vem diminuindo entre adolescentes e adultos. A vacinação não tem efeito de prevenir em pacientes fibrocísticos, pois a cepa vacinal é do sorotipo B²⁹.

O *H. Influenzae* é mais frequente nos casos de exacerbações, sendo raros os dados relacionados ao potencial patogênico desse microorganismo, mesmo assim, deve ser considerado a colonização do trato respiratório inferior, para que seja feita a terapia, o microorganismo é ocasionalmente isolado, mas tem um papel limitado na patogênese da lesão pulmonar³⁵.

Utiliza-se a administração de macrolídeos, como azitromicina para estas infecções, porém o uso prolongando está sendo associado à resistência³¹.

Complexo *Burkholderia Cepacia*

O complexo *Burkholderia Cepacia* é um grupo de dezessete espécies de bactérias, que podem causar infecção pulmonar em pacientes com Fibrose Cística. As infecções podem ser variadas, que incluem a síndrome *Cepacia* que é classificada como uma pneumonia necrosante rapidamente progressiva. São administrados tratamentos agressivos com uma combinação de antibióticos intravenosos, corticóides orais e ciclosporinas³⁶.

Quando há identificação de *Burkholderia Cepacia*, há uma grande preocupação na equipe médica, pois na maioria das vezes está relacionada com a gravidade da doença e rápida deterioração da função pulmonar⁸. A síndrome

clínica caracteriza-se por febre alta, falência respiratória progressiva, leucocitose e velocidade de hemossedimentação¹⁶.

Uma vez em que a *Burkholderia Cepacia* foi identificado na Fibrose Cística algumas técnicas foram implementadas na rotina de diagnóstico, com o objetivo de complementar as medidas de controle de infecção que devem ser precisos. Foram aplicadas técnicas de genotipagem como parte de um programa de vigilância de infecções para espécies e status positivos de *Burkholderia Cepacia*, buscando assim mapear a evolução do surto. Um fator contribuinte para o fim da epidemia é a segregação de pacientes infectados, sendo de grande importância atualmente³⁷.

O complexo *Burkholderia Cepacia* é resistente a muitos antibióticos, dificultando a erradicação no trato respiratório de fibrocísticos, mesmo com terapia antimicrobiana apropriada¹⁶. As espécies do gênero *Burkholderia*, são versáteis podendo utilizar outras fontes de energia, podendo assim propiciar uma variedade de ambientes para sua proliferação. As bactérias são relatadas como caso de infecção no trato respiratório e tidas como a causa de piora na função pulmonar em fibrocísticos¹⁷. Por ser intrinsecamente resistente a aminoglicosídeo e multirresistentes, ocorrem dificuldades na erradicação da bactéria *Burkholderia* e a terapia é voltada para a diminuição da carga bacteriana durante as exacerbações²⁹.

A síndrome *Cepacea* é caracterizada pela sua resistência a antibiótico e transmissibilidade pelo contato social entre pacientes e deve-se observar seu isolamento que indica a piora clínica e função pulmonar⁴. No tratamento de erradicação da bactéria *Burkholderia Cepacia*, são administrados carbapenêmicos, ceftazidima, quinolonas e trimetoprim-sulfametaxazol, com o antibiograma auxiliando uma vez que em estudos foram comprovados a resistência a antibióticos³¹.

É indicado para *Burkholderia Cepacia*, tratar sempre o paciente seguindo o antibiograma e impedir situações que mantenha o contato com outros pacientes fibrocísticos³¹. As tabelas 1 e 2 sintetizam os tratamentos utilizados no tratamento ambulatorial e hospitalar de fibrocísticos.

Tabela 1

Antibióticos usados no tratamento ambulatorial de fibrocísticos³¹.

Patógenos	Antimicrobiano	Dose
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensível)	Amoxicilina + clavulanato	500 mg, 8/8 h
	cefalexina	500 mg, 6/6 h
	claritromicina	490 mg, 12/12 h
	azitromicina	500 mg (dose inicial), segue 250 mg, 24/24h
	eritromicina	500 mg, 6/6 h
	clindamicina	120 mg a 180 mg/dia de 6/6 h
<i>Staphylococcus aureus</i> (Resistente a metilina) Estável clinicamente	linezolida	600 mg, 12/12 h, por 21 dias
<i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilina	500 mg, 8/8 h
	Amoxicilina + clavulanato	500 mg, 8/8 h
	cefixima	400 mg, 12/12 h
	cefaclor	750 mg, 12/12 h
	ciprofloxacina Associado a um dos seguintes:	750 mg, 12/12 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	tobramicina inalatória	300 mg, 12/12 h
	colimicina inalatória	150 mg, 12/12 h
	amicacina inalatória	239 mg, 12/12 h
	sulfamaetoxazol + trimetoprim	800 mg + 160 mg 12/12h
<i>Burkholderia Cepacia</i>	doxiciclina	200 mg dose inicial seguido 100 mg, 12/12 h
	minociclina	200 mg, dose inicial seguido 100 mg, 12/12 h

mg = miligramas; h = horas

Fonte: Brasil, 2008

Tabela 2

Antibióticos usados no tratamento hospitalar (intravenoso) de fibrocísticos³¹.

Patógeno	Antimicrobiano	Dose
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensível)	oxacilina	1,0 g, 6/6 h
	cefazolina	1,0 g, 8/8 h
	vancomicina	1,0 g, 12/12 h
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilina resistente)	teicoplanina	12 mg, /kg de 24/24h (casos graves: as 3 primeiras doses devem ser de 12/12 h)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	b-lactâmicos (1º escolha)	
	ceftazidime	2g, 8/8 h
	ticarcilina	3g, 6/6 h
	piperacilina	3g, 6/6 h
	imipenem	500mg, 6/6 h
	meropenem	2g, 8/8 h
	aztreonam	2g, 8/8 h
	Associados a um aminoglicosídeo:	
	tobramicina	3mg /kg , 8/8 h
	amicacina	5-7,5 mg/kg, 8/8 h
<i>Burkholderia cepacia</i>	meropenem	2g, 8/8 h
	Associado a:	
	minociclina	100mg, IV ou VO 12/12h
	amicacina	5-7,5 mg /kg , 8/8 h
	ceftazidime	2g, 8/8 h
	cloranfenicol	15-20 mg /kg, 6/6 h
	sulfametoxazol+ trimetoprim	4-5 mg/Kg (trimetoprim) 12/12h

g = gramas; h = horas; mg = miligramas; kg = kilograma; IV= intravenoso; VO = via oral

Fonte: Brasil, 2008.

Aspectos gerais da antibioticoterapia

O tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC determina um efeito positivo sobre a condição clínica, a função pulmonar, os parâmetros inflamatórios, a qualidade de vida e o estado nutricional dos pacientes. A condição de saúde dos pulmões é o melhor indicador de sobrevida, e o tratamento com antibiótico tem levado a melhora da função pulmonar. O grau de melhora dos pulmões correlaciona-se com o grau de redução de *Pseudomonas aeruginosa* em amostras de escarro³⁸.

Há uma diversidade bacteriana presente nas vias aéreas do fibrocísticos, clinicamente importante, e, portanto, há um impacto relativo de antibióticos, utilizados predominantemente para atingir a PA³⁹.

O tratamento com antibióticos tem sido usado como um pilar da terapia em conjunto com outras modalidades de tratamento, resultando significativamente em uma maior sobrevida, no entanto, o uso de antibióticos em muitos casos ocasionou um aumento da resistência de patógenos específicos a várias classes de antibióticos, havendo uma necessidade de novas estratégias de antibióticos, como novas terapias, novas metas e outras terapias experimentais⁴⁰.

O tratamento com quinolonas é frequentemente utilizado em situações de leve à moderada exacerbação e dois antibióticos são utilizados em combinação, como por exemplo, um B-lactâmico e um aminoglicosídeo, em pacientes que são mais susceptíveis a serem infectados com multirresistentes. Antibióticos associados diferem na distribuição e eliminação do medicamento e em pacientes com FC são necessárias doses mais elevadas e intervalos curtos de doses³⁸.

O grande impacto na morbidade e mortalidade da Fibrose cística está associado a infecções respiratórias incluindo bactérias oportunistas. Aminoglicosídeos, especialmente tobramicina têm sido usados com grande sucesso para combater infecções. A nebulização permite a ação direta da droga para os locais de infecção nas vias aéreas, evitando ao mesmo tempo a exposição sistêmica. A tobramicina inalada reduz a carga bacteriana, melhora a função pulmonar

e reduz o número de internações e tem sido administrada em pacientes com infecção precoce, erradicando a bactéria. Este antibiótico foi introduzido para minimizar o aparecimento de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a aminoglicosídeos⁴¹.

É amplamente utilizada a administração diária de uma dose de aminoglicosídeo, porém essa administração está limitada pela infusão lenta, e requer a infusão três vezes ao dia associada a B-lactâmico. Pode-se administrar duas vezes ao dia, caso seja mais conveniente. Estudos comprovam que duas doses diárias de tobramicina e ceftizidima são seguras e eficazes e são mais convenientes do que esquemas habitualmente utilizados⁴².

Uso de Antiinflamatórios

A eficácia da terapia com anti-inflamatórios, a longo prazo, foi confirmada em relatórios separados, sobre a diminuição do declínio da função pulmonar. Pacientes com FC são propensos para episódios de exacerbação pulmonar aguda, caracterizado por piora de sintomas de infecções do trato respiratório acompanhada pelo declínio na função pulmonar aguda²⁶.

Os antiinflamatórios mais prescritos até o momento são: corticóides orais com efeitos significativos colaterais a longo prazo, corticóides inalados, apresentando um dificuldade de absorção através das secreções viscosas da superfície do pulmão e ibuprofeno, potencialmente eficaz.

Apresentando um excelente perfil de segurança, os antibióticos macrolídeos como a azitromicina, atuam com um antiinflamatório de longa duração, sendo o mais promissor da classe⁴³.

Nos pacientes tratados com ibuprofeno foram observados melhoras clínicas e funcionais, em contrapartida, não foram observados resultados favoráveis a pacientes pediátricos tratados até mesmo com altas doses, por isso, tem-se observado o metabolismo do fármaco individualmente para cada paciente, de acordo com os níveis plasmáticos do paciente, associado com a dosagem e considerando seus efeitos colaterais²⁵.

O estudo de corticóides inalatórios na FC tem sido um caminho potencial para reduzir a inflamação sistêmica. Já foi observado que doses terapêuticas de ibuprofeno (19 a 29mg) retardaram a progressão da tuberculose pulmonar em pacientes levemente afetados. Entretanto ensaios de longo prazo são necessários antes que essa terapia possa ser recomendada⁴⁴.

Os corticóides são potentes antiinflamatórios, entando, deve-se ter cuidado em prescrever o tempo do tratamento, pois seus efeitos colaterais são indesejáveis, quando utilizado por tempo prolongado. Os corticóides inalatórios são administrados no caso de asma associada com a patologia principal²⁵.

Nos casos de sibilância administra-se corticoterapia inalatória com budesonida spray oral, 190mcg/jato, de um a quatro jatos por dia³¹.

Na corticoterapia oral é utilizada a prednisona de um a dois mg/kg por dia, sendo rotina a indicação para *Aspergilose* broncopulmonar alérgica, broncoespasmo de difícil controle e para estados terminais³¹.

Broncodiladores

Os broncodiladores têm sido utilizados no tratamento de pacientes com FC. Seu uso é de grande importância quando o paciente apresenta quadros de hiper-reatividade brônquica, o que ocorre na maioria dos casos, portanto, os

broncodiladores tornam-se um componente padrão para a terapia. Os agentes mais prescritos são agonistas beta-adrenérgicos de curta duração. Eles são muitas vezes utilizados para fornecer alívio sintomático, e antes da fisioterapia, a fim de facilitar depuração das vias aéreas⁴⁴, abrir as vias aéreas e promover a deposição mais intensa dos outros medicamentos inalados, e na prevenção do broncoespasmo⁴⁵.

Deve-se avaliar quedas na função pulmonar após o uso com o objetivo de identificar a reversibilidade da obstrução da via aérea sobrepondo a possibilidade de broncoconstrição paradoxal após inalação²⁵.

O uso de broncodiladores deve ser analisado particularmente, pois varia de paciente a paciente a resposta terapêutica e efeitos adversos. São medicamentos bem tolerados, que na maioria das vezes trazem efeitos benéficos³¹.

O formoterol e o salmeterol são representantes desta classe de drogas, apresentando uma meia vida longa de 12 horas, tornando a utilização mais prática. Podem ser administrados de forma intercalada com os broncodiladores de curta duração, causando assim um efeito sinérgico, resultando em uma melhora no efeito broncodilatador. O indacaterol pertence à classe dos broncodiladores com duração de 24 horas, no entanto, sua utilização não é recomendada para os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica⁴⁴.

O Quadro 1

Mostra os broncodiladores administrados habitualmente no tratamento do Fibrose Cística.

Broncodiladores		
Agonistas beta-adrenérgicos		Anticolinérgicos
Longa Duração	Curta Duração	
Salmeterol 50 mcg 12/12h (Diskus ou Spray com espaçador valvulado de grande volume)	Salbutamol spray 100 mcg em espaçador valvulado de grande volume, até de 01/01 hora.	Brometo de ipratrópio Spray com espaçador valvulado de grande volume.
Formoterol 12 mcg 12/12h (Cápsulas ou Spray com espaçador valvulado de grande volume)		

mcg = microgramas ;h = horas,
Fonte: Brasil,2008

Mucolíticos

A viscosidade anormal do escarro na FC é causado pelo DNA extracelular liberado pelos neutrófilos. A administração via inalatória de DNase humana recombinante ou alfadornase, diminui a viscosidade do escarro na FC através de um mecanismo de degradação do DNA extracelular em pequenos fragmentos⁴⁶.

A DNase humana recombinante é uma enzima que rompe a estrutura de DNA e, ao ser inalada, reduz a viscosidade da secreção. A dornase alfa pode ser administrada em pacientes de diferentes graus de comprometimento, sua eficácia é comprovada em melhora na função pulmonar e diminuição significativa na frequência das exacerbações respiratória. O custo do tratamento é alto e a resposta varia de fibrocístico para fibrocístico, portanto, deve ser monitorada a resposta clínica funcional mantendo o medicamento, ou suspendendo a dose. O medicamento possui dose diária única de 2,5mg e recomenda-se intervalo mínimo de uma hora após anti-biótico, pois este pode desnaturar a enzima²⁵.

A dornase alfa tem mostrado boa eficácia em relação à redução da resposta inflamatória de neutrófilos em fibrocísticos, assim sugerindo um benefício potencial da administração no início da doença. Em estudos de intervenção precoce da dornase alfa em fibrocísticos com doença pulmonar, foram observadas melhorias significativas na função pulmonar e diminuição do risco de exacerbação. O início precoce com dornase alfa tem o potencial de alterar o curso da FC, diminuindo a taxa de declínio da função pulmonar, sugerindo assim um papel importante no tratamento da FC, onde pode-se ajudar a preservar a função pulmonar e a sobrevida dos pacientes⁴⁷.

Estudos demonstram que alfadornase é segura e bem tolerada em pacientes com doença pulmonar leve, moderada ou grave. Nos pacientes com doença mais grave, pode ser necessária terapia mais prolongada². Inflamações nas vias aéreas são encontradas em pacientes com doença pulmonar leve, sugerindo a necessidade de um tratamento precoce com dornase alfa, ocasionando assim, uma diminuição no quadro de hospitalizações devido à infecção, principalmente de pacientes com mais de cinco anos de idade. O sistema de administração com menor

tamanho de gotícula tende a proporcionar uma melhora significativa comparando com o de maior gotícula, no caso uma maior dose⁴⁸.

No tratamento da FC, deve-se considerar a possibilidade de instilação de alfadornase diretamente nas vias aéreas inferiores através de fibrobroncoscopia causadas por obstrução ou impactação mucóide das vias aéreas³.

A continuidade do tratamento deve ser estimulada sem duração definida, para a melhora na função pulmonar, e o monitoramento das respostas terapêuticas deverá ser realizada com espirometria e radiografia de tórax³.

Agentes Osmóticos (Solução Salina Hipertônica)

A solução salina hipertônica nebulizada é utilizada com uma concentração de 3% de sal ou mais, inalada com uma neblina fina através de uma máscara ou bocal. Foi observado que 10 ml de solução salina com 3% a 7% de concentração, duas vezes ao dia, auxilia o muco a ficar mais claro sem apresentar efeitos adversos. O tratamento após 47 semanas com solução salina hipertônica a 7%, duas vezes ao dia, reduz episódios de infecções, estando assim ligada a uma melhora na função pulmonar⁴⁹.

Há uma melhora na função pulmonar e exacerbações pulmonares em fibrocísticos com a administração da solução e o tratamento precoce pode reduzir potencialmente o declínio da função pulmonar em crianças e adultos com FC⁵⁰.

A inalação por meio de nebulizador melhora as propriedades físicas do muco e estimula a tosse em pessoas com fibrose cística, ajuda na liberação do escarro e acelera a depuração mucociliar, sendo recomendada a administração duas vezes ao dia, com um resultado a longo prazo⁵¹.

Diante da complexidade do tratamento da FC, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu um protocolo clínico para os pacientes diagnosticados com fibrose cística. Os pacientes são atendidos nos serviços públicos e assistidos pelo MS com o acesso às enzimas pancreáticas e a dornase alfa para o tratamento. Antibióticos e outros medicamentos ainda não estão previstos no protocolo, cabendo às Secretárias de Saúde dos

Municípios ou Estados a gestão e ao atendimento das necessidades dos pacientes. Recomenda-se que a prescrição seja realizada por médicos vinculados a Centro de Referência de Fibrose Cística, para que os pacientes sejam avaliados periodicamente em relação à efetividade do tratamento³.

Terapia Gênica Moduladora

Desde a descoberta do gene CFTR, em 1989, a investigação centrou-se no defeito genético para identificar um tratamento modificador para a FC. As estratégias tem incluído a terapia gênica e o alvo são as mutações do gene CFTR, conhecidos como moduladores do gene CFTR. Moduladores do gene CFTR são tipicamente identificadas por rastreio, seguidos de validação pré-clínica utilizando sistemas de cultura de células⁵².

Recentemente, um modulador, o Ivacaftor® CFTR, foi aprovado como terapia oral para pacientes com FC (mutação G551D-CFTR). O desenvolvimento clínico de Ivacaftor® representa não só um avanço no cuidado FC, mas também serve como um exemplo notável de medicina personalizada⁵².

O Ivacaftor® (VX-770) determina uma melhora na função pulmonar, na taxa de exacerbação pulmonar, nos sintomas respiratórios, e no ganho de peso em pacientes acima de 6 anos que apresentem a mutação⁵³. A dosagem de 150 mg deve ser feita por via oral, a cada 12 horas (300 mg de dose diária total) com alimentos contendo gordura^{53,54}.

A mutação G551D da CFTR é a terceira causa mais frequente entre as mutações na FC, na qual a proteína CFTR localiza a membrana das células epiteliais, mas tem “gating” defeituoso⁵⁵. Com a restauração da função de CFTR adequada, por meio da farmacoterapia, é possível que o curso clínico de pacientes com fibrose cística possa ser marcadamente melhorado, incluindo a longevidade e a qualidade de vida^{56,57}.

CONCLUSÃO

A literatura científica mostra que a Fibrose Cística é uma doença que acomete uma variedade de órgãos e que há uma variedade de fármacos disponíveis. Além do conhecimento da fisiopatologia e dos tratamentos disponíveis, devemos saber que o acompanhamento também é fundamental na melhora da sobrevida dos fibrocísticos, principalmente quando são oferecidos a estes pacientes o acesso às políticas públicas de saúde como o diagnóstico precoce e a assistência para a aquisição de medicamentos especializados, disponíveis para os usuários do Sistema Único de Saúde.

Embora vários estudos mostrem a eficácia das drogas habitualmente usadas na Fibrose Cística, são necessários investimentos na área da pesquisa clínica e farmacêutica, além do envolvimento permanente das instituições públicas, associações e coletividade em geral para que haja conhecimento sobre o uso de novas drogas e sejam mantidas as condições de saúde que proporcionam uma expectativa de vida ascendente nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Rosa FR, Dias FG, Nobre LN; Morais HA. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Revista Nutrição* 2008; 21(6): 725-737.
2. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2010 Annual Data Report. Bethesda, MD 2011.
3. Brasil; Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares. Portaria nº 224, de 10 de maio de 2010.
4. Brasil; Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Grupo brasileiro de estudos de fibrose cística. 2009.
5. Pizzignacco TP, Mello DF, Lima GR. A experiência da doença na fibrose cística: caminhos para cuidado integral. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45(3): 638-44.
6. Lopes ME, Carvalho RBN, Freitas RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein* 2010; 8(3): 298-301.
7. Haack A, Novaes MRG. Multidisciplinary care in cystic fibrosis; a clinical-nutrition review. *Nutr Hosp* 2012; 27(2):362-371.
8. Flume PA, Devanter DRV. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Medicine* 2012; 10:88.
9. Munck A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Med* 2010;4 (1):47-56.
10. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis : cohort study 1990 to 2007. *BMJ* 2011; 342:d1008.
11. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: Características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação como genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr* 2004; 80:371-9.
12. Ranganathan SC, Parsons F, Gangel C, Brennan S, Stick S, Sly PD et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants na young children with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66 :408-413
13. DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Saúde. Portaria nº 94, de 20 de maio de 2009. Regulamento técnico para fornecimento de fórmulas para fins especiais para atendimento domiciliar no âmbito do Distrito Federal. Disponível em: <http://www.buriti.df.gov.br>.
14. Lei nº 4.190. Assegura a todas as crianças nascidas nos hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde do Distrito Federal o direito ao teste de triagem neonatal, na sua modalidade ampliada. *Diário Oficial da União*. 2008; 11 ago..
15. Decreto nº 29.385. Dispõe sobre a qualificação como Organização Social a Fundação Gonçalves Ledo. *Diário Oficial da União*. 2008; 11 ago.
16. Reis JFC, Damaceno N. Fibrose cística. *J Pediatr* 1998; 74:1.
17. Abrams SA. Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. *J Nutr* 2001; 131: 938S-941S.
18. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in Young children with cystic fibrosis . *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:91-100.
19. Ribeiro DJ, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística- do pediatra ao especialista. *J Pediatr* 2002; 78:2.
20. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, Cafferty F, Bowler I, Pierrepont M, Evans R, Doull. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7(4): 320-328.

21. Monteiro FM, Cunha RCO. Vias aéreas superiores. Em: Neto NL, editor. Fibrose Cística enfoque multidisciplinar. 2009. P. 171-189.
22. Carvalho CP, Teixeira CD, Ribeiro ANG, Barreiros AC, Fonseca MT. Manifestações Otorrinolaringológicas da Fibrose Cística: Revisão da Literatura. Arq Int Otorrinolaringol 2008; 12(4): 552-558.
23. Franche GLS, Silva FA, Saleb CS. Bacteriologia do aspirado do meato médio em pacientes com fibrose cística. Rev Bras Otorrinolaringol 2007;73(4):494-9.
24. Boari L, Junior NPC. Diagnóstico de rinosinusite crônica em pacientes com fibrose cística: correlação entre anamnese, nasofibrosopia e tomografia computadorizada. Rev Bras Otorrinolaringol 2005; 71 (6):705-10.
25. Marques C, Neto NL, Velasco TSA. Doença Pulmonar. Em: Neto NL, editor. Fibrose Cística enfoque multidisciplinar. 2009. P. 191-212.
26. Moss RB. Administration of Aerosolized Antibiotics in Cystic Fibrosis Patients. Chest 2001; 120:107-113.
27. David E. Geller MD. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2008; 43:S5-S17.
28. Dalcin PTR, Silva FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. J Bras Pneumol 2008;34(2): 107-117.
29. Lutz L, Paris F, Vieira MI, Marques EA, Barth AL. Bacteriologia da Fibrose Cística. Rev HCPA 2011;31(2):168-184.
- 30- Zoccoli CM, Silveira ER, Marques EA, Pereira SV. Microbiologia. Em: Neto NL, editor. Fibrose Cística enfoque multidisciplinar. 2009. P. 115-151.
31. Brasil. Protocolo Clínico dos Centros de Referência do Estado de Minas Gerais. Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2008.
32. Manchen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? Am J Physiol Cell 2006; 291(2):C218-30.
33. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(12): 4628-33.
34. LittlewoodKJ, Higashi K, Jansen JP, Niggli GC, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2012; 11 (5): 419-426.
35. Gilligan PH, Kiska DL, Appleman MD. Cumitech 43, Cystic Fibrosis Microbiology. 2006. Coordinating ed., M. D. Appleman. ASM Press, Washington, D.C.
36. Gilchrist FJ, Webb K, Thomas RJB, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. J Cystic Fibrosis 2012; 11(5): 458-460.
37. Dedekova K, Fila L, Skalicka V, Bartosova J, Kucerova T, Vavrova V, et al. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. J Cystic Fibrosis 2012; 11(5): 440-445.
38. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. European Respiratory Journal 2000; 16:749-767.
39. Daniels TWV, Roger GB, Stressmann FA, Gast CJDV, Bruce KD, Jones GR, et al. Impact of antibiotic treatment for pulmonary exacerbations on bacterial diversity in cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2013;12(1):22-8.
40. Bals R, Hubert D, Tümmler B. Antibiotic treatment of CF lung disease: From bench to bedside. J Cystic Fibrosis 2011; 10 (2): S146-S151.

41. Ratjen F, Brocjkau F, Angyalosi G. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A review. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8 (6): 361-369.
42. Adeboveku D, Jones AL, Hodson ME. Twice vs three- times daily antibiotics in the **treatment** of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2011; 10 (1): 25-30.
43. Dinwiddie R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4 (2): 45-48.
44. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125: 1-39.
45. Nicole M, Conerly. The University of Arizona; Drug schedule of inhaled medications in cystic fibrosis. 2009 May. Disponível: <http://arizona.openrepository.com/arizona/handle>. Acesso em: 05/12/2012
46. Dalcin PTR, Silva FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol* 2008; 34(2): 107-117.
47. Ratjen F, Konstan W. Effect of dornase alfa in inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2012; 11(2): 78-83.
48. Rozov T, Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis-A one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2012; 45: 874-882.
49. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 (2) No.: CD001506.
50. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol* 2007; 42: 471-476.
51. Elkins M, Dentice TR. Da inalação de solução salina hipertônica para a fibrose cística. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2012(2).
52. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (127):58-65.
53. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with **cystic fibrosis** with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care* 2013; 187(11):1219-25.
54. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) on Kalydeco™ 2012; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/473279/2012.
55. Mc Phail GL, Clancy JP. Ivacaftor: the first therapy acting on the primary cause of cystic fibrosis. *Drugs Today* 2013; 49(4):253-60.
56. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D- CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363(21):1991-2003.
57. O'Reilly , Elphick HE. Development, clinical utility, and place of ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. *Drug Des Devel Ther* 2013; 30 (7):929-37.

