



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOÃO GABRIEL FIRMINO

Terapias anti-*Pseudomonas*: manejos alternativos em pacientes com fibrose cística

RECIFE

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOÃO GABRIEL FIRMINO

Terapias anti-*Pseudomonas*: manejos alternativos em pacientes com fibrose cística

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina TCC2 do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco como parte do requisito para aprovação.

Orientadora: Prof.^a Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macedo.

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Firmino, João Gabriel.

Terapias anti-Pseudomonas: manejos alternativos em pacientes com fibrose
cística / João Gabriel Firmino. - Recife, 2023.

34 p. : il., tab.

Orientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macedo

(Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da
Saúde, , 2023.

1. Fibrose cística. 2. Pseudomonas aeruginosa. 3. Resistência bacteriana. I.
Macedo, Danielle Patrícia Cerqueira. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 04/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 16/05/2023 17:33:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANCISCO HENRIQUE SANTANA DA SILVA
Data: 17/05/2023 17:32:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Francisco Henrique Santana da Silva
(Examinador)
Universidade de São Paulo

Documento assinado digitalmente
gov.br DEBORA LOPES DE SANTANA
Data: 17/05/2023 11:07:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Débora Lopes de Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Mayara Bárbara da Silva
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Este trabalho é dedicado à minha família, minhas mães, irmãs, sobrinhos e amigos, que sempre me ajudaram e incentivaram a não desistir, à minha irmã Jeanne e minha sobrinha Letícia, que não estão mais aqui, a vocês meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela força para perseverar e permanecer de pé diante de toda luta e dificuldade que a vida e este curso nos trouxe.

À minha família que sempre me apoiou e me fez acreditar que tudo era possível, até quando eu mesmo acreditava que não seria.

À Prof. Dra. Danielle Macêdo, pela excelente orientação, apoio, carinho e cuidado comigo durante esses anos, me ajudando a superar essa etapa de conclusão de curso.

Ao meu amigo Francisco Henrique que também me ajudou e me auxiliou no decorrer deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas de curso, pois sem eles também, eu não teria chegado até aqui.

E, por fim, agradecer a casa que nos fez alcançar esse objetivo que estamos lutando há tantos anos para alcançar. Obrigado UFPE por nos ter permitido trilhar este caminho e mostrado que é possível superar as adversidades. Agora, comemorar a vitória.

" Olhe para as estrelas, Olhe como elas brilham para você, E para todas as coisas que você faz, e elas foram chamadas de amarelo". - Coldplay

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética crônica que afeta principalmente os pulmões e o sistema digestivo. Infecções bacterianas frequentes são comuns em pacientes com FC, especialmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. As terapias anti-*Pseudomonas* são importantes para o tratamento de infecções importantes e frequentes durante toda a vida de pacientes com FC. Assim, foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre as principais terapias anti-*Pseudomonas* utilizadas neste grupo de pacientes e suas repercussões. Foram pesquisados artigos científicos em bancos de dados como PubMed e Science direct, publicados nos últimos 5 anos. Os resultados obtidos evidenciaram que diversas terapias foram estudadas, incluindo vias de administração, uso de antibióticos inalatórios, terapias combinadas e novas alternativas terapêuticas, além de evidenciar quais delas repercutem em melhora clínica efetiva. Dessa forma, o entendimento das relações estabelecidas entre a terapia atual da *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística é de fundamental importância para a melhora da terapêutica e discussão desta problemática.

Keywords: Cystic Fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, Bacterial Resistance.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a chronic genetic disease that primarily affects the lungs and digestive system. Frequent bacterial infections are common in CF patients, especially caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Anti-*Pseudomonas* therapies are important for the treatment of important and frequent lifelong infections in CF patients. Thus, an integrative literature review was carried out on the main anti-*Pseudomonas* therapies used in this group of patients and their repercussions. Scientific articles were searched in databases such as PubMed and Science direct, published in the last 5 years. The results showed that several therapies were studied, including routes of administration, use of inhaled antibiotics, combined therapies and new therapeutic alternatives, in addition to showing which of them had an effect on effective clinical improvement. Thus, understanding the relationships established between the current therapy for *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis is of fundamental importance for improving the treatment and discussion of this issue.

Keywords: Fibrose cística, Cystic Fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, Resistência microbiana.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 -	Mecanismos de ação dos principais antibióticos comercializados.	13
Figura 2 -	Representação esquemática da mutação que ocasiona fibrose cística em humanos.	15
Figura 3 -	Principais etapas de identificação de fibrose cística em crianças após o nascimento.	16
Figura 4 -	Representação esquemática da <i>P. aeruginosa</i> e seus mecanismos de virulência.	18
Figura 5 –	Tabulação dos resultados da revisão de literatura na temática envolvendo pacientes com Fibrose Cística e tratamentos anti-Pseudomonas.	22
Figura 6 -	Mecanismo de funcionamento do dispositivo antipseudomonas.	30

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Tabulação dos resultados da revisão de literatura na temática envolvendo pacientes com Fibrose Cística e tratamentos anti- <i>Pseudomonas</i> .	22
Tabela 2 -	Tabulação dos artigos selecionados como resultado.	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPs	Peptídeos antimicrobianos
BALF	Fluido de lavagem broncoalveolar
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FC	Fibrose Cística
HDPs	Peptídeos de defesa do hospedeiro
IL-6	Interleucina 6
MDS	Multidroga resistente
MβL	Metalo -β -Lactamases
mmol	Milimol
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	FIBROSE CÍSTICA.....	15
3.2	<i>Pseudomonas aeruginosa.....</i>	17
4	MÉTODOS.....	20
4.1	ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	20
4.1	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	20
4.1	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	20
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1	FORMA DE ADMINISTRAÇÃO E INFLUÊNCIA NA TERAPIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES COM FC.....	25
5.2	TERAPIA MEDICAMENTOSA COMBINADA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	26
5.3	NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS.....	27
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
	REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença de origem genética que é responsável pela alteração na secreção de glândulas exócrinas de todo o organismo, onde os pacientes que sofrem desta condição são colonizados por microrganismos oportunistas que causam infecções respiratórias e trazem sérios danos à saúde, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* a responsável por colonizar cerca de 70% desses pacientes (RODRIGUES NORA, S. T.; DE OLIVEIRA, 2016).

P. aeruginosa é uma bactéria gram-negativa com um grande arsenal de fatores de virulência que são diretamente relacionados ao sucesso da sua implantação no processo infeccioso e posteriormente na sua colonização no hospedeiro (FIGUEREDO, 2021). Essa processo vem trazendo consequências ainda maiores quando o microrganismo apresenta o fenótipo mucoide. Dessa forma, vem sendo fortemente associado com o aumento da resistência microbiana frente aos antibióticos (RODRIGUES; DE OLIVEIRA GARCIA, 2016).

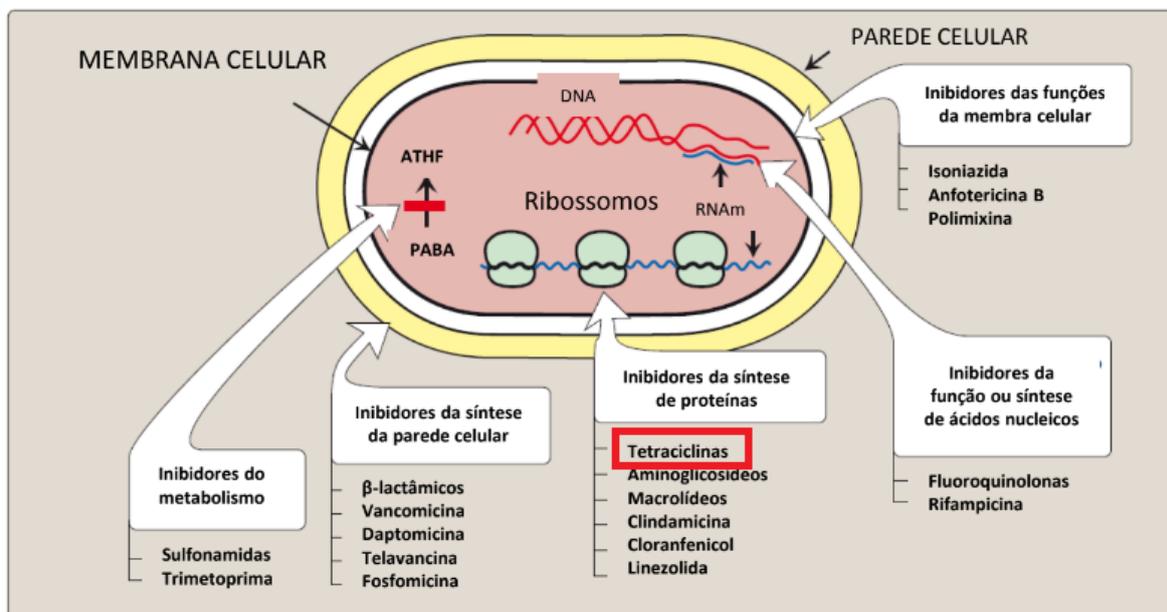
A terapia antimicrobiana convencional vem sendo bastante comprometida devido ao aumento do fenômeno da resistência microbiana, uma vez que os microrganismos vêm adquirindo resistência através de transferência horizontal, mediante aquisição de genes que codificam carbapenemases do tipo M β L (Metalo - β -Lactamases) (FIGUEREDO, 2021). Dessa forma, em *P. aeruginosa*, essa resistência e aquisição de gene se traduz no aumento da resistência sobre os antibióticos carbapenêmicos.

Entre os processos de adaptação e perpetuação que a *P. aeruginosa* desenvolveu para sua sobrevivência e resistência, destacam-se a produção de uma grande quantidade de um exopolissacarídeo, o alginato, que tem em sua composição os ácidos D-manurônico e L-gulurônico, componentes muito importantes para a sobrevivência da bactéria, por contribuir com a formação de biofilmes. Estes, por sua vez, estão intimamente relacionados com a principal causa do fenótipo mucoide observado em infecções crônicas como fibrose cística (MORADALI; GHODS; REHM, 2017). Assim, o biofilme também é capaz de formar uma cápsula ao redor da *P. aeruginosa*, onde o alginato pode impedir a difusão de antimicrobianos, a fagocitose, a opsonização e a morte, favorecendo a persistência deste patógeno no hospedeiro (HAUSER et al., 2011).

A problematização da resistência antimicrobiana tem consequências graves sobre todo o mundo, estimativas da Organização Mundial de Saúde apontam a falência da terapêutica antimicrobiana atual nos próximos trinta anos, devido a velocidade adaptativa apresentada

pelos microrganismos em comparação a progressão no desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos, visto que a indústria farmacêutica leva cerca de dez anos para lançar um novo fármaco no mercado. Além disso, passada a época de ouro dos antimicrobianos, as classes de medicamentos antimicrobianos não apresentam uma diversidade de modo de ação inédita, tendo os fármacos antimicrobianos atuais os mesmos sítios de ação, conforme figura 1.

Figura 1. Mecanismos de ação dos principais antibióticos comercializados.



Fonte: <https://www.sanarmed.com/resumo-de-tetraciclina-mecanismos-de-acao-farmacocinetica-e-farmacodinamica-e-mais>

Assim, mediante o agravamento terapêutico ocasionado pela infecção de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes portadores de fibrose cística, bem como a diminuição da efetividade terapêutica ocasionada pelo fenômeno da resistência microbiana e tendo em vista a complexidade do tratamento e da patologia associada à infecção por um micro-organismo oportunista, torna-se uma necessidade o estabelecimento de uma análise quanto aos perfis de resistência e as tendências terapêuticas que vêm sendo descritas frente às terapias antibióticas associadas com a sobrevivência de pacientes acometidos pela fibrose cística.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Traçar um panorama atual da resistência antimicrobiana em pacientes com fibrose cística e relatar novas tendências terapêuticas para o tratamento de infecções microbianas a partir de artigos publicados entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Discutir a influência das vias de administração na efetividade terapêutica de pacientes acometidos por fibrose cística e *Pseudomonas aeruginosa*;
- Revisar a influência da administração combinada de antibióticos no possível aumento da resistência microbiana em pacientes com fibrose cística;
- Relatar as tendências terapêuticas no tratamento de pacientes acometidos por fibrose cística e *Pseudomonas aeruginosa*.

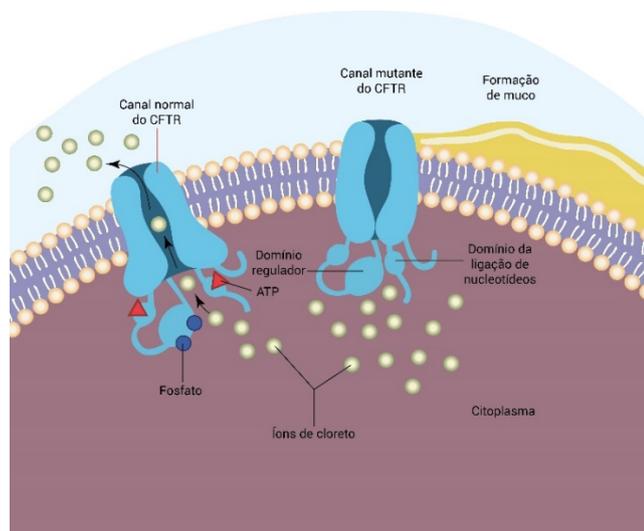
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística, também denominada de mucoviscidose, é uma condição genética autossômica, recessiva rara e crônica que tem efeitos sobre órgãos como os pulmões, pâncreas e sistema digestivo. A doença é ocasionada por uma mutação no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que é responsável por produzir a proteína responsável pela formação do canal transmembranar de conductância de cloro, que também atua como reguladora do transporte iônico nas membranas celulares (BURGENER; MOSS, 2018; AMARAL; REGO, 2020). Pacientes com essa condição apresentam a sobrevida mediana de 47,7 anos e apresentam sintomatologia relacionada com complicações respiratórias (90% da morbimortalidade), problemas nutricionais, entre outros (SANTANA et al., 2020).

As principais manifestações clínicas da doença estão relacionadas com infecções bacterianas crônicas das vias respiratórias, disfunção pancreática exócrina e disfunção intestinal, bem como anormalidades das funções das glândulas sudoríparas e disfunção urogenital (SANTIAGO et al., 2021). Essa sintomatologia decorre da produção excessiva de muco espesso e pegajoso (Conforme figura 2), que obstrui as vias aéreas e dificulta a respiração.

Figura 2. Representação esquemática da mutação que ocasiona fibrose cística em humanos.

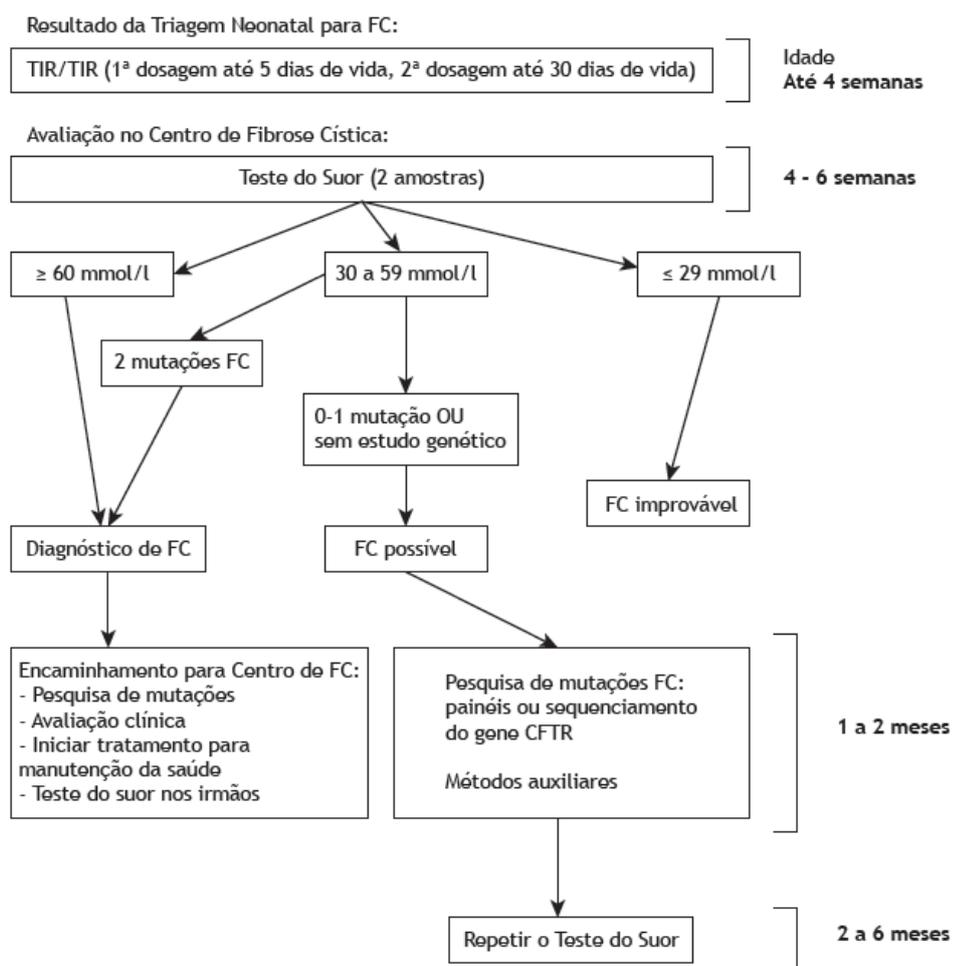


Fonte: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/7462/fibrose_cistica_e_bronquiectasia_fibrotica_ao_cistica.htm acesso em: 19 de abril de 2023.

Isso pode levar a infecções pulmonares recorrentes, insuficiência respiratória e danos permanentes nos pulmões. Além disso, a fibrose cística pode afetar a função pancreática, causando problemas de digestão e absorção de nutrientes (NORA, 2014).

No Brasil, o diagnóstico clínico da doença se dá mediante a aplicação do algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado e é baseado na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida da criança. Em caso de duas dosagens positivas, o protocolo brasileiro estabelece a aplicação do teste do suor para a confirmação clínica ou descarte da fibrose cística. Esse teste ocorre mediante a dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor, onde valores ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, confirma são confirmativas para o diagnóstico, segundo figura 3 (ATHANAZIO et al., 2017).

Figura 3. Principais etapas de identificação de fibrose cística em crianças após o nascimento.



Essa condição patológica não apresenta uma cura efetiva, mas possui tratamentos auxiliares que contribuem para aliviar os efeitos da doença, onde o tratamento tem enfoque na fisioterapia, uso broncodilatadores, anti-inflamatórios, acompanhamento nutricional e uso da antibioticoterapia (ARAÚJO; PASSOS, 2022).

Devido ao conjunto de sintomas e características da doença, a colonização por bactérias oportunistas em um sítio propício para o desenvolvimento microbiano é uma realidade presente nos pacientes que sofrem de fibrose cística (MAESTRALI, 2019).

3.2 *Pseudomonas aeruginosa*

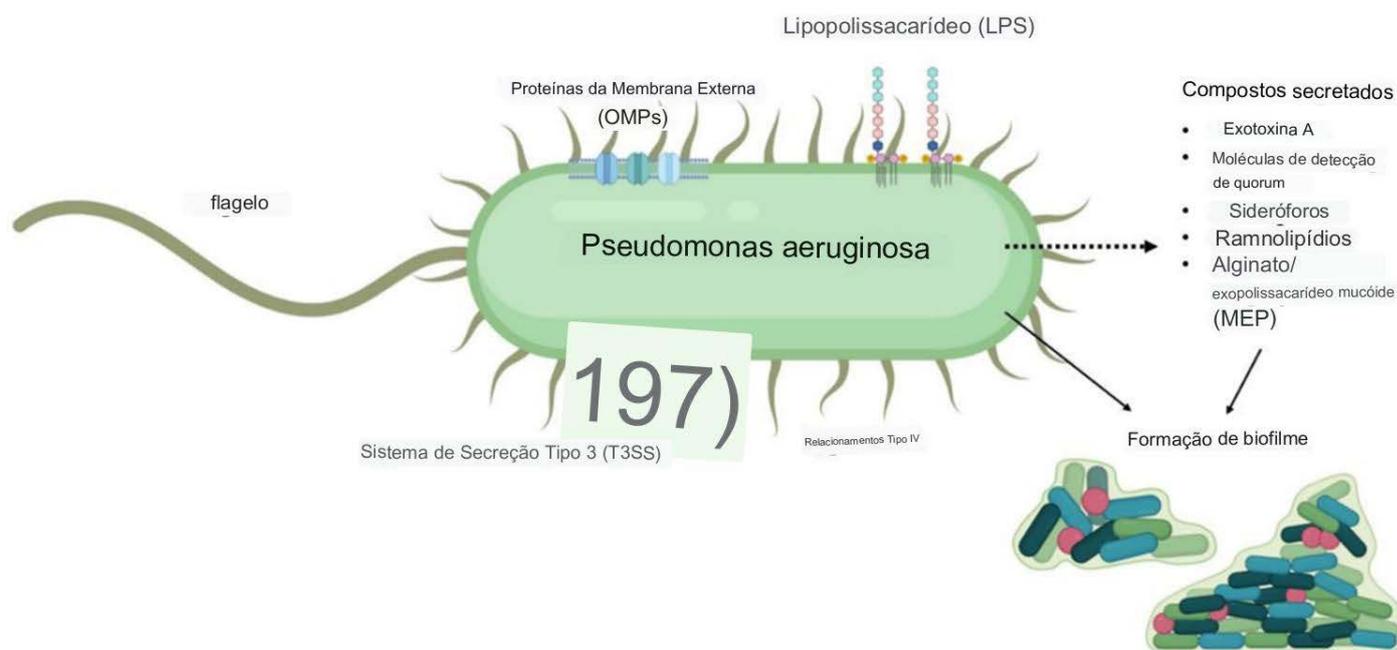
Os pacientes com fibrose cística frequentemente sofrem com infecções respiratórias crônicas, causadas por microrganismos que colonizam as vias aéreas e podem ser difíceis de tratar, levando a danos graves nos pulmões. Dentre os microrganismos específicos associados às infecções respiratórias na fibrose cística, destaca-se a *Pseudomonas aeruginosa*, que é a mais prevalente e pode ser encontrada em cerca de 70% dos pacientes adolescentes e adultos com a doença (NORA, 2014). A presença da *P. aeruginosa* é altamente prejudicial para pacientes com fibrose cística, já que este patógeno é um dos principais responsáveis pela progressão da doença e pode levar à morte dos pacientes. Isso ocorre porque, após a colonização dos pulmões, a bactéria pode formar biofilme que é difícil de ser tratado com antibióticos convencionais, o que aumenta o risco de infecções crônicas e lesões nos tecidos pulmonares (ZADEH et al., 2022).

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria gram-negativa que apresenta uma ampla variedade de fatores de virulência, que facilitam sua implantação no processo infeccioso e, por fim, sua colonização nos pulmões dos pacientes com fibrose cística (FIGUEIREDO et al., 2021). As infecções causadas por essa bactéria podem ser difíceis de tratar devido aos seus mecanismos de resistência intrínseca e adquirida que afetam diversos fármacos antibacterianos (Figura 4), o que limita significativamente as opções terapêuticas disponíveis (THABIT et al., 2019).

A *Pseudomonas aeruginosa* é capaz de produzir uma grande quantidade de alginato, um exopolissacarídeo composto pelos ácidos D-manurônico e L-gulurônico, que é essencial para a sobrevivência da bactéria, pois contribui na formação de biofilmes. Esse biofilme é um importante fator de virulência da bactéria e é responsável pelo fenótipo mucóide observado em infecções crônicas, como na fibrose cística (MORADALI; GHODS; REHM, 2017).

Por formar uma cápsula ao redor da *Pseudomonas aeruginosa*, o alginato pode impedir a difusão de antimicrobianos, a fagocitose, a opsonização e a morte, favorecendo a persistência deste patógeno no hospedeiro (HAUSER et al., 2011).

Figura 4. Representação esquemática da *P. aeruginosa* e seus mecanismos de virulência.



Adaptado de: KILLOUGH; RODGERS,; INGRAM (2022)

As classes de antibióticos mais utilizadas no tratamento de infecções por este patógeno incluem β -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixinas (BROOKS et al., 2014; HORCAJADA et al., 2019).

Um dos principais mecanismos de resistência intrínseca em bactérias é a produção de enzimas capazes de inativar antibióticos, como as enzimas β -lactamases e as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, que podem ser produzidas comumente por *Pseudomonas aeruginosa*. Essas enzimas são capazes de quebrar ou modificar a estrutura do antibiótico mediante hidrólise de ligações químicas (PANG et al., 2019).

Os carbapenêmicos são os mais recentes β -lactâmicos e possuem um amplo espectro de atividade e são empregados no tratamento de infecções por patógenos multirresistentes (MDR).

A resistência a esta classe pode ser atribuída a alguns mecanismos, dentre eles a resistência mediada por enzimas β -lactamases, chamadas carbapenemases. *Pseudomonas aeruginosa* produz carbapenemases de classe A, B e D, que são capazes de inativar a maioria dos β -lactâmicos, representando uma grande ameaça (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020).

A resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer devido à baixa de penetração das substâncias ativas, ou seja, mutações nos genes que sintetizam proteínas de membrana do tipo porinas e/ou bombas de efluxo. (Mark A. Toleman, et. Al. 2002). *P. aeruginosa* adquire resistência aos carbapenêmicos através dos mecanismos de transferência horizontal, mediante aquisição de genes que codificam carbapenemases do tipo M β L (Metalo - β -Lactamases). (FIGUEREDO, ACF, 2021).

Outro grupo de antimicrobianos empregados na terapêutica frente a *P. aeruginosa* envolve os aminoglicosídeos. Entretanto, a resistência a esta classe também é uma realidade e se deve a múltiplos fatores, dentre eles os mecanismos enzimáticos (ESPINOZA PESANTEZ; ESPARZA SANCHEZ, 2021). Esses mecanismos são mediados por enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, como aminoglicosídeos fosfotransferases, acetiltransferases e nucleotidiltransferases. Cada uma dessas enzimas confere resistência a diferentes combinações de aminoglicosídeos. As nucleotidiltransferases permitem que *Pseudomonas aeruginosa* desative os aminoglicosídeos comumente usados contra ela, como tobramicina, ampicacina e gentamicina (KAKOULLIS et al., 2021).

Devido a esse arsenal de fatores de resistência e capacidades adaptativas, bem como o quadro clínico apresentado por pacientes acometidos por fibrose cística, a colonização de *P. aeruginosa* em pacientes portadores da doença é uma realidade de difícil tratamento, contribuindo para a sobrevivência e persistência do processo infeccioso.

4 MÉTODOS

4.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Com o objetivo estabelecer uma análise quanto aos perfis de resistência e as tendências terapêuticas que vão sendo descritos frente às terapias antibióticas associadas com a sobrevivência de pacientes acometidos pela fibrose cística, esta revisão integrativa consistiu em uma busca nas seguintes bases de dados: ScienceDirect e Pubmed. A busca foi realizada utilizando-se os seguintes termos e operadores booleanos: “Cystic Fibrosis” AND, “Pseudomonas aeruginosa” AND “Bacterial Resistance”, publicados entre janeiro de 2018 e dezembro de 2022. A partir dos resultados obtidos, foi realizada uma curadoria dos artigos para selecionar os trabalhos que fornecem informações para a confecção da presente revisão. A busca também incluiu referências bibliográficas dos estudos incluídos. A adequação aos critérios de seleção também foi avaliada.

4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1) Artigos que estavam de acordo com as palavras-chave 3) Elucidação inequívoca do perfil de resistência de *P. Aeruginosa* e 4) Artigos originais, com rigor científico e metodológico, escritos em inglês e português, com acesso irrestrito. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: 1) Artigos não originais, como resenhas, comentários, cartas e editoriais, 2) Trabalhos que não constituíam artigos, como capítulos de livros e materiais de outra natureza, 3) Estudos com dados pobres atestando rigor metodológico e 4) Artigos restritos e repetidos.

4.3 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os artigos selecionados passaram por três etapas de curadoria: análise preliminar, exploração aprofundada do material e interpretação e compilação dos resultados. Na etapa de análise preliminar, foi realizada uma leitura flutuante, permitindo uma visão generalizada e abrangente do conteúdo, visando classificar os achados e posterior aceitação do material,

obedecendo aos critérios de inclusão. A leitura integral do artigo também foi realizada e possibilitou a transcrição dos resultados e passagens significativas, visando tabular e classificar os dados obtidos. A leitura exaustiva envolveu a releitura dos textos, durante a qual a codificação temática foi desenvolvida nos achados coletados. As principais informações extraídas da leitura incluíram o perfil de resistência observado, o setor de coleta de amostras e dados epidemiológicos. O protocolo PRISMA (Page et al., 2021) foi utilizado na tabulação dos dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A triagem inicial nas bases de dados, utilizando as palavras-chaves e os operadores booleanos, resultaram em 326 artigos na base de dados Science Direct e 539 na base de dados Pubmed. Após a leitura e identificação dos artigos diretamente relacionados com *P. aeruginosa* e fibrose cística, a curadoria direcionada identificou 12 artigos diretamente relacionados com a temática proposta e que foram utilizados na confecção da presente revisão.

Figura 5. Tabulação dos resultados da revisão de literatura na temática envolvendo pacientes com Fibrose Cística e tratamentos anti-*Pseudomonas*.

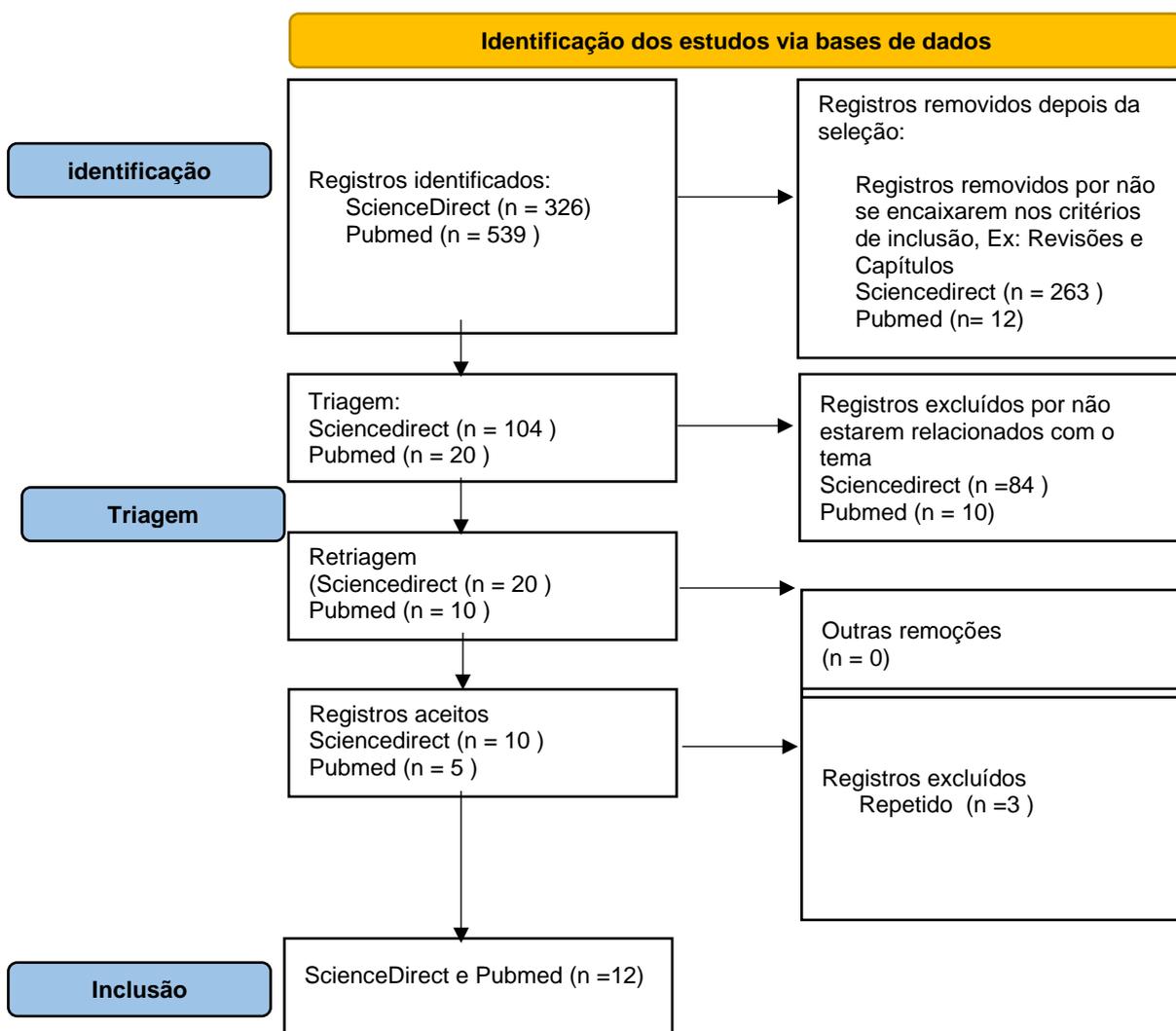


Tabela 2. Tabulação dos artigos selecionados como resultado.

Título	Objetivo	Resultado	Autor e ano
Antibióticos intravenosos versus orais para erradicação de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na fibrose cística (TORPEDO-CF): um estudo controlado randomizado	comparar a eficácia e segurança de ceftazidima intravenosa e tobramicina versus ciprofloxacina oral na erradicação de <i>P. aeruginosa</i> .	Em comparação com a terapia oral, os antibióticos intravenosos não alcançaram a erradicação sustentada de <i>P. aeruginosa</i> em uma proporção maior de pacientes com fibrose cística e foram mais caros.	HEWER et al., 2020.
Tratamento antibiótico intravenoso ou oral em adultos e crianças com fibrose cística e infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : o TORPEDO-CF RCT	Comparar a eficácia clínica, custo-efetividade e segurança de dois regimes de erradicação	Os antibióticos intravenosos não alcançaram a erradicação sustentada de <i>P. aeruginosa</i> em uma proporção maior de pacientes com fibrose cística. Esses resultados não favorecem o uso de antibióticos intravenosos para erradicar a <i>P. aeruginosa</i> na fibrose cística.	HEWER et al., 2021.
Associação da intensidade da antibioticoterapia antipseudomonal com o risco de organismos emergentes do tratamento em crianças com fibrose cística e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> recém-adquirida	Avaliar a associação entre a intensidade da exposição a antibióticos antipseudomonas e o risco de aquisição de organismos resistentes a drogas entre crianças com FC e nova infecção por Pa	Entre 249 participantes, não houve aumento do risco de aquisição de qualquer organismo associado à maior exposição a antibióticos inalatórios, ilustram a importância de fazer escolhas cuidadosas de antibióticos para equilibrar os benefícios dos antibióticos em pessoas com FC, minimizando o risco de aquisição de organismos resistentes a medicamentos.	COGEN et al., 2021.
A combinação de Ivacaftor e antibióticos intensivos atinge eliminação limitada de infecções de fibrose cística	investigamos se a combinação do ivacaftor modulador CFTR com um curso antibiótico intensivo de 3,5 meses poderia eliminar infecções pulmonares crônicas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou <i>Staphylococcus aureus</i> em indivíduos com R117H-CFTR, que são altamente responsivos ao ivacaftor.	Este trabalho sugere que as infecções crônicas de FC podem resistir à erradicação, apesar das melhorias acentuadas e rápidas induzidas por moduladores na infecção pulmonar e nos parâmetros de inflamação e no tratamento antibiótico agressivo.	DURFEY et al., 2021.
A falha na terapia de erradicação de novas infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em crianças com fibrose cística está associada à resistência bacteriana às funções dos neutrófilos	que a resistência dos isolados de PA às funções antibacterianas dos neutrófilos foi associada à falha na erradicação em pacientes que abrigam essas cepas.	Isolados de PA de infecção recente de FC mostram suscetibilidade específica da cepa às funções antibacterianas dos neutrófilos, e a infecção com isolados de PA resistentes à fagocitose de neutrófilos é um fator de risco independente para falha na erradicação da tobramicina.	KWONG et al., 2022.

Atividade Antimicrobiana de Peptídeos α/β -Peptídeos Peptidomiméticos Baseados em Lisina Contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistente à Colistina Isolada de Pacientes com Fibrose Cística	produzir peptídeos antimicrobianos associados a aminoácidos não naturais ou esqueletos alterados para fornecer peptidomiméticos estáveis com atividade antibacteriana frente a cepas de <i>P. aeruginosa</i> isoladas de pacientes com fibrose cística	O principal peptidomimético LBP-2 demonstrou uma atividade antipseudomonal 12 vezes melhor em comparação com o sulfato de colistina, bem como uma cinética de morte favorável, atividade antibiofilme semelhante e citotoxicidade moderada.	MOLCHANOVA et al., (2019)
Peptídeos antimicrobianos contra biofilme multirresistente de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de pacientes com fibrose cística	Investigar a atividade antimicrobiana e antibiofilme de uma série de AMPs contra <i>P. aeruginosa</i> de pacientes com FC.	Os peptídeos são estáveis e resistentes à degradação por proteases de escarro CF e mantêm sua atividade em um ambiente de escarro CF. e não induzem resistência bacteriana.	BEN HUR et al., (2022).
Caracterização das respostas do hospedeiro durante a infecção aguda por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nos pulmões e no sangue e após o tratamento com o peptídeo imunomodulador sintético IDR-1002	avaliar os efeitos <i>in vivo</i> , em modelo animal, do uso de um pequeno peptídeo de defesa do hospedeiro, regulador de defesa inata em uma infecção pulmonar aguda por <i>P. aeruginosa</i> .	Os resultados obtidos demonstraram a redução significativa da carga bacteriana no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF), bem como o soro e interleucina 6 (IL-6) em BALF	WUERTEH et al., (2019)
Efeito antibacteriano e entrega de DNA usando uma combinação de lipofosforamida contendo arsênio com um complexo N -heterocíclico de carbeno-prata – Benefícios potenciais para terapia gênica pulmonar de fibrose cística	objetivou a utilização de uma série de processos na elaboração de um produto para a terapia gênica antimicrobiana, que associou lipofosforamidas contendo arsênio como nanocarreadores polifuncionais, nanopartículas de N -heterocíclico de carbeno-prata e DNA luciferase, administrados através de um sistema de nebulização.	a eficiência desse produto e potenciais aplicações futuras na terapêutica antimicrobiana e entrega de genes, permitindo proteger melhor o DNA para entregar e, assim, transfectar com mais eficiência as células epiteliais brônquicas	MOTTAIS et al., (2018)
Demonstração <i>in vivo</i> de biofilmes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> como microcompartimentos farmacológicos independentes	demonstrar <i>in vivo</i> que uma matriz de biofilme se comporta como um microcompartimento farmacocinético independente	a redução da matriz do biofilme aumentaria as concentrações de tobramicina livre e melhoraria os efeitos terapêuticos	CHRISTOPHERSEN et al., (2020)
Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em crianças com fibrose cística no Brasil	descrever a eficácia de um protocolo de erradicação em três fases em crianças com FC a partir do primeiro isolamento de <i>P. aeruginosa</i> no Brasil.	Protocolo de erradicação em fases foi efetivo com alta taxa de sucesso.	RIQUENA et al., 2020.
Insights mecanísticos de estudos metabolômicos globais sobre o efeito bactericida sinérgico de uma combinação de polimixina B com tamoxifeno contra fibrose cística MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Usar metabolômica não direcionada para investigar o(s) mecanismo(s) de sinergia entre a polimixina B e tamoxifeno contra um isolado de fibrose cística	Interrupção da biogênese do envelope celular e uma inibição das modificações de aminoarabinose LPS que conferem resistência à polimixina .	HUSSEIN, Maytham e cols. 2018

O perfil de resistência antimicrobiana apresentado pela espécie *P. aeruginosa* é bastante diverso, sendo estudados sob diferentes ópticas, dessa forma, a organização dos resultados obtidos obedeceu a critérios em comum, que tiveram influência nas diversas áreas farmacêuticas, como vias de administração, terapia combinada de antimicrobianos e novas alternativas terapêuticas.

5.1 FORMA DE ADMINISTRAÇÃO E INFLUÊNCIA NA TERAPIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES COM FC

O sucesso farmacoterapêutico antimicrobiano dos tratamentos empregados em pacientes portadores de fibrose cística foi alvo de diversas investigações envolvendo estudos multicêntricos, sobretudo no regime de administração dos fármacos. Dessa forma, os estudos de Hewer et al. (2020) avaliaram a diferença e eficácia terapêutica apresentada pela administração oral e intravenosa de medicamentos antimicrobianos para a erradicação de *Pseudomonas aeruginosa*. Assim, os autores buscaram comparar a eficácia e segurança dos antimicrobianos ceftazidima intravenosa e tobramicina versus a administração oral de ciprofloxacina na erradicação de *P. aeruginosa*, os resultados desse estudo demonstraram que, em comparação com a terapia oral, os antibióticos intravenosos não foram capazes de alcançar a erradicação sustentada de *P. aeruginosa*, bem como apresentaram maiores custos relacionados a logística de administração e manutenção da terapia. Em continuidade, o autor, posteriormente investigou a eficácia clínica, custo-efetividade e segurança dos dois regimes de erradicação utilizando crianças e adultos para avaliar se havia diferenças significativas no regime de tratamento, entretanto, os autores corroboraram com o estudo anterior e perceberam que os antibióticos intravenosos novamente não alcançaram a erradicação sustentada de *P. aeruginosa* em uma proporção maior de pacientes com fibrose cística, levando ao entendimento de que esses resultados não favorecem o uso de antibióticos intravenosos para erradicar a *P. aeruginosa* na fibrose cística (HEWER et al., 2021).

Já outro estudo realizado por Riquena et al., (2020), observou a influência do regime de tratamento empregado atualmente, que recomendam o uso de terapias de erradicação que empregam o uso de terapia inalatória em associação com terapia oral no combate da infecção. Em seus resultados, foi observado que o protocolo de erradicação em fases foi efetivo

com alta taxa de sucesso, entretanto o estudo foi limitado a uma análise retrospectiva que avaliou prontuários de pacientes pediátricos com FC submetidos ao protocolo de erradicação entre junho de 2004 e dezembro de 2012. Apresentando problemáticas relacionadas ao acompanhamento dos pacientes, bem como a determinação de parâmetros fisiológicos, se limitando apenas na melhora clínica observada no prontuário.

5.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA COMBINADA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

O desafio terapêutico ocasionado com a terapia antimicrobiana de pacientes portadores de fibrose cística é uma realidade de difícil combate. Dessa forma, a associação medicamentosa de diferentes antibióticos é uma alternativa no tratamento desses pacientes. Entretanto, o uso desenfreado de medicamentos antimicrobianos faz surgir a preocupação do aumento da resistência antimicrobiana acelerada. Assim, o estudo de Cogen et al. (2021) objetivou avaliar a associação entre a intensidade da exposição a antibióticos antipseudomonas e o risco de aquisição de organismos resistentes a drogas entre crianças com fibrose cística e nova infecção por *P. aeruginosa*. Essa preocupação levou a obtenção de dados relacionados com essa problemática. Dessa forma, entre os 249 participantes estudados no estudo randomizado, não houve indícios do aumento do risco de aquisição resistência de qualquer organismo associado à maior exposição a antibióticos inalatórios, demonstrando a importância e a necessidade de escolhas cuidadosas na antibióticoterapia para equilibrar os benefícios dos antibióticos em pessoas com FC, minimizando o risco de aquisição de organismos resistentes a medicamentos (COGEN et al., 2021)

Já o estudo de Durfey et al., (2021) objetivou investigar se a associação de medicamentos antimicrobianos poderia eliminar infecções pulmonares crônicas por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* em indivíduos com FC. Os resultados obtidos sugerem que as infecções crônicas de FC podem resistir à erradicação, apesar das melhorias acentuadas e rápidas induzidas por moduladores na infecção pulmonar e nos parâmetros de inflamação e no tratamento antibiótico agressivo. Essa dificuldade de erradicação pode estar relacionada com a combinação de fatores associadas com a progressão da doença e com características de resistência apresentada pela bactéria (DURFEY et al., (2021).

Outro estudo envolvendo o sinergismo entre medicações antimicrobianas analisou características metabôlicas de um isolado de *P. aeruginosa* de paciente com FC e com perfil de resistência elevado exposto a uma combinação de polimixina B com tamoxifeno. As respostas metabôlicas observadas demonstraram a diminuição acentuada nos lipídios, principalmente ácidos graxos, metabólitos e glicerofosfolipídicos que estão envolvidos na biossíntese das membranas bacterianas nos primeiros minutos de tratamento (HUSSEIN et al., 2018).

Dessa forma, o perfil de resistência de *P. aeruginosa* pode estar relacionado com a influência sobre diversos mecanismos de defesa humanos. Nesse sentido, o estudo de Kwong et al., (2022) objetivou avaliar a relação da resposta de neutrófilos com a progressão negativa do quadro clínico de pacientes com fibrose cística e que estavam infectados por *P. aeruginosa*. Dessa forma, o estudo evidenciou que a resistência dos isolados de PA às funções antibacterianas dos neutrófilos foi associada à falha na erradicação em pacientes que abrigam essas cepas, onde a existência de bactérias resistentes à fagocitose de neutrófilos é um fator de risco independente para falha na erradicação antimicrobiana relacionada com a administração da tobramicina (KWONG et al., 2022).

5.3 NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Mediante ao aumento do fenômeno de resistência microbiana acelerada, a busca por novas opções terapêuticas para o combate de bactérias, sobretudo aquelas que estão relacionadas com condições patológicas, tem se tornado uma realidade. Os Peptídeos de defesa do hospedeiro (HDPs), também conhecidos como peptídeos antimicrobianos (AMPs), são peptídeos anfipáticos de pequeno porte (compostos por 10 a 50 aminoácidos) que, em geral, apresentam carga catiônica (variação de +2 a +9) e possuem diversas atividades, dentre elas, destaca-se a atividade antimicrobiana (WUERTEH et al., 2019).

Recentemente, vários estudos têm evidenciado que os peptídeos antimicrobianos (AMPs) são eficazes contra diversas bactérias patogênicas. No entanto, os AMPs possuem

desvantagens, como a sua sensibilidade à degradação proteolítica e, conseqüentemente, a sua baixa biodisponibilidade, o que dificulta o uso clínico desses compostos na terapêutica. Contudo, o estudo de Molchanova et al., (2019) objetivou produzir peptídeos antimicrobianos associados a aminoácidos não naturais ou esqueletos alterados para fornecer peptidomiméticos estáveis com atividade antibacteriana frente a cepas de *P. aeruginosa* isoladas de pacientes com fibrose cística e com perfil de resistência frente a colistina. Assim, os principais resultados obtidos demonstraram, atividade antipseudomonal 12 vezes melhor em comparação com o sulfato de colistina, bem como uma cinética de morte favorável, atividade antibiofilme semelhante e citotoxicidade moderada (MOLCHANOVA et al., 2019).

Outro estudo envolvendo peptídeos antimicrobianos foi idealizado por Ben Hur et al., (2022) e objetivou a produção de uma série desses compostos, onde foi demonstrada atividades antimicrobianas e antibiofilme dos peptídeos em pacientes com fibrose cística contra *P. aeruginosa*. Além disso, os resultados demonstraram que esses peptídeos são estáveis e resistentes à degradação pelas proteases presentes no escarro de pacientes com fibrose cística, mantendo sua atividade em tal ambiente, bem como a utilização desses peptídeos não resultou em indução de resistência bacteriana (Ben Hur et al., 2022).

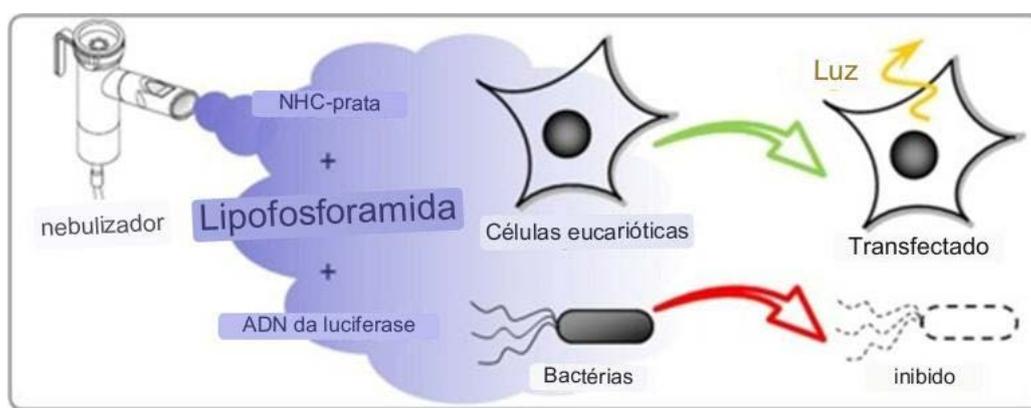
Já o estudo de Wuerth et al., (2019) objetivou avaliar os efeitos *in vivo*, em modelo animal, do uso de um pequeno peptídeo de defesa do hospedeiro, regulador de defesa inata em uma infecção pulmonar aguda por *P. aeruginosa*. Os resultados obtidos demonstraram a redução significativa da carga bacteriana no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF), bem como e soro e interleucina 6 (IL-6) em BALF. Esses resultados demonstram a alteração da resposta imune e a progressão favorável da terapia utilizando peptídeos antimicrobianos, sendo eficaz no tratamento de infecções de *P. aeruginosa* pulmonares agudas e inflamação associada (WUERTH et al., 2019).

Além do uso de peptídeos antimicrobianos, tendências terapêuticas vêm demonstrando o uso de alternativas ainda mais especializadas, nesse sentido a terapia gênica vem sendo estudada como uma estratégia promissora para a cura da FC. A aplicação de técnicas envolvendo terapia gênica apresentam diversas vantagens, entre elas destaca-se a possibilidade de ser aplicável a qualquer paciente, bem como promover a entrega de genes eficiente e segura em células epiteliais brônquicas humanas. Assim, o estudo de Mottais et al.,

(2018) objetivou a utilização de uma série de processos na elaboração de um produto para a terapia gênica, que associou lipofosforamidas contendo arsênio como nanocarreadores

polifuncionais, nanopartículas de N -heterocíclico de carbeno-prata e DNA luciferase, administrados através de um sistema de nebulização. Essa associação permitiu a obtenção de um produto com atividade antimicrobiana e bem tolerado pelas células epiteliais brônquicas humanas, além de ser bem administrado por aerossol, conforme figura 05. Assim, os autores concluíram que a eficiência desse produto e potenciais aplicações futuras na terapêutica antimicrobiana e entrega de genes, permitindo proteger melhor o DNA para entregar e, assim, transfectar com mais eficiência as células epiteliais brônquicas (MOTTAIS et al., 2018).

Figura 05. Mecanismo de funcionamento do dispositivo antipseudomonas.



Apesar do esforço constante na busca por novas alternativas terapêuticas para diminuir a problemática, mecanismos relacionados com o perfil de resistência de *P. aeruginosa* são ainda um grande empecilho, visto que apresentam características únicas que contribuem para a diminuição da eficácia terapêutica de antibióticos e de novos compostos. Assim o estudo de Christophersen et al., (2020) demonstrou *in vivo* que uma matriz de biofilme se comporta como um micro compartimento farmacocinético independente, onde esse micro compartimento pode absorber os antibióticos e reduzindo o quantitativo que efetivamente chega a bactéria. Assim os autores concluem que a redução da matriz do biofilme aumentaria as concentrações de tobramicina livre e melhoraria os efeitos terapêuticos, sendo necessário novos produtos terapêuticos com atividade antibiofilme para a melhoria da eficiência terapêutica de antibióticos (CHRISTOPHERSEN et al., 2020)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo a infecção por *P. aeruginosa* uma complicação rotineira e crônica em pacientes acometidos pela fibrose cística, bem como o desafio relacionado ao tratamento dessas infecções devido ao fenômeno resistência bacteriana acelerada aos antibióticos convencionais, a tendência dos estudos envolvendo essa problemática vem evidenciando uma mudança no perfil terapêutico, seja utilizando a associação de fármacos, avaliando a relação estabelecida entre a forma de administração e a eficiência terapêutica ou mesmo na investigação de novos candidatos a fármacos para essa problemática. Assim a necessidade de novas opções terapêuticas para o tratamento dessa infecção é urgente, e os peptídeos antimicrobianos e peptidomiméticos são candidatos promissores. Estudos pré-clínicos já demonstraram sua eficácia contra cepas resistentes de *P. aeruginosa*, além de sua estabilidade e resistência à degradação em ambientes biológicos. No entanto, ainda faz-se necessário a realização de mais estudos para a avaliação da segurança e eficácia em humanos, por meio de testes clínicos randomizados. Em conclusão, os peptídeos antimicrobianos e peptidomiméticos apresentam um grande potencial como alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, e seu desenvolvimento e aplicação clínica podem ter um impacto significativo na qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, R. C. S.; PASSOS, M. A. N.. A fibrose cística: uma revisão de literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 11, p. 382-394, 2022.

AMARAL, M. B.; REGO, S. Doenças raras na agenda da inovação em saúde: avanços e desafios na fibrose cística. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 43, p. 219-245, 2017.

BEN HUR, D. et al. Antimicrobial peptides against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilm from cystic fibrosis patients. **Journal of medicinal chemistry**, v. 65, n. 13, p. 9050-9062, 2022.

BROOKS, G. F. et al. Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg-26. AMGH Editora, 2014.

BURGENER, E. B.; MOSS, R. B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. **Current opinion in pediatrics**, v. 30, n. 3, p. 372, 2018.

COGEN, J. D. et al. Association of intensity of antipseudomonal antibiotic therapy with risk of treatment-emergent organisms in children with cystic fibrosis and newly acquired *Pseudomonas aeruginosa*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 6, p. 987-993, 2021.

CHRISTOPHERSEN, L. et al. In vivo demonstration of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms as independent pharmacological microcompartments. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 6, p. 996-1003, 2020.

DURFEY, S. L. et al. Combining ivacaftor and intensive antibiotics achieves limited clearance of cystic fibrosis infections. **MBio**, v. 12, n. 6, p. e03148-21, 2021.

ELSHAMY, A. A.; ABOSHANAB, Khaled M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. **Future science OA**, v. 6, n. 3, p. FSO438, 2020.

ESPINOZA PESANTEZ, D. I.; ESPARZA SANCHEZ, G. F. Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Revista chilena de infectología*, v. 38, n. 1, p. 69-80, 2021.

FIGUEREDO, A. C. F. et al. Pseudomonas aeruginosa: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 9661-9672, 2021.

HAUSER, A. R. et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 1, p. 29-70, 2011.

HEWER, S. C. L. et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 10, p. 975-986, 2020.

HEWER, S. C. L. et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: the TORPEDO-CF RCT. **Health Technology Assessment**, v. 25, n. 65, p. 1-+, 2021.

HUSSEIN, Maytham e cols. Insights mecanísticos de estudos metabolômicos globais sobre o efeito bactericida sinérgico de uma combinação de polimixina B com tamoxifeno contra fibrose cística MDR Pseudomonas aeruginosa. **Revista de Biotecnologia Computacional e Estrutural** , v. 16, p. 587-599, 2018.

JÁCOME, P. R. L. A. et al. Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates from Recife, State of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 707-712, 2012.

KILLOUGH, M.; RODGERS, A. M.; INGRAM, R. J. Pseudomonas aeruginosa: Recent Advances in Vaccine Development. **Vaccines**, v. 10, n. 7, p. 1100, 2022.

KAKOULLIS, L. et al. Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions. **Antibiotics**, v. 10, n. 4, p. 415, 2021.

KWONG, K. et al. Failed Eradication Therapy of New-Onset Pseudomonas aeruginosa Infections in Children With Cystic Fibrosis Is Associated With Bacterial Resistance to Neutrophil Functions. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 225, n. 11, p. 1886-1895, 2022.

LIMA, D. A. F. S. et al. In vitro activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, p. 299-303, 2013

LIMA, M. L. X. Uma revisão da literatura sobre *Pseudomonas aeruginosa*: fatores de virulência e resistência bacteriana. 2022. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

MAESTRALI, F. G. O. Composição e diversidade do microbioma bacteriano do meato médio e do escarro de pacientes adultos com fibrose cística. 2019.

MORADALI, M. Fata; GHODS, Shirin; REHM, Bernd HA. Activation mechanism and cellular localization of membrane-anchored alginate polymerase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied and environmental microbiology*, v. 83, n. 9, p. e03499-16, 2017.

MOLCHANOVA, N. et al. Antimicrobial activity of α -peptide/ β -peptoid lysine-based peptidomimetics against colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 275, 2019.

MORADALI, M. F.; GHODS, S.; REHM, B. HA. Activation mechanism and cellular localization of membrane-anchored alginate polymerase in *Pseudomonas aeruginosa*. **Applied and environmental microbiology**, v. 83, n. 9, p. e03499-16, 2017.

MOTTAIS, A. et al. Antibacterial effect and DNA delivery using a combination of an arsonium-containing lipophosphoramidate with an N-heterocyclic carbene-silver complex—Potential benefits for cystic fibrosis lung gene therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 536, n. 1, p. 29-41, 2018.

NORA, S. T. R. Diversidade genética de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas do trato respiratório de pacientes com fibrose cística. 2014.

PANG, Z. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

RIQUENA, B. et al. Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com fibrose cística no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020.

SANTANA, N. N. et al. Fatores associados a qualidade de vida em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

SANTIAGO, S. S. et al. FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS CLÍNICOS. **DêCiência em Foco**, v. 5, n. 2, p. 80-95, 2021.

THABIT, A. K. et al. the pharmacodynamics of prolonged infusion β -lactams for the treatment of *pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review. **Clinical Therapeutics**, v. 41, n. 11, p. 2397-2415. e8, 2019.

TOLEMAN, M. A. et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo- β -lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 50, n. 5, p. 673-679, 2002.

WUERTH, K. et al. Characterization of host responses during *Pseudomonas aeruginosa* acute infection in the lungs and blood and after treatment with the synthetic immunomodulatory peptide IDR-1002. **Infection and Immunity**, v. 87, n. 1, p. e00661-18, 2019.

ZADEH, R. G. et al. Isolation of persister cells within the biofilm and relative gene expression analysis of type II toxin/antitoxin system in *Pseudomonas aeruginosa* isolates in exponential and stationary phases. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 28, p. 30-37, 2022.