

FIBROSE CÍSTICA

TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES

Luíla Oliveira Vasconcelos

R4 de Pneumologia Pediátrica

Hospital Infantil João Paulo II

Conceito

Exacerbação pulmonar aguda:

- Evento adverso grave
- Cerca de 30% nunca recuperam os valores espirométricos anteriores
- Exacerbações recorrentes estão associadas a um declínio acelerado da função pulmonar e a uma maior probabilidade de progressão para transplante ou óbito

Resposta rápida e direcionada é essencial

- Aumento de tosse
- Alteração na quantidade e aspecto da secreção
- Febre
- Alterações na ausculta pulmonar

- Queda do VEF1
- Queda de saturação
- Alterações radiológicas
- Perda ponderal, anorexia



Conceitos Gerais

Infecção

- Presença de microrganismos patogênicos para FC (*H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. fumigatus*, *A. xylosoxidans* e micobactérias atípicas) em cultura de escarro/aspirado traqueal / swab de faringe

Primoinfecção

- Primeira cultura positiva para microrganismos patogênicos para FC

Colonização

- **Crônica:** três culturas positivas, com intervalo maior que um mês entre elas, em período de seis meses, pela mesma bactéria
- **Intermitente:** infecções pela mesma bactéria que não atingem a frequência de três episódios em seis meses

3

Considerações — Coleta de Amostras

1

Amostras de secreções respiratórias devem ser coletadas em todas as consultas

2

Intervalo máximo de 3 meses

3

Escarro expectorado é o material de escolha

4

Crianças não expectorantes: coletar secreção faríngea após tosse induzida com swab, aspirado de nasofaringe, ou secreção pós inalação com solução salina hipertônica 5%

4

Considerações — Espirometria

1

Espirometria deve ser realizada a partir dos 5 anos, em toda visita clínica

2

Frequência mínima: 2x ao ano

3

Avaliação do VEF1 é fundamental tanto para detecção precoce quanto para avaliação da resposta ao tratamento de exacerbações pulmonares

Critério de Fuchs

Exacerbação da doença crônica (sintomas respiratórios agudos, diferentes de resfriado) — quatro de 12 critérios:

- Alteração do volume e da cor do escarro
- Hemoptise nova ou aumentada
- Aumento da tosse
- Aumento da dispneia
- Mal-estar, fadiga ou letargia
- Temperatura axilar > 38 °C
- Anorexia ou perda de peso
- Cefaleia ou dor na região dos seios da face
- Alteração de cor da rinorreia
- Alteração da ausculta pulmonar
- Queda da VEF1 superior a 10% do valor basal
- Alterações radiológicas indicativas de infecção pulmonar

Classificação da Exacerbação

Exacerbação leve

- Isolamento da bactéria nas vias aéreas inferiores sem sinais diretos de infecção (febre, cansaço, prostração), com repercussão discreta no quadro clínico (perda de apetite, perda de peso, aumento da expectoração, alteração da cor do escarro)

Exacerbação moderada a grave

- Isolamento de bactéria nas vias aéreas inferiores com sinais diretos de infecção e evidente repercussão no quadro clínico do paciente, tais como febre, cansaço, prostração, taquipneia, desconforto respiratório, hipoxemia, etc.

Sintoma respiratório de resfriado

- Sinais e sintomas apenas de vias aéreas superiores

Tratamento

Exacerbações leves

- Antimicrobianos por via oral
- Conforme o resultado da última cultura de secreção respiratória

Exacerbações moderadas/graves

- Tratamento intra-hospitalar
- Antimicrobianos por via endovenosa
 - Novos dados (STOP-2) mostram que, havendo melhora precoce, o tratamento por 10 dias não é inferior ao de 14 dias -> Se a resposta inicial for insatisfatória, 14 e 21 dias são equivalentes
- Escolha das drogas guiada pela cultura prévia de secreções respiratórias

Tratamento

É mandatória avaliação multidisciplinar

- Nutrição
- Fisioterapia
- Psicologia
- Serviço social

Avaliação da resposta ao tratamento

- Melhora dos sintomas clínicos
- Melhora da função pulmonar
- Tempo de tratamento: 8–14 dias
 - Podem ser prolongados até uma terceira semana devido aos sintomas ou para aumentar o intervalo até a próxima recidiva, mas é improvável que a espirometria apresente melhora.

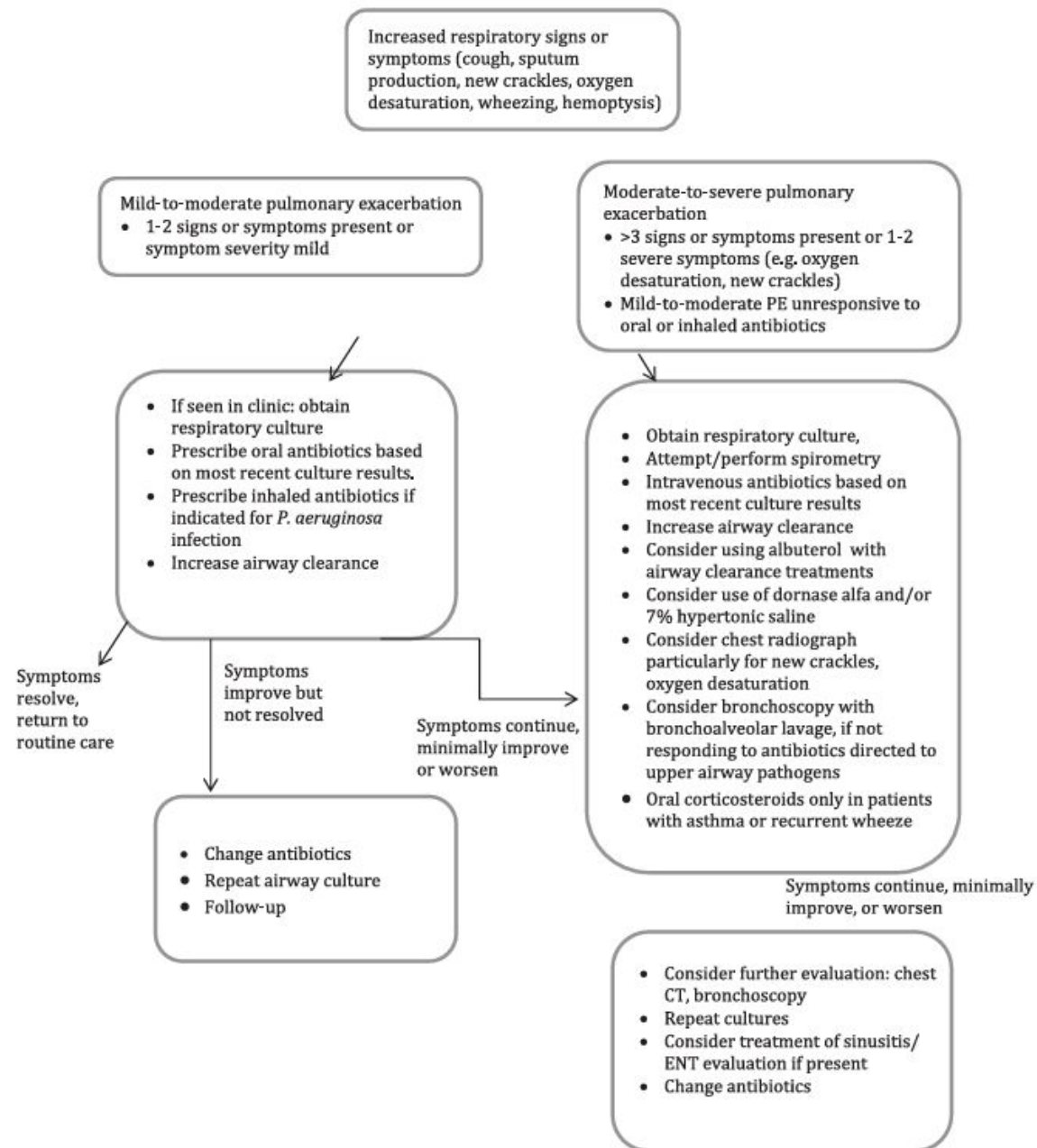


FIGURE 1
Approach to preschool-aged children with increased respiratory symptoms.

- **TRATAMENTO GUIADO POR CULTURAS POSITIVAS**

Staphylococcus aureus sensível a oxacilina (OSSA)

- Não fazer profilaxia
- Tratar sempre a primeira cultura positiva, com ou sem sintomas, por 3 a 4 semanas

- Nas culturas positivas subsequentes, tratar apenas se sintomático
- Demais situações: discutir com equipe assistente

OSSA — Protocolo Escalonado

- Primeira cultura: tratar com antibiótico oral por três a quatro semanas
- Se cultura subsequente positiva ou persistência de sintoma: associar um segundo antibiótico oral, prolongando o tratamento por mais duas semanas
- Se persistência de nova cultura positiva ou de sintomas: antibioticoterapia venosa por duas semanas
- Se nova cultura positiva após antibioticoterapia venosa: tratar apenas se sintomático

OSSA — Exacerbações

Exacerbação leve

- 1ª opção: amoxicilina + clavulanato ou SMZ/TMP por três a quatro semanas
- 2ª opção: cefalexina.
- Outras opções: macrolídeo, preferencialmente claritromicina ou azitromicina
- Limitar uso das cefalosporinas devido ao risco de aparecimento de *P. aeruginosa mucoide*

Exacerbação grave

- Oxacilina 200 mg/kg/dia, EV, por 14 a 21 dias

Bactéria	Antimicrobiano	Dose, mg/kg/dia	Intervalos e via
	Cefalexina	50–100 (máx. 4 g/dia)	6/6h VO
	Cefadroxil	30 (máx. 4 g/dia)	12/12h VO
	Cefuroxima	20–30 (máx. 1,5 g/dia)	12/12h VO
	Claritromicina	15 (máx. 1 g/dia)	12/12h VO
<i>Staphylococcus aureus</i>	Clindamicina	30–40 (máx. 2,4 g/dia)	6/6h ou 8/8h EV
	Amoxicilina + ác. clavulânico	50 (máx. 1,5 g/dia)	8/8h ou 12/12h VO
	Sulfametoxazol/trimetoprima	40 (máx. 1,6 g/dia)	12/12h VO
	Oxacilina	200 (máx. 8 g/dia)	6/6h EV
	Vancomicina	40–60 (máx. 8 g/dia)	6/6h EV
	Teicoplanina	10 (máx. 400 mg/dia)	24/24h EV ou IM
	Linezolida	20 (máx. 1,2 g/dia)	12/12h VO ou EV
	Tigeciclina	2 (máx. 100 mg/dia)	12/12h EV

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA)

- Indicada erradicação na primoinfecção
 - Associado a piores desfechos clínicos
 - Terapias combinadas (VO, tópicos e inalatórios) têm maiores chances de sucesso
-
- Protocolos de tratamento mais curtos (< 3 sem) parecem ser tão eficazes quanto os mais longos
 - No Brasil: não é indicada profilaxia

MRSA — Tratamento

Exacerbação leve

- Linezolida, VO, por duas ou três semanas (fazer hemograma semanal)

Exacerbação grave

- Vancomicina ou teicoplanina, EV, por 2 a 3 semanas, ou linezolida, VO ou EV, por 14 a 21 dias

Haemophilus influenzae

- Tratar todas as vezes que aparecer na cultura, independentemente de haver ou não sintomas
- 1ª opção: amoxicilina ou amoxicilina + clavulanato por quatro semanas
- 2ª opção: cefalosporina de 2ª geração, se não houver erradicação ou persistência de sintomas

Atenção

- Risco de aparecimento de *P. aeruginosa* com uso de cefalosporinas

10 *Haemophilus influenzae* — Antimicrobianos

Bactéria	Antimicrobiano	Dose, mg/kg/dia	Intervalos e via
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilina + ácido clavulânico	50 (máx. 1,5 g/dia)	8/8h ou 12/12h VO
	Cefuroxima	20–30 (máx. 1,5 g/dia)	12/12h VO
	Cefaclor	40 (máx. 1 g/dia)	8/8h VO

Stenotrophomonas maltophilia

- Na maioria das vezes não é patogênico e desaparece sem tratamento. Tratar se sintomático e se for o único agente isolado
- Se assintomático, discutir com o centro de referência
- 1ª opção: sulfa-trimetoprim por duas a quatro semanas
- 2ª opção: cloranfenicol por duas semanas, com hemograma

11 *Stenotrophomonas maltophilia* — Antimicrobianos

Bactéria	Antimicrobiano	Dose, mg/kg/dia	Intervalos e via
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Sulfametoxazol/trimetoprima	40 (máx. 1,6 g/dia)	12/12h VO
	Cloranfenicol	60 a 80 (máx. 4 g/dia)	6/6h VO ou EV
	Levofloxacina	10 (máx. 750 mg/dia)	< 5 anos: 12/12h · > 5 anos: 24/24h

***Burkholderia cepacea* — Manejo**

- Tratar sempre
- Seguir antibiograma
- Segregação obrigatória
- Impedir situações que permitam contato com outros pacientes com FC

***Burkholderia cepacea* — Antimicrobianos**

Bactéria	Antimicrobiano	Dose, mg/kg/dia	Intervalos e via
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	Sulfametoxazol/trimetoprima	40 (máx. 1,6 g/dia) · 100 (máx. 2,4 g/dia) casos graves	12/12h VO - 6/6h EV
	Meropenem	120 (máx. 6 g/dia)	8/8h EV
	Cloranfenicol	60 a 80 (máx. 4 g/dia)	6/6h VO ou EV
	Doxiciclina	1–2 (máx. 200 mg/dia)	12/12h VO.

Pseudomonas aeruginosa

- Primoinfecção: tratar no intuito de erradicar a bactéria e postergar a infecção crônica
- Não existe superioridade entre as estratégias terapêuticas

Exacerbações leves

- Tobramicina inalatória (IN) 300 mg 12/12h, 28 dias — pode ser estendido por 2–3 meses
- Ciprofloxacino VO por 14–21 dias + Colimicina IN

***Pseudomonas aeruginosa* — Exacerbações Moderadas/Graves**

- Internação
- Ceftazidima + amicacina ou gentamicina (de acordo com antibiograma anterior), EV, por duas semanas
 - Farmacocinética dos antibióticos é alterada nos indivíduos com fibrose cística e as dosagens devem ser ajustadas > Para *P. aeruginosa*, recomenda-se a combinação de dois ou mais antibióticos (geralmente um beta-lactâmico e um aminoglicosídeo)
- (Re)Iniciar colimicina ou tobramicina após o 10º dia de hospitalização. Considerar cefepime ou meropenem, segundo o antibiograma
- Não modificar antibioticoterapia se cultura atual mostrar resistência, mas houver melhora clínica
- Associar oxacilina, se cultura positiva para *S. aureus* nos últimos 12 meses

13 *Pseudomonas aeruginosa* — Proteção Auditiva

N-acetilcisteína

- Revisão sistemática demonstrou efeito protetor sobre a ototoxicidade dos aminoglicosídeos, reduzindo a perda auditiva em até 80%
- < 12 anos: 300 mg 12/12h
- > 12 anos: 600 mg 12/12h

Pseudomonas aeruginosa — Fluxograma de Erradicação

Não-mucoide

Ciprofloxacino VO — 3 sem
+ Tobramicina nebulizada — 1 mês



Falha na erradicação

Mucoide

Ciprofloxacino VO — 3 sem OU antibióticos EV — 2 sem*
+ Tobramicina / Colistina nebulizada — 3 meses (1 mês cada)



Falha na erradicação

Qualquer PsA, se sintomático

Antibióticos EV — 2 sem
+ Iniciar ou manter antibiótico nebulizado. Considerar aztreonam lisina



Repetir avaliação clínica

* Decisão do especialista, dependerá da idade e estado clínico, entre outros fatores.

13 *Pseudomonas aeruginosa* — Antimicrobianos

Bactéria	Antimicrobiano	Dose, mg/kg/dia	Intervalos e via
	Ciprofloxacina	30–50 (máx. 1,5 g/dia) v.o. · 30 (máx. 1,2 g/dia) i.v.	12/12h VO - 8/8h EV
	Amicacina	20–30 (máx. 1,5 g/dia)	24/24h EV
	Tobramicina	10 (máx. 660 mg/dia)	24/24h EV
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima	150 (máx. 9 g/dia)	8/8h EV
	Cefepima	150 (máx. 6 g/dia)	8/8h EV
	Piperacilina + tazobactam	300 (máx. 18 g/dia)	6/6h ou 8/8h EV
	Meropenem	120 (máx. 6 g/dia)	8/8h EV
	Aztreonam	50 (máx. 6 g/dia)	8/8h EV

13 *Pseudomonas aeruginosa* — Reinfecção

- Foi demonstrado que *P. aeruginosa* e biofilmes estão presentes em escovas de dentes de pacientes com culturas positivas
- Recomenda-se a troca de escovas após a terapia de erradicação, pois constituem uma potencial fonte de reinfecção

13 *Pseudomonas aeruginosa* — Colonização Crônica

- Retarda a deterioração da função pulmonar
- Tobramicina inalatória em meses alternados — evita desenvolvimento de resistência bacteriana
- Colistimetato de sódio e aztreonam são outras opções

13 *Pseudomonas aeruginosa* — Critérios de Leeds

Classificação	Definição
Infecção crônica	Pacientes com > 50% das culturas positivas nos últimos 12 meses
Infecção intermitente	Pacientes com $\leq$ 50% das culturas positivas nos últimos 12 meses
Livre de infecção por <i>P. aeruginosa</i>	Pacientes com cultura positiva no passado, mas todas as culturas negativas nos últimos 12 meses
Nunca infectado	Paciente que nunca apresentou cultura positiva

Adaptado de Lee et al.

13 *Pseudomonas aeruginosa* — Antibiótico Inalatório

Antibiótico inalatório	Dose	Nome comercial
Aztreonam	75 mg (3x/dia)	Cayston
Colistimetato de sódio	< 2 anos: 0,5 milhão UI · 2–10 anos: 1 milhão UI · > 10 anos: 2 milhões UI	Colistin / Colomycin / Promixin
Colistimetato de sódio (pó)	1 cápsula	Colobreathe
Tobramicina	> 6 anos: 300 mg	Bramitob / Tobi
Tobramicina (pó)	> 6 anos: 112 mg (4 cápsulas de 28 mg)	Zoteon

Usar duas vezes ao dia, exceto onde indicado. Doses utilizadas por vários centros de fibrose cística europeus.

14 Quando se desconhece o resultado da cultura

- Garantir coleta imediata do escarro, checar se já houve colonização prévia
- Considerar exacerbação viral

Exacerbações leves

- Amoxicilina + clavulanato (mín. 14 dias), manter por mais 7 dias após paciente assintomático
- Considerar azitromicina (10 dias), ciprofloxacino (14 dias)

Quando se desconhece — Exacerbações Moderadas/Graves

- Nunca teve *P. aeruginosa*: cefuroxima EV isolada
 - Sem *P. aeruginosa* há 3 anos (incluindo último ano sem antibiótico nebulizado): cefuroxima EV isolada
 - Infecção crônica por *P. aeruginosa*, incluindo uso atual de antibiótico nebulizado: ceftazidima + tobramicina EV
 - Organismos isolados recentemente: avaliar conforme agente
-
- Iniciar antibioticoterapia de amplo espectro para cobertura de *S. aureus sensível*, *H. influenzae* e *P. aeruginosa*: cefepime + amicacina, ou ceftazidima + amicacina + oxacilina

- **OUTRAS SITUAÇÕES INFECCIOSAS**

Resfriado comum

- Sem *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de escarro/aspirado traqueal (AT) nos últimos 12 meses: amoxicilina + clavulanato ou macrolídeo
- Com *P. aeruginosa* em culturas de escarro/AT nos últimos 3 meses: ciprofloxacino por duas semanas, para pacientes que não a usaram nos últimos três meses
- Tentar reservar a ciprofloxacina para as exacerbações mais do que para um simples resfriado menor, devido ao risco de resistência

- A maioria dos pacientes portadores de FC apresenta alterações de seios da face
- Apenas 1% deles apresenta sintomas sugestivos de sinusite
- Radiografia de seios da face não auxilia na conduta

Exacerbações leves

- Tratar de acordo com o resultado da cultura e antibiograma (escarro/aspirado traqueal)

Micobactérias Não Tuberculosas

- Incidência crescente em pacientes com FC
 - Associada a deterioração clínica progressiva
-
- Deve ser coletada ao menos uma cultura anual para micobactérias
 - Espécies mais comuns: complexo *M. avium-intracellulare*, *M. chelonae* e *M. abscessus*

17 Micobactérias — Critérios ATS/IDSA (NTM-PD)

Clínico (ambos obrigatórios)

- Sintomas pulmonares com opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia de tórax, ou tomografia de alta resolução mostrando bronquiectasia multifocal com múltiplos nódulos pequenos
- Exclusão apropriada de outros diagnósticos

Microbiológico (um dos seguintes)

- Culturas positivas de pelo menos duas amostras de escarro expectorado
- Cultura positiva resultante de pelo menos uma lavagem ou lavado brônquico
- Biópsia com características histopatológicas micobacterianas e cultura positiva para NTM

17 **Micobactérias Não Tuberculosas — Tratamento**

- Individualizado, conforme a espécie isolada de micobactéria
- Pelo menos 3 antibióticos são recomendados, geralmente incluindo 1 macrolídeo

Acompanhamento

Retorno próximo

- O ideal é um retorno mais próximo nas consultas de rotina seguintes

Seguimento

- Seguimento de perto dos sintomas clínicos, função pulmonar e culturas

Periodicidade

- Avaliar individualmente: consultas mensais ou a cada 2 meses

Referências

1. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Fibrose cística: protocolo clínico dos Centros de Referência do Estado de Minas Gerais. Organização de Elizabet Vilar Guimarães e colaboradores. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2008. 116 p.
2. Athanzio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Maróstica PJC, Rached SZ, Melo SFO; Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística.. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2017 May-Jun;43(3):219-245. doi: 10.1590/S1806-37562017000000065. PMID: 28746534; PMCID: PMC5687954.
3. Royal Brompton Hospital. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 9th edition. London: Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust; 2023. Disponível em: Royal Brompton Hospital Clinical Guidelines.
4. Hurley MN, Smith S, Flume P, Jahnke N, Prayle AP. Intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2025 Jan 20;1(1):CD009730. doi: 10.1002/14651858.CD009730.pub3. PMID: 39831540; PMCID: PMC11744767.
5. Abbott L, Plummer A, Hoo ZH, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Sep 5;9(9):CD006682. doi: 10.1002/14651858.CD006682.pub6. PMID: 31487382; PMCID: PMC6728060.
6. West NE, Beckett VV, Jain R, Sanders DB, Nick JA, Heltshe SL, Dasenbrook EC, VanDevanter DR, Solomon GM, Goss CH, Flume PA; STOP investigators. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. J Cyst Fibros. 2017 Sep;16(5):600-606. doi: 10.1016/j.jcf.2017.04.003. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28457954; PMCID: PMC6581038.
7. Heltshe SL, West NE, VanDevanter DR, Sanders DB, Beckett VV, Flume PA, Goss CH; STOP Study Group. Study design considerations for the Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations 2 (STOP2): A trial to compare intravenous antibiotic treatment durations in CF. Contemp Clin Trials. 2018 Jan;64:35-40. doi: 10.1016/j.cct.2017.11.012. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29170074; PMCID: PMC5742044.
8. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, Noone PG, Bilton D, Corris P, Gibson RL, Hempstead SE, Koetz K, Sabadosa KA, Sermet-Gaudelus I, Smyth AR, van Ingen J, Wallace RJ, Winthrop KL, Marshall BC, Haworth CS; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax. 2016 Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360. PMID: 26666259; PMCID: PMC4717371.

OBRIGADA!