

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

THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

BRENDA MAKSLAYNE PEREIRA DA SILVA¹, JOSILENE SILVA RODRIGUES¹, VALÉRIA FERREIRA^{2*}

1. Acadêmicas do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná– UniSL/JP; 2. Professora Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue do curso de Biomedicina do centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP

* Rua Antônio Atanásio da Silva, 1915, Val Paraíso, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76908-742. brendamakslayne4@gmail.com

Recebido em 05/11/2020. Aceito para publicação em 02/12/2020

RESUMO

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

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilme.

ABSTRACT

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

KEYWORDS: Cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilm.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene Regulador de Condutância Transmembranar (CFTR).

Essa mutação ocorre mais especificamente no cromossomo 7 que é o responsável por codificar a proteína CFTR que atua transportando íons cloreto conduzidos negativamente entre as células do corpo, o que leva a uma produção de um muco espesso no qual se aderem aos órgãos bloqueando o fluxo dos fluidos abrangendo o trato respiratório, trato gastrointestinal, fígado, pâncreas e o trato reprodutor masculino. O diagnóstico inicial se dá pela triagem neonatal, auxiliando em um diagnóstico precoce^{1,2,3}.

A desidratação no líquido das vias aéreas (ASL) ocorre na doença pulmonar em portadores de FC por causa do mau funcionamento de depuração mucociliar (MCC), acarretando no surgimento de infecção nas vias aéreas inferiores ocasionadas por patógenos oportunistas, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* que vem sendo a principal causa de morte entre pacientes fibrocísticos⁴.

À incidência da fibrose cística varia de acordo com o grupo étnico, podendo afetar pessoas de qualquer etnia, porém a maior incidência é em pessoas de origem caucasiana independente do sexo. Em 2017, o número de pessoas portadoras de FC no Brasil estava em torno dos 5.000 com incidência de 1:10.000 nascidos vivos e 70.000 pessoas em todo o mundo. Entre os principais sinais e sintomas estão: tosse produtiva, infecções pulmonares recorrentes, dificuldade para respirar, problemas digestivos, esteatorréia desnutrição, fadiga e suor salgado. O tratamento da FC visa aumentar a sobrevida dos pacientes, mas ainda não existe uma cura⁵.

De acordo com a Figura 1, em decorrência das mutações no gene da *CFTR* irá ocorrer o transporte desordenado de cloreto dentro dos tecidos epiteliais, resultando em hidratação e pH modificado do fluido da superfície das vias aéreas e muco mais viscoso, aumentando a probabilidade no surgimento de infecção e inflamação nos pulmões, contudo o agravamento nas vias aéreas⁶.

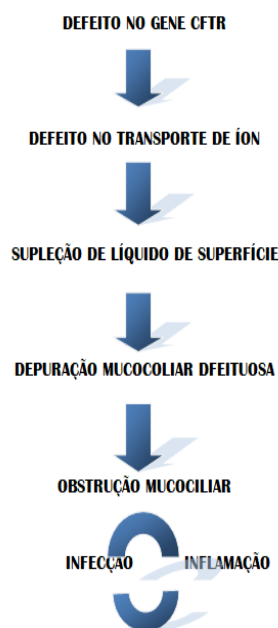


Figura 1. Processo causado pelas mutações no gene CFTR que resulta na redução da capacidade funcional do pulmão. **Fonte:** Adaptado pelo autor ⁶.

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

2. MATERIAL E MÉTODOS

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

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos em português e inglês com acesso livre na íntegra, publicados entre os anos de 2015 a 2020 referentes à microbiologia da Fibrose Cística. Como critério de exclusão, foram descartados 38 artigos que não apresentaram aquiescência com o objetivo do trabalho, e que não se encontravam em fontes confiáveis. Na etapa da seleção, foi realizada a leitura de títulos e posteriormente dos resumos, e os selecionados foram lidos na totalidade e incluídos na revisão. No total foram localizados 127 artigos, dos quais 33 foram utilizados.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Fibrose Cística

Pacientes portadores de FC nascem com o pulmão com sua funcionalidade estrutural normal, porém apresentam uma doença respiratória gradual com a permanência de processos infecciosos frequentes e crônicos que originam na formação de bronquiectasias levando à principal causa de óbito nesses indivíduos a insuficiência respiratória. A FC é caracterizada além de multissistêmica, pelo mal funcionamento das glândulas exócrinas acarretando singularmente os pulmões e o pâncreas pelo aumento da viscosidade do muco no processo obstrutivo, sendo o principal mecanismo de defesa inato das vias aéreas a supressão mucociliar (MCC), no entanto no pâncreas, a secreção gera o bloqueio dos ductos, resultando à fibrose pancreática e, conseqüentemente, à perda de enzimas digestivas, acarretando em uma desnutrição^{7,8}.

Ao longo da vida pacientes com FC apresentam infecções de acordo com sua faixa etária sendo possível identificar qual organismo está presente no seu trato respiratório. Em crianças de 11 a 17 anos a bactéria *Staphylococcus aureus* é mais encontrada, já em adultos e crianças de até 18 anos é possível observar *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, e algumas espécies do complexo *Burkholderia cepacia* (Bcc)⁹.

O microrganismo mais comumente identificado em pacientes portadores de FC classificado como um dos principais patógenos oportunistas que acarretam na inflamação das vias aéreas é a *Pseudomonas aeruginosa*, tornando a infecção crônica com uma prevalência que varia de 50 a 80% entre os pacientes, sendo a infecção crônica causada por essa bactéria categorizada como um indicador de risco de comorbidade, nível de gravidade e avanço do agravamento pulmonar na FC tendo como conseqüência a decadência da função pulmonar, o tempo de sobrevivência e a constante necessidade de hospitalizações¹⁰.

Conseqüências

As comorbidades relacionadas à FC reduzem a qualidade de vida dos pacientes. O curso natural da doença é caracterizado por declínio progressivo da função pulmonar com agravamento dos sintomas respiratórios, causando um impacto maior na qualidade de vida dos pacientes de forma negativa. Quando as exacerbações bacterianas são graves faz necessário a utilização de antibióticos intravenosos para o tratamento, entretanto cerca de um quarto dos pacientes tratados com estes antibióticos não recuperam a função pulmonar anterior. Os sintomas característicos de uma exacerbação pulmonar são: aumento de tosse ou produção de expectoração, febre, perda de peso, diminuição da tolerância ao exercício e novos achados clínicos, como taquipnéia, novos estertores na ausculta, diminuição da função pulmonar, da saturação ou novos achados radiográficos. A depuração mucociliar comprometida decorrente possibilita a impetração

inicial do patógeno *Pseudomonas aeruginosa* caso não erradicada é resultante da infecção persistente nas vias aéreas da FC^{11,12}.

O estado nutricional de pacientes com FC está diretamente relacionado à função pulmonar, sendo considerado um agente determinante na evolução das complicações na FC. A desnutrição é resultado do aumento do consumo de energia, da baixa ingestão de alimentos e da má absorção causada pela insuficiência pancreática. As disfunções pancreáticas são decorrentes da secreção espessa presente no organismo do paciente fibrocístico, a secreção obstrui os ductos pancreáticos impedindo que as enzimas digestivas cheguem ao intestino, resultando na má absorção e má digestão alterando o balanço energético e nutricional¹³.

O paciente desenvolve intolerância a glicose e diabetes mellitus (DM) quando a porção endócrina do pâncreas é comprometida. A DM relacionada à fibrose cística (DRFC) afeta cerca de 20% dos adolescentes e de 40 a 50% dos adultos com FC. Muitas particularidades da FC influenciam no início e no curso da Diabetes Mellitus entre elas estão: desnutrição, infecções agudas e crônicas, gasto energético elevado, má absorção de nutrientes, trânsito intestinal anormal e disfunção hepatobiliar^{7,14}.

Também como consequência a doença óssea relacionada a FC (DOFC) é multifatorial caracterizada por um pico de massa óssea baixo e uma maior perda óssea em adultos, afetando cerca de 20% dos pacientes adolescentes e 55-65% dos pacientes com idade \geq 45 anos. Os fatores de risco de DOFC são sexo masculino, baixo índice de massa corporal (IMC), desnutrição, doença pulmonar avançada e corticoterapia sistêmica. Entre os fatores que contribuem para a etiologia da DOFC estão: inflamação/infecção crônica, insuficiência pancreática exócrina/desnutrição, baixos níveis de hormônios anabólicos (insulina e IGF-I), baixos níveis de hormônios sexuais (estradiol e testosterona) e falta de atividade física¹⁵.

Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* na Fibrose Cística

Pseudomonas aeruginosa é caracterizada como bastonete gram-negativo, aeróbio, porém capaz de sobreviver e se multiplicar lentamente em ambientes anaeróbios em determinadas situações, desde que, utilize nitrato em substituição ao O₂ como aceptor final de elétrons. Sua motilidade se dá pela presença única de um flagelo polar (monotríquio). Por ser um patógeno de alta adaptabilidade são conferidas a um genoma complexo extenso, que facilita a uma enorme resistência intrínseca a antibióticos, além de apresentar outros fatores de virulência como a secreção de compostos e toxinas e a formação de um biofilme mucoso em infecções crônicas^{16,17,18}.

O biofilme é formado por uma comunidade estruturada de células bacterianas encapsuladas por uma matriz extracelular de substância polimérica (EPS), essa matriz é composta principalmente por polissacarídeos, proteínas, DNA extracelular (eDNA) e lipídios. Os

biofilmes são capazes de oferecer proteção contra a resistência do hospedeiro, sendo ainda relutantes à terapia antimicrobiana. As propriedades das moléculas EPS são de extrema importância para as condições de vida desses organismos e têm a função de manter as células do biofilme agrupadas protegendo-as contra antibióticos, cátions metálicos, radiação ultravioleta, biocidas oxidantes e as defesas do hospedeiro^{19,20,21}.

A formação da matriz é um processo contínuo e dinâmico que depende dos nutrientes disponíveis, tensão de cisalhamento, competição e pastejo, permitindo o surgimento de todas as outras propriedades que os biofilmes possuem. A capacidade de formar biofilme fornece as bactérias vantagens para estabelecer infecções em pacientes imunocomprometidos, conferindo um ambiente propício à formação de bactérias multirresistentes podendo causar infecções prolongadas e recorrentes em pacientes com FC. Ainda não existem mecanismos moleculares definidos quanto à patogênese do biofilme de *P. aeruginosa* e a resposta do hospedeiro aos biofilmes do patógeno^{19,22,23}.

A infecção pela *P. aeruginosa* se inicia com a forma não mucóide caracterizada por isolamentos bacterianos intermitentes do trato respiratório, o alginato Psl e Pel são os responsáveis por conferir estabilidade ao biofilme levando a infecção crônica por causa da formação do biofilme mucóide, gerando uma resistência contra a ação dos antibióticos e proteção contra o sistema imunológico dado que este processo produz uma resposta inflamatória nula que ocasiona um dano irreversível ao tecido deixando a *P. aeruginosa* sem probabilidade de erradicação. O que difere a infecção por *P. aeruginosa* da forma mucóide para a não mucóide é a estrutura dos seus polissacarídeos presentes na matriz do biofilme principalmente o alginato ou Psl/Pel nessa ordem. O alginato auxilia na conservação estrutural e proteção do biofilme, contenção da água e nutrientes, é composto de um polímero linear não ramificado que contém ácido D-manurônico e ácido L-gulurônico. O polissacarídeo Psl é formado por uma matriz abundante em glicose, já o Pel tem em sua estrutura um pentassacarídeo composto de D-manose, L-ramnose e D-glicose, ambos polissacarídeos possuem papel importante no início da formação do biofilme. O eDNA auxilia a expansão do biofilme, conservando os alinhamentos celulares coerentes ele faz parte de um importante componente ligado a matriz do biofilme de *P. aeruginosa*, sendo constatado que a formação de biofilme de *P. aeruginosa* é impedida pela exposição à DNase I^{4,24,25}.

Em indivíduos imunocomprometidos a *P. aeruginosa* prolifera em um glicocálice autoproduzido e forma um biofilme que confere grande resistência a antibióticos. A *P. aeruginosa* é capaz de acumular diferentes fatores de resistência e virulência, além de formar rotas de disseminação de genes relativos aos mesmos, dificultando o tratamento de infecções. Suas enzimas proteolíticas são classificadas em proteases neutras (elastases) e proteases alcalinas. Apresentam importante posição durante o processo onde irá ocorrer

a infecção, secundam a proliferação bacteriana e o aclave das defesas físicas do hospedeiro, acometendo componentes teciduais abastecendo de aminoácidos e peptídeos para as bactérias deixando a erradicação mais complexa^{16,21,26,27}.

Por possuir vários fatores de virulência que permitem sua instalação de forma mais abrangente sua adaptação ocorre naturalmente nas vias aéreas, devido suas estruturas de superfície como lipopolissacarídeo (LPS), flagelos e pili tipo IV, que trabalham auxiliando para o agravamento da doença e acabam desencadeando a ativação do sistema imune do hospedeiro. Em estudos longitudinais a infecção inicial se mostrou com isolados únicos de *P. aeruginosa* não mucóides e sensíveis a antibióticos, sendo os LPS a causa de virulência imunogênica com grau mais elevado de heterogeneidade estrutural em seu constituinte. Os flagelos, juntamente com os pilis do tipo IV, irão auxiliar na mobilidade de contração, respectivamente, assim como na fixação ao epitélio do hospedeiro e a produção de biofilme⁸.

Diagnóstico

O teste do pezinho faz parte do programa nacional de triagem neonatal e tem como objetivo a identificação de distúrbios metabólicos nos primeiros dias de vida do recém-nascido. A tripsina imunorreativa está elevada em pacientes fibrocísticos e permanece elevada durante o primeiro mês de vida, no Brasil a triagem neonatal se baseia na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TRI), em que são realizadas duas dosagens, a 1º com no máximo sete dias de vida e a segunda no máximo 30 dias de vida. Com o teste de triagem duplamente positivo, se faz necessário realizar o teste do suor para confirmação ou exclusão da patologia. O teste do suor é considerado o teste padrão ouro, ele determina a quantidade de cloreto de sódio presente no suor do paciente, o teste torna-se positivo quando o valor da dosagem de cloreto for superior a 60 mmol/L, sendo necessária duas dosagens positivas para confirmação do diagnóstico. O diagnóstico também pode ser realizado com a identificação de duas mutações relacionadas a FC^{28,29,30}.

Tratamento convencional

Não existe uma cura definitiva para a FC, as terapias têm o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes minimizando os sintomas e as comorbidades relacionadas ao distúrbio. O sucesso da terapia depende de fatores como: acesso absoluto aos medicamentos e componentes do tratamento além da orientação adequada aos cuidadores sobre a doença e a dinâmica da terapia³¹.

O tratamento é realizado por uma série de medicamentos atuando em cada órgão acometido pela FC. Os fármacos moduladores da CFTR atuam diretamente na proteína agindo como potencializador devolvendo a sua função, para as comorbidades que afetam o aparelho respiratório são utilizados antibióticos inalatórios e intravenoso para controlar as infecções bacterianas, fisioterapia respiratória para melhorar a

função pulmonar e retardar a progressão da FC, a administração de broncodilatadores inalatórios antes da fisioterapia respiratória no pacientes que apresentem hiper-reatividade brônquica para facilitar o clearance das vias aéreas. A alfadornase administrado por nebulização promove a degradação do DNA extracelular e diminui a viscosidade do escarro. No trato gastrointestinal para o controle da função pancreática são administradas enzimas digestivas. O tratamento nutricional tem como objetivo controlar a desnutrição, reduzir a má absorção e má digestão e controlar a ingestão de vitaminas e minerais por meio da terapia de reposição enzimática, dietas hiper energéticas e administração de multivitamínicos^{31,32}.

O transplante pulmonar é indicado para pacientes fibrocísticos com expectativa de vida prevista inferior a 50% em dois anos, e que possua limitações funcionais classe III ou IV de acordo com a York Heart Association. Não existe um indicador claro de sobrevida em 2 anos, porém valores do VEF₁ (Volume expiratório forçado no primeiro segundo) inferiores a 30% está relacionada a mortalidade em 2 anos, em torno de 40% em pacientes do sexo masculino e 50% em pacientes do sexo feminino. O tempo médio de espera na fila de transplante pulmonar é de aproximadamente 2 anos, por esse motivo o paciente deverá ser encaminhado para avaliação quando estiver nas seguintes condições: VEF₁ abaixo de 30%; com distância percorrida no teste de caminhada inferior a 400m em 6 minutos, piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino; hipoxemia e/ou hipercapnia (PaO₂ < 60 mmHg e PaCO₂ > 50 mmHg); e pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 35 mmHg. Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente^{33,27}.

4. CONCLUSÃO

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

5. REFERÊNCIAS

- [1] Ferreira DP, Chaves CR, Costa AC. Adesão de adolescentes com fibrose cística a terapia de reposição enzimática: fatores associados. Ciênc. saúde coletiva. 2019; 24(12): 4717-4726.
- [2] Blanchard AC., Waters VJ. Microbiologia da doença das vias aéreas por fibrose cística. Coleção de Emergências de Saúde Pública Thieme. 2019; 40(06):727-736.
- [3] Bhagirath AY., Li Y, Somayajula D, et al. Ambiente pulmonar de fibrose cística e infecção por

- pseudomonasaeruginosa. BMC Pulmonary Medicine. 2016; 16(1)
- [4] Mauch RM, Jensen PO, Moser C. Mecanismos de resposta imune humoral contra infecção de biofilme de Pseudomonas aeruginosa na fibrose cística. J of cystic fibrosis. 2018; 18(2):143-152.
- [5] Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística Ano 2017; 56p.
- [6] Strug LJ, Stephenson AL, Panjwani N, *et al.* Recent advances in developing therapeutics for cystic fibrosis. Hum Mol Genet. 2018; 27(2):173-186.
- [7] Bassai LW, Lino JB, Shigunov P. As ferramentas de edição genética fibrose cística. Visão Acadêmica. 2019; 20(3.1):96-110.
- [8] Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, *et al.* Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. Expert Review of Respiratory Medicine. 2016; 10(06):685-697.
- [9] Deus JC, Silva LT, Freitas BH, *et al.* Qualidade de vida de crianças e adolescentes com fibrose cística. Rev enferm UFPE on line. 2019; 13(3):551-559.
- [10] Boutin S, Weitnauer M, Hassel S, *et al.* Detecção de PCR quantitativa única de Pseudomonas aeruginosa para discriminar infecção intermitente de crônica em fibrose cística. J Cystic Fibrosis. 2018; 17(3):348-355.
- [11] Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, *et al.* Factores de riesgosociados a exacerbaciones respiratórias en pacientes pediátricos com fibrosisquística. Arch. argent. pediatr. 2019; 117(5): e466-e472.
- [12] Waters V, Grimwood K. Defining chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2018; 17(3):292-293.
- [13] Hauschild DB, Rosa AF, Ventura JC, *et al.* Associação do estado nutricional com função 5dolescen e morbidade em crianças e 5dolescents com fibrose cística: coorte de 36 meses. Rev. paul. Pediatr. 2018; 36(1):31-38.
- [14] Pu MZ, Christensen-adad FC, Gonçalves AC, *et al.* Insulinoterapia Em Pacientes com fibrose cística fase de pré-diabetes: uma revisão sistemática Insulinoterapia em pacientes com fibrose cística fase de pré-diabetes: uma revisão sistemática. Rev. paul. Pediatr. 2016; 34(03):367-373.
- [15] Robinson CA, Hofer M, Benden C, *et al.* Avaliação de doença óssea em pacientes com fbrose cística e doença pulmonar terminal. J Bras Pneumol 2019; 45(1):1-8.
- [16] Souza IA. Estudo Fenotípico dos fatores de virulência de isolados clínicos e ambientais de Pseudomonas aeruginosa [TCC]. Presidente Prudente: Secretaria de Estado da Saúde Coordenadoria de Controle de Doenças Instituto Adolfo Lutz; 2019.
- [17] Santos PB. Atividade Antimicrobiana de extratos de própolis sobre cepas clínicas de pseudomonas aeruginosa e klebsiella pneumoniae multirresistentes [Dissertação]. São José dos Campos: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2018.
- [18] Arruda KL. Resistência das Pseudomonas à Ciprofloxacina e sua Relação com a Saúde Ambiental [TCC]. Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC Curso de Graduação de Engenharia Sanitária e Ambiental; 2013.
- [19] Maurice NM., Bedi B, Sadikot RT. Pseudomonas aeruginosa Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. American J Respiratory Cell and Molecular Biology. 2018; 58(4):428-439.
- [20] Kang D, Kirienko NV. Interdependência entre aquisição de ferro e formação de biofilme em Pseudomonas aeruginosa. J Microbiol. 2018;56(7):449-457.
- [21] She P, Wang Y, Liu Y, *et al.* Efeitos da glicose exógena na formação de biofilme de Pseudomonas aeruginosa e resistência a antibióticos. Microbiology open. 2019; 8(12):e933.
- [22] Pang Z, Raudonis R, Glick BR., *et al.* Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Adv. biotechnology. 2019; 37(1): 177-192.
- [23] Laila HJ, Santos RC. Aspectos gerais e mecanismos moleculares envolvidos na formação de biofilmes de pseudomonas aeruginosa. Disciplinarum Scientia. 2016; 171:125-144.
- [24] Rasamiravaka T, Labtani Q, Duez P, *et al.* The Formation of Biofilms by Pseudomonas aeruginosa: A Review of the Natural and Synthetic Compounds Interfering with Control Mechanisms. BioMed Research International. 2015; 1-17.
- [25] Neves FB, Vasco JF, Rezende J, *et al.* pesquisa de pseudomonas aeruginosa na fibrose cística e caracterização de cepas mucóides. cad. da esc. de saúde. 2016; 1(15):96-109.
- [26] Finlayson EA, Brown PD. Comparação da resistência a antibióticos e fatores de virulência em Pseudomonas aeruginosa pigmentada e não pigmentada. West Indian med. j. Janeiro de 2011; 60 (1):24-32.
- [27] Silva gf. características e desfechos clínicos de pacientes adultos com fibrose cística e doença pulmonar grave. [Dissertação] Rio Grande do Sul: universidade federal do rio grande do sul faculdade de medicina programa de pós-graduação em ciências pneumológicas; 2018.
- [28] Rodrigues LP, Tanaka SC, Haas VJ, *et al.* Teste do pezinho: condições materno-fetais que podem interferir no exame em recém-nascidos atendidos na unidade de terapia intensiva. Rev. bras. ter. intensiva. 2019; 31(2):186-192.
- [29] Matos BA, Martins RR. Fibrose cística: uma revisão de literatura. BJSCR. 2020; 29(02):114-119.
- [30] Errante PR, Cintra HC. Aspectos Fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da fibrose cística. UNILUS Ensino e Pesquisa. 2017; 14(37):166-178.
- [31] Alves SP, Frank MA, Bueno D. Medications used in pediatric cystic fibrosis population. Einstein 2018; 16(4):1-8.
- [32] Aquino ES, Silva FH. tratamentos farmacológicos inalatórios na fibrose cística. assobrafir ciência, 2019; 10(1): 111-115,
- [33] Athanazio RA, Silva F, Vergara AA, *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. J. bras. pneumol. 2017; 43(3): 219-245.