

Desafios e avanços na antibioticoterapia para exacerbações pulmonares na fibrose cística

Challenges and advances in antibiotic therapy for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis

Retos y avances en el tratamiento antibiótico de las exacerbaciones pulmonares en la fibrosis quística

DOI:10.34119/bjhrv7n2-380

Originals received: 03/15/2024

Acceptance for publication: 04/01/2024

Denise Francisca dos Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: denise-20v@hotmail.com

Marly Sousa de Araújo

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: marly.souza@hotmail.com

Samanta Bruna da Silva Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: samanthabrunalopes@gmail.com

Victória Moraes Perinazzo

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)

Endereço: Belém, Pará, Brasil

E-mail: victoriaperinazzo@gmail.com

Danyel Carvalho dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: danyelcarvalhosantos@outlook.com

Arthur da Rocha Nogueira

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Santa Marcelina

Endereço: São Paulo, São Paulo, Brasil

E-mail: arthurdarochanogueira@gmail.com

Luiz Henrique Cid Faberge

Graduando em Medicina
Instituição: Faculdade Santa Marcelina
Endereço: São Paulo, São Paulo, Brasil
E-mail: luizhcfaberge@gmail.com

Waldelyne Barros Ferreira Queiroz

Graduada em Medicina
Instituição: Universidade CEUMA
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: waldelynebarros@gmail.com

Wemerson Magalhães Medeiros

Graduado em Medicina
Instituição: Centro Universitário INTA (UNINTA)
Endereço: Sobral, Ceará, Brasil
E-mail: messomedeiros@gmail.com

Nathália Viviane Araújo Pinheiro

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)
Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: nathaliaviviane83@gmail.com

Daniel Maynarde Agulleiro Rodriguez

Graduando em Medicina
Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)
Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: daniel.maynarde@gmail.com

Débora Menezes Silva Leite

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)
Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: deboramenezess@live.com

Larissa Vidigal Hortegal de Oliveira

Graduada em Medicina
Instituição: Universidade CEUMA
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: larissinhafisio@hotmail.com

Gabriela Andrade Zottis

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Santa Marcelina
Endereço: São Paulo, São Paulo, Brasil
E-mail: gabriela.a.zottis@hotmail.com

Luiza Thayla Lago Cunha Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)

Endereço: Belém, Pará, Brasil

E-mail: luizathalyaa@outlook.com

Isadora Costa Santos Gregório

Graduanda em Medicina

Instituição: Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: isadoracstaadv@gmail.com

Lucas Gregório Torres

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas Santa Inês (ITPAC), Afya

Endereço: Santa Inês, Maranhão, Brasil

E-mail: lucastorresgregorio03@gmail.com

Fernando Fonsêca Monteiro Freire

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: fernanda.fonsecamonteiro@gmail.com

Flávia Arruda Jadoski

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: flaviajadoski@gmail.com

Jorge Luiz de Oliveira Melo

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: jldeo19@gmail.com

Manoela Santiago Cardoso

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Santa Marcelina

Endereço: São Paulo, São Paulo, Brasil

E-mail: manuca.santiago.cardoso@gmail.com

Maria Tenório Dantas Britto

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: mariabrittot@gmail.com

João Guilherme Moreno Carvalho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: moreno.joao@discente.ufma.br

Lucas Dantas de Sousa

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: lucassousadantas_pb22@outlook.com

Lyvia Maria Fernandes de Moraes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: lyviafernandesm@gmail.com

Caio Malef da Silva Soares

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: caiocoriolano54@gmail.com

Maria Luiza Tenório Dantas Britto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: malutdbritto@hotmail.com

Caio Marques da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: caiomarques.s1996@gmail.com

Maria Luiza Santos Viana

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: maluxx123@hotmail.com

Talytta Marinho de Lucena

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)

Endereço: Belém, Pará, Brasil

E-mail: talyttaml@gmail.com

Yasmin Andrade da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: yasminandrade.ceuma@gmail.com

Maria Cândida Rêgo Silva de Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UNINOVAFAPI

Endereço: Teresina, Piauí, Brasil

E-mail: maria.candida09@hotmail.com

RESUMO

A fibrose cística é uma doença genética complexa que afeta a produção de muco e a função pulmonar. Exacerbações pulmonares, muitas vezes provocadas por *Pseudomonas aeruginosa*, são comuns. O diagnóstico requer testes de suor e genéticos para guiar a terapia antibiótica. Avanços com moduladores CFTR melhoram a função pulmonar, mas desafios como resistência bacteriana persistem. Este estudo busca analisar a antibioticoterapia para exacerbações pulmonares na fibrose cística, com foco em abordagens inovadoras e personalizadas. O estudo, baseado em uma revisão sistemática da literatura científica, abrange o período de 2016 a 2024, utilizando as bases de dados PubMed (Medline), Cochrane Library e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). No primeiro estudo, sobre adjuvantes antibióticos no tratamento de infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística, não houve impacto significativo nas exacerbações pulmonares ou na função respiratória. O KB001-A não alterou o tempo para a próxima administração de antibióticos em comparação ao placebo. Evidências apontam uma possível redução na densidade de *Pseudomonas aeruginosa* com o KB001-A e reduções em *Staphylococcus aureus* e quase-*Pseudomonas aeruginosa* com o óxido nítrico, sem diferenças na qualidade de vida. O segundo estudo, em um modelo suíno de pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, a terapia inalatória de amicacina combinada com meropenem mostrou maior eficácia bactericida nas secreções traqueais em comparação à monoterapia intravenosa. A administração inalatória não preveniu a disseminação da infecção, mas a amicacina evitou o aumento da concentração inibitória mínima de meropenem, com alta concentração nas amostras sem diferenças entre pulmões infectados e não infectados. No terceiro estudo, O estudo das nanopartículas poliméricas na eliminação de biofilmes bacterianos em cepas resistentes e suscetíveis associadas à fibrose cística mostrou potencial promissor contra bactérias multirresistentes. Os nanoportadores de lipídios demonstraram eficácia terapêutica significativa, ressaltando a necessidade de mais pesquisas para confirmar seu benefício clínico. Em resumo, os adjuvantes antibióticos não impactaram significativamente o tratamento de infecções pulmonares na fibrose cística. A combinação de amicacina e meropenem foi eficaz contra pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. As nanopartículas poliméricas e nanoportadores de lipídios mostraram potenciais terapêuticos promissores, demandando mais pesquisas para validar seus benefícios clínicos.

Palavras-chave: fibrose cística, exacerbações pulmonares, antibioticoterapia.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a complex genetic disease that affects mucus production and lung function. Lung exacerbations, often caused by *Pseudomonas aeruginosa*, are common. Diagnosis requires sweat and genetic testing to guide antibiotic therapy. Advances in CFTR modulators improve lung function, but challenges such as bacterial resistance persist. This study seeks to analyze

antibiotic therapy for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis, focusing on innovative and personalized approaches. The study, based on a systematic review of scientific literature, covers the period from 2016 to 2024, using the databases PubMed (Medline), Cochrane Library and Scientific Electronic Library Online (SciELO). In the first study, on antibiotic adjuvants in the treatment of lung infections in patients with cystic fibrosis, there was no significant impact on lung exacerbations or respiratory function. KB001-A did not change the time to next antibiotic administration compared to placebo. Evidence points to a possible reduction in the density of *Pseudomonas aeruginosa* with KB001-A and reductions in *Staphylococcus aureus* and quasi-*Pseudomonas aeruginosa* with nitric oxide, without differences in quality of life. The second study, in a swine model of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia, inhaled amikacin therapy combined with meropenem showed greater bactericidal efficacy on tracheal secretions compared to intravenous monotherapy. Inhaled administration did not prevent the spread of infection, but amikacin prevented the increase in the minimum inhibitory concentration of meropenem, with a high concentration in samples with no differences between infected and uninfected lungs. In the third study, the study of polymeric nanoparticles in the elimination of bacterial biofilms in resistant and susceptible strains associated with cystic fibrosis showed promising potential against multidrug-resistant bacteria. Lipid nanocarriers have demonstrated significant therapeutic efficacy, highlighting the need for further research to confirm their clinical benefit. In summary, antibiotic adjuvants did not significantly impact the treatment of pulmonary infections in cystic fibrosis. The combination of amikacin and meropenem was effective against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Polymeric nanoparticles and lipid nanocarriers have shown promising therapeutic potential, requiring further research to validate their clinical benefits.

Keywords: cystic fibrosis, pulmonary exacerbations, antibiotic therapy.

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad genética compleja que afecta a la producción de moco y a la función pulmonar. Las exacerbaciones pulmonares, a menudo causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, son frecuentes. El diagnóstico requiere sudor y pruebas genéticas para guiar la terapia antibiótica. Los avances con moduladores de CFTR han mejorado la función pulmonar, pero persisten retos como la resistencia bacteriana. Este estudio pretende analizar la terapia antibiótica para las exacerbaciones pulmonares en la fibrosis quística, centrándose en enfoques innovadores y personalizados. El estudio, basado en una revisión sistemática de la literatura científica, abarca el periodo comprendido entre 2016 y 2024, utilizando las bases de datos PubMed (Medline), Cochrane Library y Scientific Electronic Library Online (SciELO). En el primer estudio, sobre coadyuvantes antibióticos en el tratamiento de infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística, no se observó un impacto significativo en las exacerbaciones pulmonares ni en la función respiratoria. El KB001-A no alteró el tiempo transcurrido hasta la siguiente administración de antibióticos en comparación con el placebo. Las pruebas apuntan a una posible reducción de la densidad de *Pseudomonas aeruginosa* con KB001-A y reducciones de *Staphylococcus aureus* y cuasipseudomonas aeruginosa con óxido nítrico, sin diferencias en la calidad de vida. El segundo estudio, en un modelo porcino de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, el tratamiento con amikacina inhalada combinada con meropenem mostró una mayor eficacia bactericida en las secreciones traqueales en comparación con la monoterapia intravenosa. La administración inhalada no impidió la propagación de la infección, pero la amikacina evitó un aumento de la concentración inhibitoria mínima de meropenem, con una concentración elevada en las muestras sin diferencias entre pulmones infectados y no infectados. En el tercer estudio, El estudio de nanopartículas poliméricas en la eliminación de biopelículas bacterianas en cepas resistentes y susceptibles asociadas a la fibrosis quística

mostró un potencial prometedor contra bacterias multirresistentes. Los nanotransportadores lipídicos mostraron una eficacia terapéutica significativa, lo que subraya la necesidad de seguir investigando para confirmar su beneficio clínico. En resumen, los adyuvantes antibióticos no influyeron significativamente en el tratamiento de las infecciones pulmonares en la fibrosis quística. La combinación de amikacina y meropenem fue eficaz contra la neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Las nanopartículas poliméricas y los nanotransportadores lipídicos mostraron un potencial terapéutico prometedor, que requiere más investigación para validar sus beneficios clínicos.

Palabras clave: fibrosis quística, exacerbaciones pulmonares, antibioticoterapia.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com prevalência que varia globalmente, mas estima-se que atinja cerca de 1 em cada 2.500 a 3.500 indivíduos na população caucasiana, configurando-se como uma das condições autossômicas recessivas mais comuns entre essa população (GOSS, 2019; WAGENER et al., 2020).

Caracterizada pela mutação no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), a FC afeta diversas glândulas exócrinas no corpo, levando à produção de muco espesso e viscoso que pode obstruir passagens nos pulmões e no pâncreas (SMITH et al., 2022; COGEN et al., 2023; STANOJEVIC et al., 2017).

As exacerbações pulmonares, episódios de piora aguda dos sintomas respiratórios, são marcos importantes na progressão da FC, associadas a um acelerado declínio na função pulmonar, aumento da morbidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Estas exacerbações são frequentemente desencadeadas por infecções bacterianas, com a *Pseudomonas aeruginosa* sendo um dos patógenos mais comuns e problemáticos devido à sua tendência à resistência a múltiplos antibióticos (HELTSHE et al., 2016).

No campo do diagnóstico, além da triagem neonatal, que tem permitido a detecção precoce e o início imediato do tratamento, técnicas como o teste do suor e testes genéticos são empregados para confirmar a presença da doença. A identificação e caracterização do perfil de susceptibilidade bacteriana, através de culturas de escarro, são etapas fundamentais para direcionar a terapia antibiótica de forma mais efetiva (ZIKIC et al., 2022).

Sob outra perspectiva, o tratamento da FC tem evoluído significativamente ao longo dos anos, com o desenvolvimento de terapias que visam não apenas tratar os sintomas, mas também corrigir o defeito básico causado pela mutação no gene CFTR (STANFORD et al., 2021).

Assim, tais terapias incluem os moduladores do CFTR, que têm demonstrado eficácia na melhoria da função pulmonar e na redução da taxa de exacerbações pulmonares. No entanto, a antibioticoterapia continua a ser um impasse no manejo das exacerbações pulmonares, com estratégias que muitas vezes exigem o uso de combinações de antibióticos por vias diversas, incluindo oral, inalatória e intravenosa, para combater as infecções pulmonares (SANDERS et al., 2020).

Apesar dos avanços, desafios persistem, particularmente no que se refere ao desenvolvimento de resistência bacteriana e à necessidade de terapias personalizadas que considerem as variações individuais na resposta ao tratamento (ZIKIC et al., 2022; HELTSHE et al., 2016).

Neste contexto, o presente estudo se propõe a analisar de forma abrangente os desafios enfrentados e os avanços alcançados na antibioticoterapia para exacerbações pulmonares em pacientes com fibrose cística, destacando a importância de estratégias inovadoras e personalizadas no tratamento.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, cuja abordagem segue os fundamentos de metodologia científica propostos por KÖCHE (2016), que utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Cochrane Library* e *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO) como bases de dados para a seleção dos artigos científicos.

Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2016 a 2024, na língua inglesa, as quais abordavam sobre os desafios e avanços na antibioticoterapia para exacerbações pulmonares na fibrose cística.

Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software Mendeley® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software Microsoft® Excel®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), no idioma inglês, com os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme o Quadro 1.

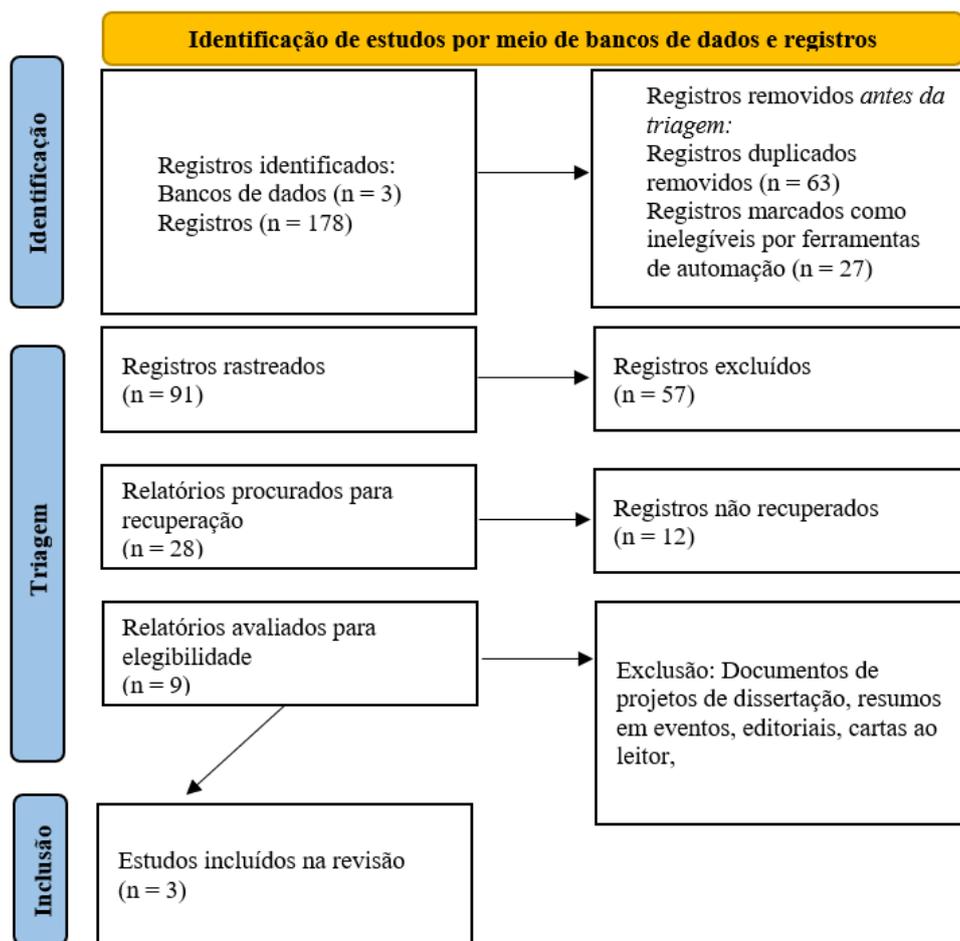
Quadro 1. Estratégia de busca do estudo.

Base de dados	Descritores
PubMed	("Antibiotic Therapy"[MeSH] OR "Antibiotic Therapy" [All Fields]) AND ("Lung Exacerbation"[MeSH] OR "Pulmonary Exacerbations" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" OR "Fibrose Cística")
Cochrane Library	("Antibiotic Therapy"[MeSH] OR "Antibiotic Therapy") AND ("Lung Exacerbation"[MeSH] OR "Pulmonary Exacerbations" OR "Cystic Fibrosis")
SciELO	("Terapia com Antibióticos") AND ("Exacerbação Pulmonar" OR "Exacerbações Pulmonares" OR "Fibrose Cística")

Fonte: Autores (2024).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, estudos que não abordavam sobre desafios e avanços na antibioticoterapia para exacerbações pulmonares na fibrose cística, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, relatos de casos e duplicatas, conforme a Figura 1, baseada no *checklist* PRISMA (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão).

Figura 1. Flowchart da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2024).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, foram encontrados 178 resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e SciELO. Desses, 57 artigos foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva.

Foram analisados, conforme os critérios de elegibilidade, 9 artigos, dentre os quais 4 foram excluídos. Sendo assim, 5 artigos foram avaliados na íntegra e, em seguida, 3 atenderam os objetivos esperados. Todos os três artigos escolhidos foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de publicação.

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e SciELO.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS
HURLEY et al. (2020)	Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis	Determinar se os adjuvantes antibióticos melhoram o resultado clínico e microbiológico da infecção pulmonar em pessoas com fibrose cística.	Neste estudo sobre adjuvantes antibióticos no tratamento de infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística, adjuvantes como β -caroteno, alho, KB001-A, óxido nítrico e zinco não tiveram impacto significativo nas exacerbações pulmonares ou na função respiratória. Não houve eventos adversos graves relatados. O KB001-A não alterou o tempo para próxima administração de antibióticos em relação ao placebo. A qualidade de vida entre o KB001-A e o placebo foi similar. Evidências de baixa qualidade indicaram uma possível redução na densidade de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> com o KB001-A e reduções significativas em <i>Staphylococcus aureus</i> e quase-significativas em <i>Pseudomonas aeruginosa</i> com o óxido nítrico.
MOTOS et al. (2023)	Inhaled amikacin for pneumonia treatment and dissemination prevention: an experimental model of severe monolateral <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pneumonia	Avaliar o efeito da ampicilina inalada (AMK) mais meropenem IV (MEM) na eficácia bactericida em um modelo suíno de pneumonia monolateral MDR por <i>P. aeruginosa</i> .	Este estudo investigou o efeito da administração inalatória de ampicilina (AMK) combinada com meropenem intravenoso (MEM) em um modelo suíno de pneumonia unilateral por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente (MDR). Os resultados mostraram que a terapia inalatória não preveniu a disseminação da infecção, mas teve uma eficácia bactericida significativamente maior nas secreções traqueais. Além disso, a adição de AMK evitou o aumento da concentração inibitória mínima de MEM após 72 horas de exposição à monoterapia. Embora tenha sido observada uma alta concentração de AMK nas amostras pulmonares, não houve diferença

SCOFFONE et al. (2024)	New Antimicrobial Strategies to Treat Multi-Drug Resistant Infections Caused by Gram-Negatives in Cystic Fibrosis	Explorar diferentes abordagens inovadoras para lidar com patógenos Gram-negativos multirresistentes em pessoas com fibrose cística	significativa na concentração entre pulmões infectados e não infectados. O estudo analisa a eficácia das nanopartículas poliméricas na erradicação de biofilmes bacterianos em cepas resistentes e suscetíveis em pacientes com fibrose cística. Destaca-se a relevância das formulações de nanopartículas como uma estratégia promissora para combater infecções por bactérias Gram-negativas multirresistentes associadas à fibrose cística, enfatizando a importância da avaliação da biocompatibilidade, toxicidade e capacidade de encapsulação do antibiótico. Além disso, os estudos in vitro e in vivo sobre nanoportadores de lipídios nanoestruturados contendo colistimetato de sódio e amicacina mostraram um potencial terapêutico significativo contra infecções.
------------------------	---	--	--

Fonte: Autores (2024).

A fibrose cística é uma doença genética grave e progressiva que afeta principalmente os pulmões, o sistema digestivo e as glândulas sudoríparas. Ela é causada por mutações no gene CFTR, resultando em um distúrbio na produção de muco, levando à formação de muco espesso e pegajoso nos pulmões. Essa condição cria um ambiente propício para o crescimento bacteriano, resultando em infecções pulmonares crônicas e exacerbações frequentes (HURLEY et al., 2020; MOTOS et al., 2023; SCOFFONE et al., 2024).

Sob outra perspectiva, um dos principais desafios no tratamento da fibrose cística é o controle das infecções bacterianas, especialmente as causadas por cepas multirresistentes. A antibioticoterapia desempenha um papel crucial no manejo das exacerbações pulmonares, visando combater as bactérias patogênicas e reduzir a inflamação nos pulmões dos pacientes. No entanto, o uso prolongado e repetido de antibióticos tem levado ao desenvolvimento de resistência bacteriana, tornando o tratamento dessas infecções ainda mais complexo (HURLEY et al., 2020; MOTOS et al., 2023; SCOFFONE et al., 2024).

Diante desses desafios, avanços significativos têm sido feitos na área da antibioticoterapia para exacerbações pulmonares na fibrose cística. Novas estratégias terapêuticas estão sendo exploradas, incluindo o uso de nanopartículas poliméricas e formulações de nanoportadores de lipídios, que mostraram eficácia na erradicação de biofilmes bacterianos e no combate a infecções multirresistentes (HURLEY et al., 2020; MOTOS et al., 2023; SCOFFONE et al., 2024).

Segundo o estudo desenvolvido por HURLEY et al. (2020), com avaliação de terapias adjuvantes antibióticas em pacientes com fibrose cística, foram incluídos o β -caroteno, alho, KB001-A (um anticorpo monoclonal), óxido nítrico e suplementação de zinco, com resultados

variados em relação às exacerbações pulmonares e à função respiratória (HURLEY et al., 2020).

Para o desfecho primário de exacerbações pulmonares, os resultados sugerem que β -caroteno e KB001-A podem ter pouco ou nenhum efeito, enquanto a suplementação de zinco provavelmente não faz diferença significativa. Quanto à função respiratória medida pelo volume expiratório forçado em um segundo (FEV1), os dados indicam que β -caroteno e óxido nítrico podem ter pouco ou nenhum impacto, enquanto o alho provavelmente não afeta significativamente o FEV1. No entanto, a certeza desses resultados é considerada baixa ou muito baixa devido à qualidade limitada das evidências (HURLEY et al., 2020).

Em relação aos eventos adversos, poucos foram observados em todas as intervenções, e aqueles relatados foram predominantemente leves ou não relacionados ao tratamento. No entanto, é importante notar que a qualidade das evidências varia de muito baixa a moderada, destacando a necessidade de estudos adicionais para confirmar esses resultados (HURLEY et al., 2020).

Além disso, os resultados indicam que a terapia com KB001-A pode não ter impacto significativo no tempo até o próximo curso de antibióticos, e a qualidade de vida relatada pelos participantes nas avaliações de KB001-A não mostrou diferenças significativas em relação ao placebo. A microbiologia do escarro revelou evidências limitadas de uma redução numérica na densidade de *Pseudomonas aeruginosa* com KB001-A, enquanto o óxido nítrico demonstrou reduções significativas em *Staphylococcus aureus* e reduções quase significativas em *Pseudomonas aeruginosa*, embora com baixa qualidade de evidência (HURLEY et al., 2020).

Em resumo, esses resultados (Tabela 3) fornecem insights valiosos sobre a eficácia e segurança das terapias adjuvantes antibióticas em pacientes com fibrose cística. No entanto, é necessário realizar mais pesquisas para confirmar esses achados e identificar terapias mais eficazes para melhorar o tratamento dessa população vulnerável (HURLEY et al., 2020).

Tabela 3. Sumário dos achados das terapias adjuvantes antibióticas em pacientes com fibrose cística.

Terapia Adjuvante	Participantes	Impacto nas Exacerbações Pulmonares	Impacto no FEV1	Efeito nos Micro-organismos	Evidência de Eventos Adversos
β -caroteno	24	Pouco ou nenhum impacto	Pouco ou nenhum	Não relatado	Baixa/muito baixa
Alho	34	Pouco ou nenhum impacto	Pouco ou nenhum	Não relatado	Baixa/moderada
KB001-A	196		Incerto	Redução numérica de <i>P.</i>	Baixa/muito baixa

		Pouco ou nenhum impacto		<i>aeruginosa</i> , mas não significativa	
Óxido Nítrico	30	Pouco ou nenhum impacto	Pouco ou nenhum	Reduções significativas em <i>S. aureus</i> , reduções quase significativas em <i>P. aeruginosa</i>	Muito baixa
Suplementação de Zinco	66	Provavelmente nenhum impacto	Incerto	Não relatado	Baixa/muito baixa

Fonte: HURLEY et al. (2020).

No estudo desenvolvido por MOTOS et al. (2023), os resultados obtidos neste aprofundam a compreensão sobre o manejo das exacerbações pulmonares em fibrose cística associadas à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MDR), com ênfase nos potenciais avanços e desafios na antibioticoterapia.

A dinâmica entre o meropenem (MEM) e a amicacina (AMK) neste estudo destaca dois pontos principais: primeiro, a eficácia bactericida da terapia combinada nas secreções traqueais; segundo, a prevenção do aumento na concentração inibitória mínima (CIM) de MEM associada ao uso de AMK. Esses achados reforçam o valor potencial das estratégias combinadas de antibioticoterapia não apenas para a erradicação de patógenos nos pulmões, mas também na contenção da evolução da resistência antimicrobiana (MOTOS et al., 2023).

A forte ação bactericida nas secreções traqueais pela administração inalatória de antibióticos destaca sua importância no tratamento das exacerbações pulmonares. No entanto, a complexidade do processo infeccioso e a falta de impacto na prevenção da disseminação ressaltam a necessidade de uma abordagem abrangente, que inclua intervenções locais, como a administração direta de antibióticos, juntamente com estratégias sistêmicas e adjuvantes para tratar eficazmente a fibrose cística (MOTOS et al., 2023).

Curiosamente, a observação que a adição de AMK evitou o aumento da CIM para MEM após exposição prolongada ressalta uma potencial estratégia para limitar o desenvolvimento de resistência a antibióticos. Esta interação farmacodinâmica entre AMK e MEM pode oferecer um caminho promissor para manter a eficácia dos regimes de antibioticoterapia e necessita de exploração adicional para definir protocolos de tratamento que maximizem a eficácia antibiótica, ao mesmo tempo em que minimizam o avanço da resistência (MOTOS et al., 2023).

A falta de diferença na penetração de AMK em áreas pulmonares menos afetadas por infecção e a tendência não significativa para maior penetração em áreas de baixo impacto sugerem uma complexidade na distribuição de antibióticos que pode variar significativamente

com base no grau de dano tecidual e inflamação. Este aspecto destaca a necessidade de mais pesquisas sobre a farmacocinética de antibióticos em ambientes pulmonares danificados pela fibrose cística, a fim de otimizar sua distribuição e eficácia (MOTOS et al., 2023).

A Tabela 4 ilustra de maneira concisa os resultados obtidos em nosso estudo sobre o impacto da combinação de meropenem (MEM) com amicacina (AMK) em um modelo suíno de pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Uma das descobertas mais notáveis é a redução significativa da carga bacteriana nos pulmões dos animais tratados tanto com MEM isoladamente quanto com a combinação de MEM e AMK, quando comparada ao grupo controle (MOTOS et al., 2023).

Tabela 4. Impacto da combinação de meropenem e amicacina na carga bacteriana pulmonar e na resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa*.

Grupo	Carga de <i>P. aeruginosa</i> nos pulmões (log ₁₀ CFU/g)	Percentual com aumento da CIM de MEM > 32 mg/L após 72h	Nota sobre eficácia bactericida em secreções traqueais
Controle	2,91 (1,75-5,69)	N/A	N/A
MEM (somente)	0,72 (0,12-3,35)	83%	N/A
MEM + AMK	0,90 (0-4,55)	Evitou aumento	Maior eficácia bactericida

Fonte: MOTOS et al. (2023).

Especificamente, a carga bacteriana medianas nos pulmões apresentou uma diminuição expressiva para 0,72 log₁₀ CFU/g no grupo tratado com MEM e para 0,90 log₁₀ CFU/g no grupo que recebeu a terapia combinada, em comparação com 2,91 log₁₀ CFU/g no grupo controle, com um p-valor de 0,009, indicando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (MOTOS et al., 2023).

Além disso, a análise da concentração inibitória mínima (CIM) de MEM após 72 horas de tratamento revelou que, no grupo tratado apenas com MEM, 83% dos animais mostraram um aumento da CIM para mais de 32 mg/L, sinalizando o desenvolvimento potencial de resistência ao MEM. Contrariamente, no grupo tratado com a combinação de MEM e AMK, observou-se a prevenção desse aumento na CIM de MEM (p = 0,037), enfatizando o potencial da amicacina em evitar o desenvolvimento de resistência ao meropenem (MOTOS et al., 2023).

Outro aspecto de destaque é a eficácia bactericida significativamente maior observada nas secreções traqueais dos animais tratados com a terapia combinada, enfatizando a relevância da administração inalatória de AMK junto ao tratamento sistêmico com MEM. Esse resultado sugere que, enquanto a terapia inalatória por si só não preveniu a disseminação da infecção para além do sítio inicial, ela proporcionou uma redução significativa na carga bacteriana nas

secreções traqueais, o que pode traduzir-se em benefícios clínicos pela diminuição da carga infecciosa local (MOTOS et al., 2023).

Nesse sentido, os resultados destacam a complexidade do tratamento de infecções por *P. aeruginosa* multirresistente em pacientes com fibrose cística, enfatizando a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas eficazes. Eles ressaltam a importância de explorar estratégias para combater as infecções de forma eficaz e minimizar o risco de resistência a antibióticos, um desafio significativo na prática da antibioticoterapia (MOTOS et al., 2023).

A combinação de meropenem e amicacina, conforme demonstrado, poderia oferecer uma alternativa promissora no tratamento de exacerbações pulmonares em pacientes com fibrose cística, merecendo consideração e investigação adicional em estudos futuros (MOTOS et al., 2023).

Já o estudo desenvolvido por SCOFFONE et al. (2024) analisa o uso de nanopartículas poliméricas para combater infecções bacterianas em pacientes com fibrose cística, especialmente aquelas causadas por cepas resistentes. Essa abordagem destaca a promessa das nanopartículas como uma estratégia eficaz no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes associadas à fibrose cística. A importância da avaliação criteriosa de parâmetros como biocompatibilidade, toxicidade e capacidade de encapsulação do antibiótico em nanopartículas é ressaltada.

Assim, estudos *in vitro* e *in vivo* sobre nanoportadores de lipídios com colistimetato de sódio e amicacina demonstraram um potencial terapêutico considerável contra infecções resistentes. As formulações nanoestruturadas mostraram eficácia na erradicação de biofilmes bacterianos, representando uma alternativa promissora para o tratamento de infecções desafiadoras, especialmente em pacientes com fibrose cística (SCOFFONE et al., 2024).

Desse modo, é essencial que futuras pesquisas abordem a otimização destas nanopartículas em termos de segurança, eficácia e aplicabilidade clínica, considerando também aspectos como capacidade de interação com o sistema imunológico e potenciais efeitos adversos. A análise global aponta para um cenário promissor, embora ainda seja necessário um maior desenvolvimento e validação antes da implementação generalizada dessas terapias inovadoras na prática clínica (SCOFFONE et al., 2024).

4 CONCLUSÃO

Em suma, de acordo com o que as literaturas analisadas sugerem, a avaliação do impacto de adjuvantes antibióticos, como β -caroteno, alho, KB001-A, óxido nítrico e suplementação de zinco, no tratamento de infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística revelou resultados que indicam um impacto limitado nas taxas de exacerbações pulmonares e na função respiratória.

Embora não tenham sido registrados eventos adversos graves, a eficácia desses adjuvantes mostrou-se inconclusiva, sugerindo a necessidade de mais pesquisas para confirmar benefícios terapêuticos significativos.

No entanto, o estudo demonstrou que a administração inalatória da combinação de amicacina (AMK) com meropenem intravenoso (MEM) em um modelo de pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa multirresistente* (MDR) apresentou uma eficácia notável na eliminação bacteriana nas secreções traqueais, apontando para um potencial promissor no tratamento dessas infecções desafiadoras.

Além disso, a investigação das nanopartículas poliméricas para erradicação de biofilmes bacterianos ressaltou sua relevância como uma estratégia inovadora para combater infecções multirresistentes em pacientes com fibrose cística, destacando a importância da avaliação detalhada da biocompatibilidade, toxicidade e eficácia clínica dessas formulações.

Os estudos com nanoportadores de lipídios demonstraram um potencial terapêutico significativo, o que ressalta a necessidade de prosseguir com investigações adicionais visando a aplicação clínica eficaz dessas terapias inovadoras.

REFERÊNCIAS

- GOSS, Christopher H. Acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 792-803.
- WAGENER, Jeffrey S. et al. Lung function changes before and after pulmonary exacerbation antimicrobial treatment in cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, v. 55, n. 3, p. 828-834, 2020.
- SMITH, Sherie; ROWBOTHAM, Nicola J.; CHARBEK, Edward. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2022.
- HURLEY, Matthew N. et al. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2020.
- MOTOS, Ana et al. Inhaled amikacin for pneumonia treatment and dissemination prevention: an experimental model of severe monolateral *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. **Critical Care**, v. 27, n. 1, p. 60, 2023.
- SCOFFONE, Viola Camilla et al. New Antimicrobial Strategies to Treat Multi-Drug Resistant Infections Caused by Gram-Negatives in Cystic Fibrosis. **Antibiotics**, v. 13, n. 1, p. 71, 2024.
- COGEN, Jonathan D. et al. Antibiotic regimen changes during cystic fibrosis pediatric pulmonary exacerbation treatment. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 20, n. 9, p. 1293-1298, 2023.
- STANOJEVIC, Sanja et al. Effect of pulmonary exacerbations treated with oral antibiotics on clinical outcomes in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 72, n. 4, p. 327-332, 2017.
- HELTSHE, Sonya L. et al. Short-term and long-term response to pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 71, n. 3, p. 223-229, 2016.
- ZIKIC, Andrew et al. The effect of antibiotic changes during treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 21, n. 5, p. 759-765, 2022.
- STANFORD, Gemma E.; DAVE, Kavita; SIMMONDS, Nicholas J. Pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis: a grown-up issue in a changing cystic fibrosis landscape. **Chest**, v. 159, n. 1, p. 93-102, 2021.
- SANDERS, Don B. et al. Predictors of pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 3, p. 407-414, 2020.
- KÖCHE, José Carlos. Fundamentos de metodologia científica. 2016.