



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado Integrado em Medicina**

**SÓNIA RAQUEL MARTINS DE OLIVEIRA**

**FIBROSE QUÍSTICA NO ADULTO**

Artigo de revisão

**Área científica de Pneumologia**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE**

**SR. PROF. DOUTOR SEGORBE LUÍS**

**MARÇO DE 2010**

## ÍNDICE

<b>1- RESUMO .....</b>	<b>2</b>
<b>2- ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>3- ENQUADRAMENTO.....</b>	<b>6</b>
<b>4- EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>9</b>
<b>5- PATOGENIA.....</b>	<b>11</b>
<b>6- ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICA.....</b>	<b>13</b>
<b>7- PATOGÊNEOS E TERAPÊUTICA.....</b>	<b>23</b>
<b>8- EVOLUÇÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>

## RESUMO

O número de adultos com fibrose quística (FQ) está a aumentar devido a tratamentos melhores e mais eficazes. Juntamente com este aumento de longevidade existe um esforço tremendo para manter e melhorar a qualidade de vida.

Tem havido um maior reconhecimento na necessidade para um diagnóstico mais precoce possível, uma monitorização adequada e uma intervenção agressiva e precoce para as várias complicações desta doença multissistémica. Ainda que seja necessário uma maior evidência em assuntos pertinentes a doentes com fibrose quística, um esforço considerável já foi feito na última década para providenciar uma abordagem mais “evidence-based” (baseado em evidência) nas terapias, com um número cada vez mais acentuado em pesquisa clínica.

Este trabalho vai ser sobre fibrose quística no adulto. Vai incluir as suas várias formas genéticas, os aspectos clínicos e os patogéneos mais frequentemente envolvidos e seus efeitos no prognóstico. Vou fazer uma breve revisão sobre antibioterapia com as suas várias resistências nesta patologia.

Fibrose quística no adulto vai continuar a ser um desafio que envolve os doentes, todos no meio médico e os vários governos. A manutenção na qualidade do tratamento de fibrose quística vai requerer planificação adequada, programas eficazes na transição da doença de pediatria para adultos, estudos especializados para médicos, enfermeiros e os demais profissionais de saúde e fundos adequados para corresponder a um número inevitavelmente crescente de doentes.

Palavras-chave: fibrose quística no adulto, doença multissistêmica, etiopatogenia, antibioterapia e terapêutica.

## **ABSTRACT**

The number of adults with cystic fibrosis is increasing due to better and more efficient therapies. Along with this life increase there is a tremendous effort being made in order to maintain and improve the quality of life. This is a great challenge for both the clinician and the patient.

There has been increased recognition of the necessity for early diagnosis, adequate monitoring and early and aggressive intervention for the various complications of this multi-system disease. Although more high-level evidence is required on the many issues confronting people with cystic fibrosis, a considerable effort has been made over the last decade to provide a more evidence-based approach to therapy with an ever increasing number of clinical trials.

This work will be a revision of cystic fibrosis in the adult. It will include its various genetic forms, its clinic aspects and the pathogens most frequently involved and their effects on the prognosis. There will also be a brief revision of the antibiotic therapies used, with special attention on the various resistances involved in this pathology.

Cystic fibrosis in the adult will continue to be a challenge involving patients, everyone in the medical field and the various governments. Maintenance of quality care will require adequate planning, effective transition programmes from paediatric to adult care, specialized training for doctors, nurses and allied health professionals and the allocation of sufficient resources to accommodate the inevitable increase in patient numbers.

## ENQUADRAMENTO

O número de adultos com fibrose quística está a aumentar. Este aumento de sobrevivência está relacionado com muitos factores incluindo um diagnóstico precoce devido a rastreios neonatais, tratamento mais eficaz no ileus do recém-nascido, suplementos enzimáticos com uma melhor eficácia, uma melhor antibioterapia e um melhor controlo de falências respiratórias.

A sobrevivência de crianças nascidas hoje é de 45 anos (Dobbin C J e Bye P T Banos (2003)). No entanto, com este aumento de sobrevivência há uma grande necessidade de tratar eficazmente as comorbilidades. As complicações mais frequentes entre os adultos são: diabetes, osteoporose, artropatias, má-nutrição, doença pulmonar severa com bronquiectasias, hemoptises e colonização com patogéneos resistentes (Dobbin C J e Bye P T Banos (2003)). Refluxo gastro-esofágico e sinusite podem ser um problema recorrente para os doentes com FQ e devem ser tratados adequadamente. Fibrose periportal ligeira está presente em alguns adultos. De referir, no entanto, que doença hepática sintomática, como cirrose, hipertensão portal e varizes é raro. Isto é evidente pelo facto que encontra-se cirrose biliar focal em até 50% de doentes com FQ em autópsias (Dobbin C J e Bye P T Banos (2003)).

O médico vai encontrar doentes com e sem os sintomas típicos de FQ, e daí deverá estar sempre em alerta para doentes atípicos. Existe uma variedade grande de doenças associadas a anormalidades no gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator). Existem doentes com azoospermia obstrutiva isolada ou pancreatite crónica e doentes com FQ clássica. É hoje sabido que há mais de 900 mutações e mais de 300 polimorfismos no gene CFTR (Dobbin C J e Bye P T Banos (2003)). No entanto, há doentes com sintomas típicas de

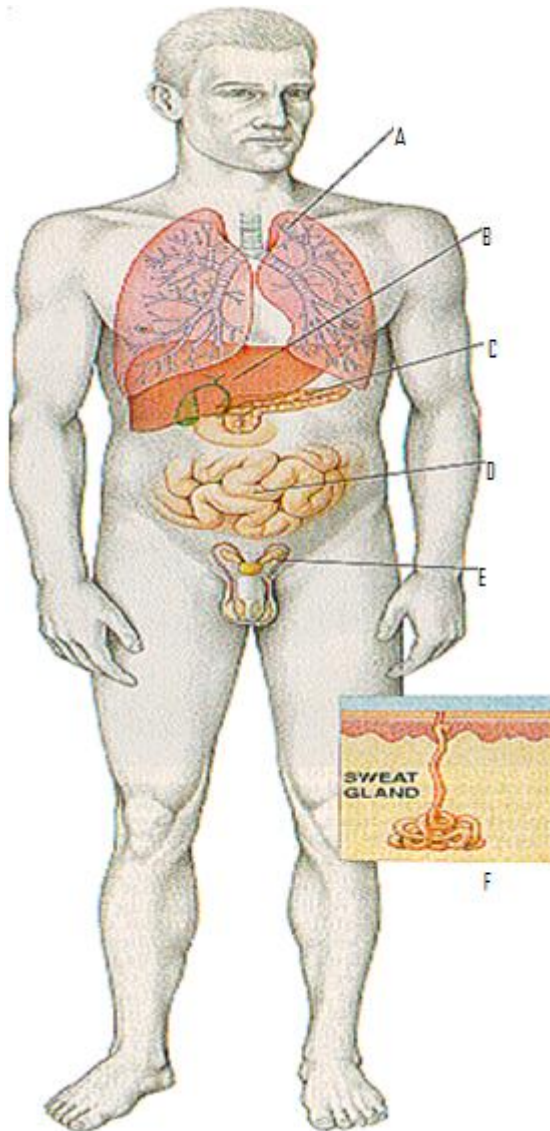
FQ onde não se observa nenhuma mutação. É de extrema importância fazer um diagnóstico atempadamente e quando o doente apresenta sintomas atípicos de FQ deverão ser seguidos até se chegar a um diagnóstico concreto.

Doentes adultos com FQ têm um risco aumentado de apresentarem complicações respiratórias e também a colonização de micro-organismos multi-resistentes. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *mycobacteria* não-tuberculosa e *Staphylococcus aureus* methicillin- resistant estão aumentadas em adultos com FQ (Dobbin C J e Bye P T B (2003)). Infecções continuam a ser a principal causa de morbidade e mortalidade em pós-transplantados (Dobbin C J e Bye P T B (2003)). Daí a importância que todos os centros de FQ têm de evitar ou controlar ao máximo a colonização por bactérias multi-resistentes.

O transplante pulmonar continua a ser a intervenção terapêutica que não só aumenta a sobrevivência mas também a qualidade de vida em doentes num estágio final de doença pulmonar devido a FQ. A maioria dos doentes que necessitam de transplantes pulmonares são adultos, sendo somente uma percentagem inferior a 5% os doentes com idade inferior a 16 anos (Dobbin C J e Bye P T B (2003)).

Adultos com FQ estão agora, mais que nunca, a tomar uma posição mais activa nas suas vidas. Procuram fazer decisões informadas sobre tratamentos e antibioterapia e com o aumento da esperança de vida, aumenta também a procura de aconselhamento genético para uma possível procriação. Daí que é fundamental haver clínicos e infra-estruturas adequadas para poder responder às novas necessidades de adultos com FQ. Os cuidados relativamente aos doentes com FQ têm permitido um aumento notável da sua sobrevida, sendo o diagnóstico precoce importante para que a intervenção terapêutica atrase a evolução da doença. Os clínicos devem estar sensibilizados que hoje, doentes com FQ têm outras

oportunidades e necessidades que não devem ser descurados. Actualmente, um adulto com FQ pode ter uma vida relativamente plena com a ajuda de profissionais de saúde competentes e alertados para a nova realidade. No entanto, apesar do avanço tecnológico nos últimos anos em termos de diagnóstico e de abordagem terapêutica, a FQ mantém-se uma doença crónica progressiva e letal.



**Fig. 1: Órgãos Afectados por FQ**

**A: VIAS AÉREAS**

A obstrução e a infecção das vias aéreas impedem a respiração. As infecções destroem progressivamente os pulmões. A causa principal de morte por FQ é devido a doença pulmonar.

**B: FÍGADO**

Em aproximadamente 5% dos doentes a obstrução dos pequenos canais biliares impede a digestão e desregula a função hepática.

**C: PÂNCREAS**

Em 65% dos doentes a oclusão dos canais evitam a libertação de enzimas digestivas para o intestino. Também pode resultar em diabetes.

**D: INTESTINO DELGADO**

Em 10% de recém-nascidos a cirurgia é necessária devido a obstrução causada por matéria fecal espessa.

**E: SISTEMA REPRODUCTOR**

A ausência do vas deferans causa infertilidade em 95% dos homens. Por vezes, as mulheres são inférteis devido a um rolhão de muco que bloqueia a entrada de esperma para o útero.

**F: PELE**

Uma disfunção nas glândulas sudoríparas causa um excesso de NaCl na transpiração. Um dos meios de diagnóstico de FQ é a medição de cloro no suor.

O defeito genético que causa Fibrose Quística (FQ) provoca a disfunção de vários órgãos por causar uma obstrução dos ductos por muco espesso e pegajoso.



## EPIDEMIOLOGIA

A fibrose quística (FQ) é a doença autossómica recessiva mais frequente na raça caucasiana, que se caracteriza pela existência de uma mutação no braço longo do cromossoma sete. É caracterizada por mutações na CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor), uma proteína transmembranar responsável pelo transporte de cloretos. Esta proteína tem uma distribuição epitelial ampla, o que dá um carácter sistémico à FQ e consequentemente múltiplas manifestações clínicas de gravidade variável.

A maioria dos autores refere uma incidência de 2500 a 3000 nados-vivos na raça branca, mas existe uma grande variabilidade nos diferentes países (Damas *et al* (2008)). Ou seja, há uma variação na frequência das mutações entre as populações, de acordo com a situação geográfica, etnia e raça (Damas *et al* (2008)). Daí que a possibilidade do diagnóstico de FQ deve ser considerado em qualquer paciente com clínica relevante, independentemente da origem racial.

Portanto, como exemplo dos países europeus com maior e menor incidência, destaca-se a Irlanda com o valor de 1/1461 nados-vivos e a Finlândia com o valor de 1/25000 (Damas *et al* (2008)). Aproximadamente 93,7% dos doentes são de raça caucasiana (Damas *et al* (2008)). Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento do número de doentes com o diagnóstico de FQ, sendo que, segundo a Cystic Fibrosis Foundation, cerca de 41,8% dos doentes têm idade superior a dezoito anos. Um factor fundamental para que esta situação se verifique é o aumento da sobrevida dos doentes, sendo a idade média de diagnóstico de seis meses (0-74 anos) (Damas *et al* (2008)).

Em 1938, menos de 50% dos doentes sobreviviam para além do ano de vida; em 1970 a esperança média de vida era de 16 anos e actualmente ronda os 36,8 anos (Damas *et al* (2008)). De entre os doentes com FQ, 64% têm idades compreendidas entre os 18-29 anos, 25% entre os 30-39 anos, 10% entre os 40-49 anos e 2% têm mais que 50 anos (Damas *et al* (2008)).

Apesar de não se considerar a existência de diferenças a nível do sexo, aproximadamente 52,1% dos doentes pertencem ao sexo masculino, o que parece justificado por uma discreta vantagem em termos de sobre vida nos doentes do sexo masculino (Damas *et al* (2008)).

## PATOGENIA

A glândula sudorípara normal produz um líquido isotónico devido ao conteúdo em cloro e sódio. Quando ocorre perda da função da CFTR, o cloro não pode entrar na célula, nem o sódio que está na sua dependência, originando um suor “salgado”. No entanto, não ocorre obstrução nem alterações patológicas maiores das glândulas. Já na Idade Média são feitas referências, no folclore popular do Norte da Europa, ao facto de que crianças cuja pele tinha um gosto salgado morriam cedo (Damas C *et al* (2008)).

Existem duas teorias sobre as alterações iónicas para explicar o aumento da viscosidade das secreções respiratórias (Damas C *et al* (2008)).

A primeira, a teoria isotónica, afirma que na FQ o epitélio pulmonar comporta-se de forma oposta ao das glândulas sudoríparas. Neste modelo, a ausência da CFTR leva a uma sobre actividade da absorção do sódio pelo canal de sódio. Como no pulmão existem outros canais para o cloro não CFTR, o resultado é um aumento relativo da absorção de sódio, cloro e água. Estas alterações vão causar desidratação das secreções e um defeito no transporte mucociliar.

A segunda, é a teoria hipotónica, na qual a superfície epitelial das vias aéreas comporta-se de maneira idêntica à das glândulas sudoríparas, onde a CFTR é a principal via de absorção de cloro. Como consequência, vão ocorrer concentrações altas de cloreto de sódio, de que resultará na inactivação dos péptidos anti-microbianos com um aumento da predisposição para as infecções bacterianas.

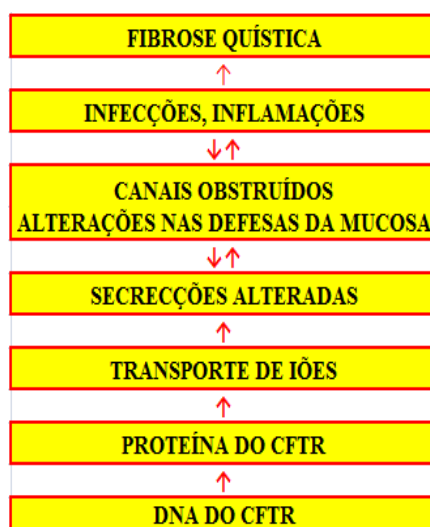
A primeira teoria referida parece estar mais próxima da realidade. Isto porque alguns trabalhos recentes analisaram o líquido da superfície das vias aéreas de indivíduos saudáveis e

de doentes com FQ, e foi demonstrado que em ambos os casos são isotónicos (Damas *et al* (2008)).

Não é provável que as alterações da absorção do cloreto de sódio ou da função dos péptidos contribuam para as lesões encontradas nos outros órgãos. Nos canais pancreáticos ocorre uma insuficiência na libertação de aniões (incluindo cloro e bicarbonato) e fluidos, e verifica-se a acumulação de muco, obstrução das glândulas exócrinas e, finalmente, a lesão do órgão. Um mecanismo semelhante justifica as alterações a nível intestinal, hepático e dos ductos deferentes. No pulmão estas alterações são corroboradas pelo achado muito precoce de glândulas submucosas dilatadas, as quais constituem o local de maior expressão da CFTR no organismo.

Outros factores possíveis que contribuirão para o aumento da viscosidade do muco são o aumento da sulfatação das mucinas e os productos de degradação dos neutrófilos (moléculas de ADN e filamentos de actina), bem como a perda de células ciliadas secundária à inflamação crónica e infecção (Damas *et al* (2008)).

De salientar, que a composição e as propriedades mecânicas anormais das secreções não explicam a propensão para a colonização com um número limitado de bactérias.



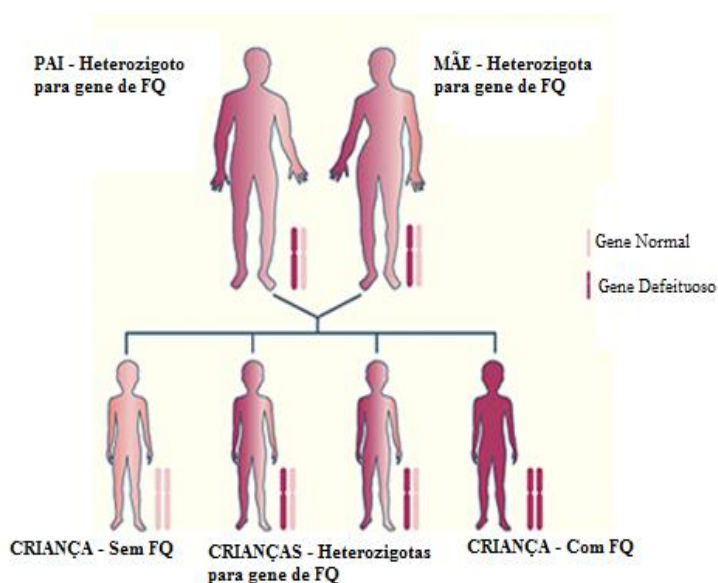
**Fig. 2:** Via da Mutação genética ao Síndrome

**SINTOMAS:**

- Suor salgado
- Obstru o intestinal
- Fibrose do pâncreas
- Incapacidade de desenvolvimento normal
- Infec es pulmonares bacterianas recorrentes (*Staph.*, *H. inf.*, *Pseudomonas*)
- Disfun o hepática e das vias biliares
- Obstru o dos seios

## ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICA

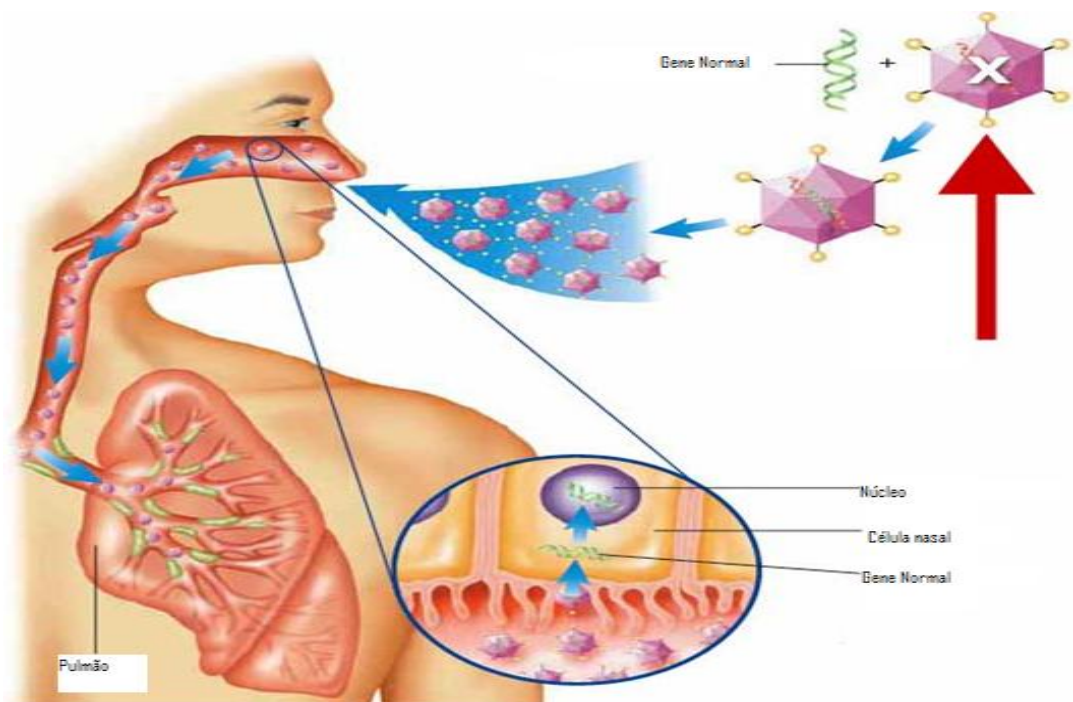
A fibrose quística (FQ) é uma doença hereditária e autossômica recessiva. Daí que o portador da doença apresenta uma só mutação e é assintomático. Num casal de portadores o risco de FQ na descendência é de 25%; 50% serão portadores e 25% não terão nenhuma mutação.



**Fig. 3:** Hereditariedade da FQ

A FQ é uma doença multissistêmica que afecta o aparelho respiratório, digestivo, reprodutor e as glândulas sudoríparas. No entanto, a doença pulmonar progressiva continua a ser a maior causa de morbidade e mortalidade na idade adulta (Damas *et al* (2007)). O diagnóstico precoce de FQ é importante, mas a gravidade da doença é variável e pode não se relacionar apenas com a idade de diagnóstico, mas também com a expressão fenotípica do doente, que na idade adulta pode ser bastante diversificada.

A lesão pulmonar ocorre devido a acumulações de secreções espessas e viscosas nas vias aéreas. Isto é devido provavelmente a uma disfunção ciliar e a uma colonização precoce, por alterações iónicas do epitélio brônquico causadas por um transporte anormal de cloreto de sódio nas células do epitélio respiratório. A alteração do transporte destes iões deve-se à presença de diferentes mutações num gene localizado no cromossoma 7, que codifica a proteína reguladora de condução transmembrana (CFTR) (Damas *et al* (2007)).



A infecção e a inflamação crónica levam a uma lesão progressiva das vias aéreas, que perdem a sua estrutura habitual e tornam-se facilmente colapsáveis durante a tosse e a expiração, principalmente em situações de aumento da frequência respiratória, conduzindo a fenómenos de “air-trapping”. As alterações funcionais são predominantemente do tipo obstrutivo, frequentemente irreversíveis e idênticas às descritas na doença pulmonar obstrutiva crónica. Podem, no entanto, também serem episódicas, associando-se a hiperreactividade crónica, simulando asma.

Os doentes com FQ desenvolvem colonização crónica das vias aéreas com flora bacteriana característica, o que favorece o aparecimento de exacerbações, de deterioração funcional progressiva e insuficiência respiratória em estádios avançados. A doença pulmonar é a primeira manifestação de FQ em 40% dos doentes, sendo as infecções respiratórias de repetição a principal pista para a suspeita clínica. Outras manifestações pulmonares também podem ocorrer, nomeadamente as hemoptises ou o pneumotórax (Damas *et al* (2007)).

A FQ é uma doença autossómica recessiva grave mais frequente nas populações caucasianas, com uma incidência de 1 em 2500 nados-vivos e uma frequência de portadores de 1:25 (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). Apesar de muitos avanços na compreensão dos seus determinantes moleculares a FQ continua a ser uma das doenças recessivas letais mais comuns na população caucasiana em todo o mundo (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

O gene responsável pela FQ contém 27 exões, tem 189 kb e codifica uma proteína com 1480 aminoácidos. A proteína, que se designa por *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), actua como um canal de iões cloreto e encontra-se localizada na membrana apical das células epiteliais (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). Até à data, mais de 1300 mutações foram detectadas no gene CFTR ([www.genet.sickkids.on.ca/cftr](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr)).

Na Europa o estudo da distribuição de mutações permitiu demonstrar que somente 5 apresentavam uma frequência superior a 1%: F508del, G542X, N1303K, G551D e W1282X (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). A frequência da mutação F508del apresenta uma variação ampla, desde aproximadamente de 73%, nos países do Norte e do Centro da Europa, atingindo um máximo de 87,2% na Dinamarca, e 57% na região do Mediterrâneo (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). De referir que a mutação F508del foi encontrada em todas as

populações estudadas enquanto as outras quatro mutações apenas se encontravam em algumas populações (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

Em 1993, Welsh e Smith propuseram a classificação das diferentes mutações em quatro classes, de acordo com o nível de alteração da proteína CFTR. Este é o modelo actualmente aceite (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

As mutações de classe I constituem cerca de metade do total e conduzem a defeitos na síntese do ARNm, com perda de proteína ou de função. Nas mutações de classe II, as proteínas CFTR mutantes são retidas ao nível do retículo endoplasmático e sofrem uma rápida degradação. Nas mutações de classe III há uma perturbação da activação e da regulação da proteína CFTR ao nível da membrana plasmática. O canal pode apresentar um defeito na ligação ao ATP e hidrólise ou na fosforilação. As mutações da classe IV caracterizam-se pela redução da condução de cloreto, em resposta ao AMPc. São mutações associadas a insuficiência pancreática e fenótipo ligeiro.

Os estudos de correlação entre genótipo e o fenótipo clínico, com o objectivo de uma melhor compreensão de FQ, tem sido uma tarefa difícil, pelo facto de muitos dos doentes serem heterozigóticos compostos e também pela variabilidade clínica das manifestações. No entanto, sabe-se que as mutações de classe I, II e III, em doentes homozigóticos, dão lugar a um fenótipo grave com insuficiência pancreática (fenótipo IP). Em contrapartida, nas mutações de classe IV, existe uma significativa função do canal de cloreto e daí, apresentam fenótipos menos graves, menos mortalidade e, frequentemente, suficiência pancreática (fenótipo SP). No entanto, a doença hepática e a diabetes mellitus, não parecem ser geneticamente determinadas, embora alguns estudos tenham sugerido que a diabetes mellitus seja mais frequente em doentes homozigóticos F508del. Em relação à concentração de cloreto



no teste de suor, os seus níveis estão substancialmente aumentados, quer em doentes com insuficiência pancreática, quer nos suficientes pancreáticos.

O fenótipo clássico da FQ, com insuficiência pancreática, infertilidade masculina, doença pulmonar progressiva e concentração elevada de iões no suor, associa-se à presença de mutações graves (sendo a F508del a mutação tipo) em ambos os cromossomas (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). Geralmente nestes casos, o diagnóstico é feito na infância. No entanto, as dificuldades no diagnóstico podem surgir quando se encontra um doente com, no mínimo, uma mutação ligeira. Isto é devido ao facto que o espectro clínico da doença pode variar amplamente, com ausência de clínica digestiva, com fertilidade e, inclusivamente, com um teste de suor normal.

A hipótese que é colocada é de que, o genótipo determina a quantidade de proteína funcionante e, como consequência, a expressão da doença a nível dos órgãos-alvo. Para que o pâncreas seja afectado deve haver menos de 1% de proteína CFTR normal, as glândulas sudoríparas são afectadas com menos de 5% de proteína, existe clínica pulmonar com menos de 4,5% e ausência de vasos deferentes com menos de 10% de proteína normal (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

De referir, no entanto, que o fenótipo da FQ não é apenas determinado pelas mutações no gene da CFTR, mas também pelo contexto genético no qual se encontra e por factores externos, tanto químicos como bacterianos. A contribuição relativa destes factores é específica de cada tecido, de modo que os vasos deferentes parecem ser os mais sensíveis às mutações da CFTR, enquanto a evolução da doença pulmonar vem determinada, em grande parte, pela exposição do doente a distintos agentes ambientais (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

Relativamente à realidade em Portugal, não existem dados publicados sobre a verdadeira incidência da FQ no nosso país. No entanto, estima-se que esta seja inferior à referida noutros países, devendo aproximar-se de 1 para 4000 (Pacheco P, comunicação livre). Calcula-se que 25 a 30 novos casos sejam diagnosticados, por ano, em Portugal (Núcleo Português de FQ, 1996).

Relativamente à frequência das diferentes mutações, a F508del apresenta uma frequência inferior à dos outros países da Europa e América do Norte (52%). Em contrapartida, existem outras mutações raras ou mesmo exclusivas à população portuguesa (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). Temos como exemplo, o caso da mutação A561E, uma mutação *missence* descrita apenas em Portugal, onde foi encontrada em aproximadamente 3% dos genes FQ. Desta forma, constitui a segunda mutação mais frequente no nosso país (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). Foram identificados 14 doentes portadores desta mutação em Portugal. Nove doentes são heterozigóticos compostos com F508del, um com G542X e quatro homozigóticos para a mutação A561E (Pacheco P, comunicação livre).

Existem outras mutações igualmente raras ou exclusivas da nossa população, como são a R1066C (2,8%), a R334W (2,8%), a G542X (2,6%), a 8751 G>T no intrão 6<sup>a</sup> e a 3272-26 A>G no intrão 17 (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

Existem poucos estudos descritivos relativos à população portuguesa, o que faz com que se desconheça, em grande parte, a verdadeira realidade desta patologia em Portugal, nomeadamente no que se refere ao diagnóstico, à forma de apresentação, à evolução clínica e ao prognóstico dos doentes.

Houve, no entanto, um trabalho de pesquisa, onde se efectuou a caracterização clínica de um grupo de doentes portugueses com FQ e estudou-se a correlação genótipo-fenótipo em dois grupos de doentes: grupo A, doentes homozigóticos para a mutação F508del, e grupo B, doentes não homozigóticos para esta mutação, mas com mutações identificadas nos dois genes CFTR (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)). Resumidamente, vou expor algumas das conclusões que foram alcançadas neste trabalho.

Neste estudo foram incluídos um total de dezoito doentes com o diagnóstico de FQ confirmado pela presença de duas mutações FQ identificadas, em seguimento na Consulta Externa de Pneumologia Pediátrica, do Hospital S. João do Porto. Neste grupo verificou-se um predomínio do sexo feminino (61%), idade média de 8,7 anos, mediana de idades de 7, com idade média na data de diagnóstico de 2,5 anos.

Os estudos efectuados encontraram uma correlação clara genótipo-fenótipo apenas para a função pancreática. Outras diferenças fenotípicas, como a gravidade do envolvimento pulmonar, a idade do diagnóstico e os percentis de peso e altura, não foram tão claramente correlacionáveis com o genótipo, o que sugere que estes fenótipos podiam ser “modulados” por factores genéticos adicionais e ambientais.

A idade de diagnóstico variou desde o período neonatal até aos doze anos. O diagnóstico foi feito no primeiro ano de vida em 50% dos casos e em 83% dos doentes a doença foi detectada nos primeiros cinco anos. Houve dois doentes em que o diagnóstico foi feito no período neonatal. Estes doentes apresentavam um quadro de íleo meconal que permitiu o diagnóstico mais precoce. A apresentação da doença na forma de íleo meconal, apesar de permitir um diagnóstico mais precoce e como tal antecipar o início do tratamento, tem-se associado a pior prognóstico em termos de sobrevida e doença pulmonar.

A idade média de apresentação da doença e de diagnóstico foi inferior nos doentes homozigóticos F508del, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. De referir que o diagnóstico no nosso país continua a ser tardio, comparativamente à idade média de diagnóstico nos EUA, que de acordo com os dados da Fundação da Fibrose Quística, era de 6 meses no ano de 2002. No caso em que mediou um maior intervalo entre as primeiras manifestações de doença e o diagnóstico, a ausência de manifestações iniciais do foro respiratório terá, provavelmente, contribuído para o atraso do diagnóstico. Neste grupo de doentes não foi encontrada nenhuma prova de suor negativa nem no limiar da normalidade. O valor da prova de suor foi sobreponível nos dois grupos de doentes, embora a comparação de grandezas foram dificultadas pelo facto de alguns laboratórios apresentarem o resultado da prova como >200. Tomando em consideração o valor decisivo que a prova de suor continua a apresentar no diagnóstico da FQ, é importante que a sua realização obedeça às recomendações da Fundação Americana da Fibrose Quística.

Kubesh e col sugeriram que a colonização das vias respiratórias pela *Pseudomonas aeruginosa* pode apresentar uma correlação com o genótipo CFTR. Existem algumas evidências que sugerem que os indivíduos homozigóticos F508del ou heterozigóticos compostos F508del/ mutações nonsense são mais susceptíveis para a colonização precoce por *Pseudomonas aeruginosa*. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* encontrou-se nos doentes homozigóticos e nos heterozigóticos, com predomínio nos primeiros (70% versus 38%) mas, de facto, no grupo B os únicos doentes colonizados por estas pseudomonas foram os heterozigóticos F508del/mutações *nonsense*. A idade média precoce da primeira infecção por pseudomonas foi considerada como factor de gravidade fenotípica por Duarte e col num estudo efectuado em Portugal. Nesse grupo, tal como neste grupo de doentes, foi encontrada uma idade mais precoce da primeira infecção por *Pseudomonas aeruginosa* nos

homozigóticos F508del do que nos heterozigóticos. No futuro, a aplicação de uma vacina anti-pseudomonas, já em fase de aplicação clínica em vários centros, poderá melhorar o prognóstico destes doentes.

Provavelmente a homogeneidade de fenótipos entre homozigóticos e heterozigóticos estará relacionada com a coexistência de duas mutações graves em ambos os grupos. Estes resultados são sobreponíveis aos encontrados num estudo alargado envolvendo doentes com FQ de 14 países, em que se verificou semelhança de gravidade clínica entre homozigóticos F508del e heterozigóticos com a mutação F508del e outra mutação, com excepção dos heterozigóticos F508del/R117H (fenótipo menos grave) (Guardiano Micaela e Vaz Luísa (2005)).

Em conclusão deste trabalho efectuado num dos maiores centros hospitalares do nosso país, as mutações de classes I e II, em homozigotia, dão lugar a um fenótipo mais grave com insuficiência pancreática. A correlação do genótipo com a doença pulmonar e outras manifestações da doença foi mais difícil de estabelecer e aparentou ser muito menos linear. Desta forma, todos os doentes nesta amostra apresentaram um fenótipo de insuficiência pancreática e maior variabilidade de manifestações pulmonares. Não se encontraram variações significativas em termos de idade de diagnóstico, formas de apresentação e gravidade da doença entre doentes homozigóticos F508del e restantes doentes, dada a homogeneidade das mutações encontradas.

Em contrapartida, doentes com o mesmo genótipo (homozigóticos F508del) apresentaram diferentes espectros de manifestações clínicas e de gravidade fenotípica. Esta observação reforça a noção de que a gravidade clínica não depende apenas do tipo de mutações encontradas, daí se poder falar num espectro de manifestações clínicas para um mesmo fenótipo. Tanto ou mais do que a caracterização genotípica, o tempo de evolução da

doença e os factores externos (nomeadamente a sujeição a estímulos infecciosos) deverão interferir na gravidade do fenótipo, num dado momento.

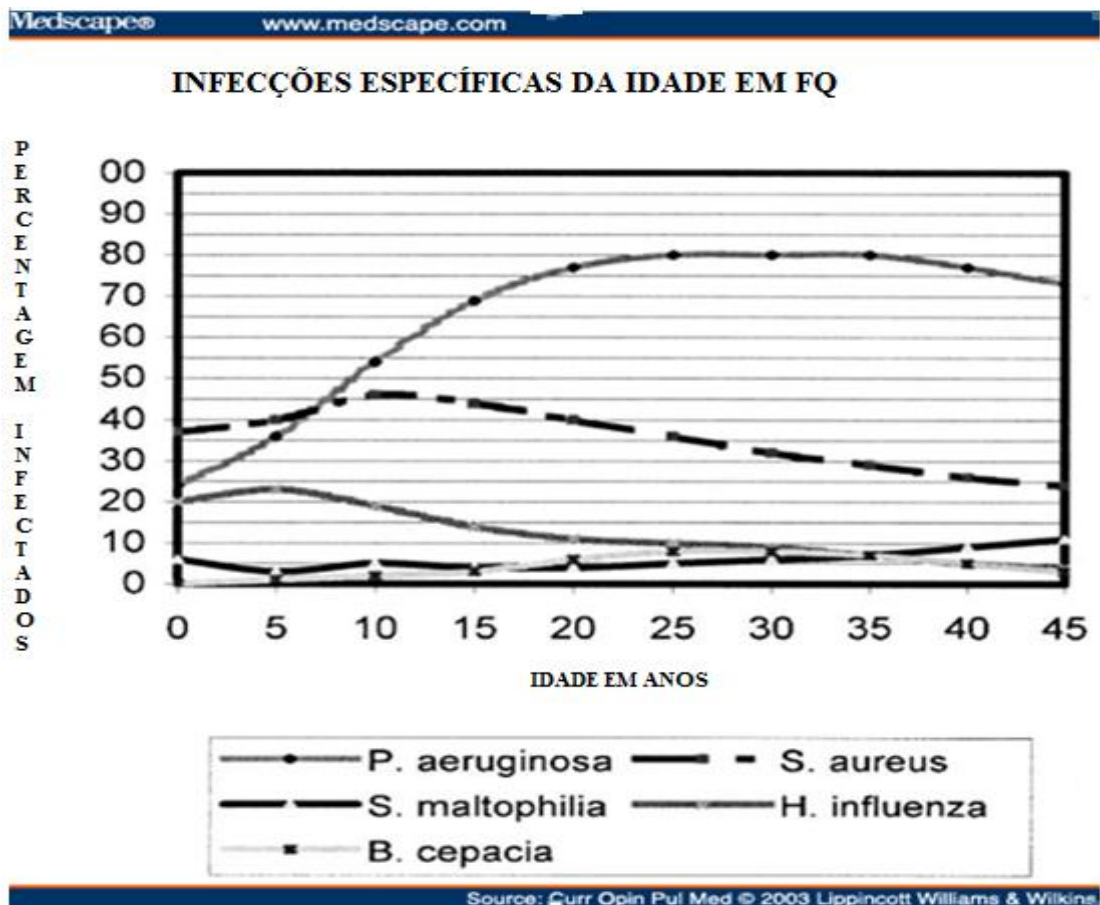
No que se refere ao prognóstico, doentes com insuficiência pancreática têm predisposição para formas mais graves da doença indicado pela idade precoce do diagnóstico, maior gravidade de doença pulmonar, menores percentis para o peso e altura e, provavelmente, níveis mais elevados de cloreto no suor do que encontrados em doentes com suficiência pancreática. Neste estudo, todos os doentes apresentaram insuficiência pancreática com base na clínica e nos valores de quimiotripsina fecal e/ou elastase fecal. Isto poderá explicar a homogeneidade fenotípica observada.

Tendo em consideração esta amostra de doentes, conclui-se que o diagnóstico de FQ, entre nós, continua a ser tardio. É importante realçar a importância das campanhas educativas no seio da classe médica e também na comunidade em geral, que deverão ter como ponto de partida os centros de referência no diagnóstico e tratamento desta doença.

## PATOGÉNEOS E TERAPÊUTICA

Os patógenos que mais frequentemente estão associados a fibrose quística incluem:

- 1) Vírus respiratórios, e.g. vírus de influenza, vírus de parainfluenza, adenovírus e rinovírus.
- 2) Bactérias da flora do tracto respiratório superior e/ou da pele, e.g. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.
- 3) Bactérias e fungos do meio ambiente, e.g. *Pseudomonas aeruginosa*, o complexo *Burkholderia cepacea*, que inclui *B. cepacia* (Genomovar (GV) I+IV), *Burkholderia cenocepacia* (GV III), *Burkholderia multivorans* (GV II) e outras *Burkholderia* sp. e *Aspergillus fumigatus* (Hoiby et al (2006)).



## ***Staphylococcus aureus e Haemophilus influenza***

O *S.aureus* foi a primeira bactéria identificada nos pulmões de doentes com FQ e foi relativamente fácil de estabelecer a sua ligação como um patogéneo. Esta bactéria foi responsável pela mortalidade prematura em crianças com FQ e tratamento anti-staphylococco melhorou bastante o prognóstico de doentes nos anos de 1940 e 1950. Infecção e inflamação resulta em bronquiectasias progressivas e finalmente falência respiratória na grande maioria dos doentes. O tratamento consiste na mobilização de expectoração e um controlo agressivo da infecção. O controlo da infecção é conseguido através da prescrição de antibióticos eficazes na referida bactéria durante as exacerbações e também como manutenção. Julga-se que tratamento imunomodulador que diminui a resposta inflamatória seja benéfica. No entanto, é de referir que vários fármacos anti-inflamatórios como ibuprofeno e prednisona têm vários efeitos secundários e uma eficácia a longo termo desconhecida.

Azitromicina é utilizado como modulador a uma resposta inflamatória exuberante em doentes com FQ, portanto, exhibe efeitos directos de imunomodulação. Azitromicina, sendo um antibiótico macrólido, tem sido utilizado como tratamento de manutenção de FQ, talvez devido ao seu efeito anti-inflamatório.

Foram efectuados três estudos clínicos para estudar os efeitos a longo termo da utilização de azitromicina. Todos os estudos demonstraram efeitos positivos na sua utilização, com um aumento de FEV1 e na qualidade de vida e uma diminuição na necessidade de antibióticos (Kim Sook Jeung *et al* (2005)). Estes resultados foram promissores, mas também foram estudos pequenos e de curta duração e efectivamente a segurança a longo-termo não foi devidamente estudada. De referir, no entanto, que quatro anos após a introdução de azitromicina, no Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, foi registado um aumento de resistência de *S.aureus* e *Haemophylus influenza* a macrólidos. Daí que foi



efectuado um estudo em que se investigou a associação entre terapia de manutenção com azitromicina e a susceptibilidade de resistências a longo prazo (Kim Sook Jeung *et al* (2005)).

Entre Janeiro de 1999 até Março de 2004 foi verificado um aumento considerável na proporção de *S. aureus* resistente a eritromicina e *Haemophilus spp.* resistente a claritromicina. A resistência a macrólidos aumentou tanto em culturas isoladas de doentes que utilizavam azitromicina como terapêutica de manutenção, como nos doentes que não estavam a utilizar este antibiótico. No entanto, o aumento de resistência foi superior nos doentes a utilizarem azitromicina. Análises de regressão demonstraram que a utilização prolongada de azitromicina estava associada a uma diminuição no desenvolvimento de *S.aureus* e *Haemophilus* na expectoração. No entanto, o *S. aureus* resistente a macrólidos foi encontrada mais frequentemente em doentes a utilizarem azitromicina (Kim Sook Jeung *et al* (2005)).

Existem três mecanismos que podem ser responsáveis pelo aumento de resistência a macrólidos. Em primeiro lugar, enquanto algumas bactérias susceptíveis são eliminadas outras, intrinsecamente resistentes, sobrevivem. Em segundo lugar, a resistência pode ocorrer devido a mutações. Por último, bactérias resistentes podem ser adquiridas através infecções cruzadas de outros doentes em antibioterapia. O facto de haver uma diminuição de ambas as bactérias em doentes a utilizarem azitromicina simplesmente significa que este antibiótico pode eficazmente suprimir estas bactérias nos pulmões de doentes com FQ. No entanto, também foi verificado que houve um aumento de resistência ao longo do tempo, em doentes a utilizarem azitromicina (Kim Sook Jeung *et al* (2005)). O aumento de resistências em doentes que não estavam a utilizar azitromicina pode ser devido a infecções cruzadas ou a prescrição indiscriminada de macrólidos pelos médicos.

Foi observado várias diferenças entre *S. aureus* e *Haemophilus*. O efeito de resistência na utilização de azitromicina foi superior no *S.aureus* em comparação com *Haemophilus*

(Kim Sook Jeung *et al* (2005)). Estudos anteriores demonstraram os benefícios da utilização a longo termo de azitromicina. No entanto, neste estudo foi demonstrado que existe um lado negativo nesta abordagem. Em resumo, num período de quatro anos, a manutenção na antibioterapia com azitromicina nesta população de doentes com FQ, associou-se a um aumento na resistência a macrólidos em *S.aureus* e *Haemophilus* spp (Kim Sook Jeung *et al* (2005)).

A transmissão nosocomial de *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) em doentes com FQ frequentemente resulta em infecção crónica do tracto respiratório. Este é um problema que está a aumentar e complica a utilização de antibióticos glicopeptídeos em hospitais. Além disto, também é uma contra-indicação relativa para um transplante pulmonar.

Foi efectuado um estudo para determinar se é possível a erradicação de MRSA com uma combinação oral de antibióticos e se este tratamento estará associado a um status de melhoria clínica nos doentes com FQ (Garske L A *et al* (2004)). Doentes adultos com FQ (seis homens e uma mulher) foram tratados com rifampicina e fusidate sódico durante seis meses. Os dados foram examinados durante seis meses antes do tratamento, durante o tratamento e após o tratamento. Os doentes tinham uma idade média de 29.3 anos. A duração média do isolamento de doentes MRSA foi de trinta e um meses (Garske L A *et al* (2004)).

O isolamento crónico de MRSA na expectoração de doentes com FQ está a tornar-se num problema clínico para o qual opções terapêuticas são limitadas. A recente North American Cystic Fibrosis Data Registry tem relatado que 6% de crianças e adultos com FQ têm MRSA isolados em secreções respiratórias. A prevalência de infecção tem uma grande variedade, entre centros de FQ nos Estados Unidos, de nenhum caso de MRSA até 19.3% numa população clínica.

Factores de risco estabelecidos para a colonização de MRSA em doentes hospitalizados incluem uma estadia prolongada num hospital, serem submetidos a uma intervenção cirúrgica, a permanência numa unidade de cuidados intensivos e a uma exposição a antibioterapia parenteral de largo espectro (Garske L A *et al* (2004)). O aumento na sobrevivência em doentes com FQ está associado a um contacto hospitalar frequente e a uma exposição a antibioterapia. Estes factores são os mesmos associados a um aumento de infecções crónicas com várias bactérias multi-resistentes como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* e MRSA. Devido às opções terapêuticas limitadas e a uma potencial morbidade pós- operatória, a infecção por MRSA é uma contra-indicação relativa para transplante pulmonar (Garske L A *et al* (2004)).

Existe alguma evidência em que a aquisição de MRSA está associado a uma necessidade aumentada de antibioterapia parenteral, mas por enquanto não existe evidência que uma infecção por MRSA aumente a mortalidade ou cause um declínio na função pulmonar em doentes com FQ (Garske L A *et al* (2004)).

A prevalência de infecções por MRSA em doentes com FQ está a aumentar. A velocidade de infecção entre centros de FQ varia consideravelmente. Isto pode estar relacionado com a presença de estirpes epidémicas de MRSA e a velocidade de infecção na população geral de doentes dentro das instalações. Como foi descrito por Thomas *et al.*, a infecção crónica e persistente por MRSA está associada a bronquiectasias severas em doentes com FQ.

Neste estudo foi demonstrado que houve uma erradicação prolongada de MRSA na expectoração da maioria dos doentes com FQ que foram tratados com rifampicina oral e fusidate sódico. Supressão temporária não foi observada quando alguns doentes receberam

terapia parenteral prévia para MRSA. A natureza de antibioterapia parenteral, oral ou nebulizada, foram idênticas durante o período de seis meses do estudo.

Antibióticos parenterais glicopeptídeos foram administrados com mais frequência nos seis meses antes do tratamento com rifampicina e fusidate sódico, durante o tratamento e após o tratamento. Portanto, rifampicina e fusidate sódico podem ser uma terapia eficaz em MRSA em doentes com FQ. Isto ocorre talvez devido ao facto que rifampicina e fusidate sódico têm uma maior penetrância na parede respiratória, em comparação com vancomicina, por exemplo. Em contrapartida, linezolid oral poderia ser uma alternativa adequada, mas a sua aplicação está actualmente limitada devido ao elevado custo e falta de dados em doentes com FQ (Garske L A *et al* (2005)).

Num simpósio recente designado “MRSA in Cystic Fibrosis” foram discutidas duas alternativas de antibioterapia em doentes com FQ e MRSA. Uma alternativa era de tratar doentes com FQ com vancomicina ou teicoplanina, mas não existem dados que demonstrem a eficácia destes antibióticos. Em contrapartida, outra opção alternativa seria inicialmente tratar outros patógenos respiratórios, como por exemplo *P. aeruginosa*, e só posteriormente adicionar vancomicina ou teicoplanina em doentes que não respondem ao tratamento inicial.

No entanto, este estudo deu-nos uma alternativa eficaz para erradicar MRSA em alguns doentes com FQ. Em um caso, MRSA foi suprimido na expectoração durante o tratamento e durante três meses após cessação prematura de rifampicina e fusidate sódico. O facto que o MRSA não reapareceu durante os seis meses após a cessação da antibioterapia em quatro dos cinco casos, sugere que rifampicina e fusidate sódico não só suprime MRSA na expectoração durante o período de terapia, mas resultou na sua eliminação do organismo. Ou seja, a erradicação de MRSA é possível (Hubert Dominique *et al* (2004)).

De referir que a presença de MRSA em doentes continua a ser uma contra-indicação relativa para um transplante pulmonar especialmente quando o organismo encontra-se na pele ou nas fossas nasais (Hubert Dominique *et al* (2004)). Daí que a erradicação de MRSA pode aumentar a probabilidade de um doente ser transplantado, especialmente se a carga cutânea estiver controlada, que pode ser conseguido através de uma combinação oral de antibióticos.

Os resultados da sensibilidade de MRSA a rifampicina e fusidate sódico em doentes com FQ foram semelhantes a outro estudo Australiano (Hubert Dominique *et al* (2004)). Neste estudo foi aconselhado uma antibioterapia oral combinada somente em doentes com MRSA crónico e persistente, quando MRSA for sensível *in vitro* tanto para rifampicina e fusidate sódico. A terapia é bem tolerada nestes doentes, com excepção de um doente que não terminou o tratamento devido a efeitos secundários a nível do tracto gastrointestinal.

Em resumo, através deste estudo (Hubert Dominique *et al* (2004)) foi demonstrado que é possível a erradicação de MRSA crónico em doentes com FQ num período de seis meses com a antibioterapia de rifampicina e fusidate sódico. No entanto, será necessário estudos mais alargados para estabelecer efeitos benéficos no estado de saúde de doentes com FQ e infecção crónica de MRSA.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Na fibrose quística (FQ) a infecção crónica endobrônquial por *Pseudomonas aeruginosa* é hoje, a complicação clínica mais grave. O microrganismo é caracterizado pela sua capacidade de produzir grandes quantidades de alginate e de crescer como um “biofilm” onde microcolónias de bactérias entremeadas no matrix de alginate invadem o tracto respiratório inferior. Esta técnica de crescimento através de um “biofilm” é uma estratégia de

sobrevivência, já que protege a bactéria de reacções imunes do hospedeiro e da acção de antibióticos, sendo portanto, o factor virulento mais importante. A natureza crónica deste tipo de infecção leva a uma resposta inflamatória grave e insidiosa que provoca danos aos tecidos. No passado, 95% de doentes com FQ entraram em falência respiratória devido a este patogéneo (Kettler L J *et al* (2002)).

Pan-bronquiolite difusa (DPB) é uma doença pulmonar rara de etiologia desconhecida que ocorre em doentes Japónicos adultos. Ocorre uma infecção endobrônquial crónica com *P. aeruginosa* que frequentemente causa uma falência respiratória. Foi constatado que um tratamento a longo prazo com macrólidos resultou num aumento drástico da sobrevivência dos doentes com DPB (Kettler L J *et al* (2002)).

Num estudo Dinamarquês (Kettler L J *et al* (2002)) foi efectuado um tratamento de baixa dosagem de azitromicina a longo prazo em doentes com FQ e infecção crónica por *P.aeruginosa*. Foi estudado a segurança a longo prazo do tratamento e o efeito desta intervenção na função pulmonar, na nutrição e na bacteriologia.

O diagnóstico de FQ foi estabelecido por valores anormais dos electrólitos no suor, características clínicas e genótipo. Todos os doentes com FQ foram examinados mensalmente. Em cada visita, o estado clínico era averiguado pelo peso e por parâmetros de função pulmonar (forced vital capacity (FVC) e volume expiratório forçado no 1 seg (FEV1). As secreções do tracto respiratório inferior foram obtidos por tosse ou sucção naso-laríngea. Também foi estudado a microbiologia da flora da expectoração, inclusive o isolamento e caracterização dos fenótipos mucóide e não-mucóide de *P.aeruginosa*. Foi considerada infecção crónica quando *P. aeruginosa* foi cultivada nas secreções durante seis meses consecutivos e simultaneamente houve uma precipitação de anticorpos contra *P.aeruginosa*.

Foram estudados cinquenta e três adultos (32 homens). Quarenta e cinco adultos (27 homens) completaram um ano de tratamento com uma baixa dosagem de azitromicina (250mg/dia). A idade média dos doentes era de 29 anos (dos 17.5-50 anos), sendo a duração média de infecção crónica por *P. aeruginosa* de vinte e dois anos (de 2-31 anos). Todos os doentes encontravam-se cronicamente infectados com o fenótipo mucóide e não-mucóide. Em média, os doentes foram observados 8.6 vezes no período pré-tratamento e 8.0 no período de tratamento.

Houve uma melhoria na função pulmonar e evidência que a diminuição na inflamação foi devido aos efeitos anti-infecciosos e/ou anti-inflamatórios da azitromicina. Culturas de expectoração foram obtidas regularmente e houve uma diminuição significativa na percentagem de culturas positivas para *S. aureus*, o que pode ter contribuído para uma diminuição na inflamação e infecção do tracto respiratório inferior. Houve um aumento de peso médio de 63.1kg, no período de pré - tratamento, para 63.9kg durante o tratamento. A função pulmonar aumentou no período de pré-tratamento de FEV1-4.1% e FVC de -3.0% para +0.8% e +1.6%, respectivamente. 90% das amostras de expectoração apresentavam *P.aeruginosa* mucóide antes do tratamento e diminuíram para 81% durante o tratamento.

Portanto, em resumo, uma toma de baixa dosagem de azitromicina a longo termo em doentes com FQ e infectados com *P. aeruginosa* não só é seguro como também diminui o declínio na função pulmonar, aumenta o peso e diminui a percentagem de estirpes mucóide de *P. aeruginosa* nas amostras de expectoração (Kettler L J et al (2002)).

Numa outra pesquisa foi estudada a eficácia e a segurança de uma concentração elevada (300mg/4ml) de solução de tobramycin para inalação em doentes com FQ e infectados com *P. aeruginosa* (Hadjiliadis Denis et al (2007)).

Houve uma administração, durante quatro semanas, de uma concentração elevada de solução de tobramycin para inalação em cinquenta e nove doentes colonizados por *P. aeruginosa*. Houve uma melhoria significativa na função pulmonar e uma diminuição microbiológica em comparação com o placebo. A administração provou ser adequada para que houvesse uma concentração suficiente na expectoração sem que houvesse, no entanto, uma evidência de acumulação do fármaco ao longo do tempo. Os efeitos adversos de tobramycin foram semelhantes aos do placebo e não houve sinais de toxicidade renal ou ototoxicidade (Hadjiliadis Denis et al (2007)).

No entanto, houve uma diminuição significativa no FEV1 observado no final do tratamento das quatro semanas. Isto veio a confirmar que um único tratamento inalatório de tobramycin não é suficiente para que um melhoramento pulmonar fosse verificado ao longo do tempo. Daí que, mais estudos são necessários para confirmar os efeitos na função pulmonar, na quantidade da carga bacteriana e a segurança a longo prazo. Deverá também ser estudada uma população maior e numa faixa etária mais elevada (Hadjiliadis Denis et al (2007)).

### ***Burkholderia cepacia complex***

O *Burkholderia cepacia complex* é um grupo de espécies relacionadas e consistem de, o mínimo, nove membros. Este organismo foi primeiro isolado como um patógeno de plantas, em cebolas, na segunda metade dos anos 1940. No entanto, só a meio dos anos 80 é que foi descoberto que este bacillus gram negativo era um patógeno oportunista de doentes com FQ.



Doentes infectados com *B. cepacia* complex mostram um maior declínio na função pulmonar em comparação com indivíduos não infectados e daí, mostram uma maior morbidade e mortalidade (Groman Joshua D et al (2005)). Existe uma forte evidência de contágio doente a doente nas populações de doentes com FQ tanto fora como dentro do meio hospitalar (Groman Joshua D et al (2005)). Além do mais, uma infecção por *B. cepacia* pode desenvolver-se no “síndrome cepacia”, uma pneumonia rapidamente fatal associada a bacteriemia. O tratamento para infecções é difícil, já que a *B. cepacia* complex é inerentemente resistente a vários antibióticos, daí que a utilização de combinações agressivas de antibioterapia está a aumentar (Groman Joshua D et al (2005)).

O *B. cepacia* complex é composto de pelo menos nove genomovars. Não se sabe se todos os tipos de genomovars de *B. cepacia* complex que infectam doentes com FQ são clinicamente importantes. A identificação desta espécie de bactéria é difícil, já que métodos de fenotipagem convencionais não funcionam muito bem nestes casos. É necessário um meio específico de isolamento que contenha antibióticos, além de métodos de identificação biológica molecular. O *B. cepacia* complex também pode ser detectado directamente na expectoração por PCR.

O *B. cepacia* complex encontra-se largamente distribuído no meio ambiente, especialmente em solos com plantas, já que estes bacillus são fixadores de nitrogénio e são também utilizados em agricultura para combater doenças fúngicas (Hester K L M et al (2007)). Portanto, é provável que doentes com FQ adquiram *B. cepacia* das águas, solos ou plantas no meio ambiente. De referir no entanto, que também tem havido contaminação nosocomial entre os doentes.

A prevalência média de *B. cepacia* complex é só de 3.1% em doentes com FQ nos Estados Unidos (Hester K L M et al (2007)). No entanto, a significância clínica de patógenos

desta bactéria (por exemplo, *B. cepacia*, *B. cenocepacia*, *B. multivorans*) tem sido bem estabelecida no que diz respeito à morbidade, mortalidade e transmissibilidade. Existe uma alta incidência de transmissão desta espécie entre doentes com FQ em vários centros de FQ que foi detectada por métodos de tipagem de DNA (Hester K L M et al (2007)). Além disso, houve uma importante e significativa taxa de morbidade e mortalidade em doentes infectados. De referir que, doentes cronicamente infectados tinham níveis bastante elevados de anticorpos contra o *B. cepacia* complex. Devido a estes estudos, existem actualmente precauções em centros de FQ para que não haja infecções cruzadas entre os doentes (Hester K L M et al (2007)).

O *B. cepacia* complex é inerentemente multirresistente a antibióticos, incluindo colistina, e esta resistência desenvolve-se facilmente durante os tratamentos. Devido a esta ocorrência, é conseqüentemente aconselhado antibioterapia de combinação durante duas a quatro semanas, com antibióticos que provaram ser eficazes in vitro. Foi também demonstrado que uma actividade sinérgica pode ser alcançada, em algumas estirpes, ao ser adicionado azitromicina ou claritromicina a outros antibióticos utilizados contra esta bactéria (por exemplo, a doxycycline, meropenem, ciprofloxacina, tobramycin, etc) (Hester K L M et al (2007)).

Mesmo havendo uma melhoria clínica através de antibioterapia, a bactéria é raramente erradicada em doentes com infecção crónica. Desconhece-se se isto ocorre devido à formação de uma “biofilm” nos pulmões de doentes com FQ. São necessários mais estudos para otimizar a terapia nestes doentes.

### ***Outros patógenos emergentes em FQ***

O *Stenotrophomonas maltophilia* tem sido isolado em doentes com FQ em muitos centros e durante muitos anos, mas a sua prevalência é só de 9.4% em doentes nos Estados Unidos e entre 4.3 a 6.4% em centros Europeus, podendo no entanto atingir de 10 a 25% em alguns centros isolados (Hester K L M et al (2007)). Em regra geral este é um patógeno fácil de identificar na maioria dos laboratórios com métodos de fenotipagem standard. Além de ser um patógeno em doentes com FQ também é conhecido como um agente nosocomial em outros doentes.

O *S. maltophilia* é encontrado em água, incluindo no sistema de água em hospitais e na tubagem em cirurgias dentárias. Desconhece-se, no entanto, se este é um patógeno significativo em doentes com FQ. De referir que em alguns doentes com FQ com uma infecção crónica é produzida uma resposta imune semelhante a doentes com infecção crónica por *P. aeruginosa*. Estudos publicados não indicam uma transmissão doente a doente de *S. maltophilia*, daí supõe-se que é adquirido no meio ambiente, nomeadamente da água (Hester K L M et al (2007)). No entanto, existem alguns factores que podem facilitar a sua transmissão, como a utilização de quinolonas orais e antibióticos parenterais, especialmente quando utilizados a longo prazo (Hester K L M et al (2007)).

O *S. maltophilia* é inerentemente multirresistente à maioria de antibióticos e tem a capacidade de formar biopelículas em corpos estranhos no corpo do doente, mas não se sabe se isto ocorre no pulmão de doentes com FQ. Os antibióticos eficazes no tratamento de *S. maltophilia* podem ser a doxyciclina, ceftazidime, meropenem, ciprofloxacina, amoxicilina e ácido clavulânico e outros. Podem também ser utilizados em sinergia com estes antibióticos, a azitromicina ou claritromicina (Hester K L M et al (2007)).

A *Achromobacter xylosoxidans* tem sido isolada em muitos doentes com FQ em muitos centros nos últimos vinte anos. Nos Estados Unidos a prevalência média em doentes com FQ é apenas de 5.2% (Hester K L M et al (2007)). Este patogéneo é encontrado em reservatórios de água tanto no meio ambiente como em meio hospitalar e tem sido responsável por infecções nosocomiais. A identificação de *A. xylosoxidans* em doentes com FQ geralmente não é difícil, podendo no entanto ocorrer algumas identificações erradas.

Existem ainda algumas dúvidas, devido a infecções simultâneas com outros patogéneos, mas é cada vez mais aceite que *A. xylosoxidans* pode causar infecções crónicas que podem dar lugar a exacerbações e a um declínio no estado clínico de doentes com FQ (Hester K L M et al (2007)). Alguns doentes com FQ com infecção crónica produzem uma resposta com anticorpos semelhante a doentes com infecção crónica por *P. aeruginosa*.

A antibioterapia eficaz no tratamento de infecções por *A. xylosoxidans* é a mesma utilizada para infecções por *S. maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Também pode ser utilizada uma antibioterapia sinérgica com a adição de azitromicina ou claritromicina aos outros antibióticos para tratar esta infecção mas é preciso mais estudos para otimizar a terapia.

A *Pandora sp.* foi descrita alguns anos atrás e juntamente com *P. apista* têm sido isoladas de doentes com FQ (Hester K L M et al (2007)). Esta bactéria é geralmente encontrada no meio ambiente. Recentemente houve um surto num centro em Dinamarca envolvendo seis doentes com FQ que adquiriram a *P. apista*, o que significa que houve uma infecção cruzada dentro da clínica. A infecção tornou-se crónica em todos os doentes com uma resposta imunitária significativa e um declínio na função pulmonar. Um doente necessitou de um transplante pulmonar (Hester K L M et al (2007)).

*P. apista* é inerentemente resistente à maioria dos antibióticos, incluindo colistina, e está rapidamente a tornar-se pan-resistente aos antibióticos (Hester K L M et al (2007)). O tratamento é, portanto, muito difícil e sem grande sucesso. São necessários mais estudos tanto in vitro como in vivo para melhorar o tratamento.

A prevalência média de *Mycobacteria sp.* não-tuberculosa (NTM) em doentes com FQ é de aproximadamente 13%, sendo a maioria das infecções encontradas em doentes adultos (7-24%) (Hester K L M et al (2007)). *M. avium* e *M. abscessus* são as espécies mais frequentemente responsáveis pelas infecções, mas outras mycobacterias também foram isoladas em doentes com FQ.

NTM estão presentes no meio ambiente incluindo em água potável, equipamentos de aquecimento de águas nos hospitais, nas piscinas, em unidades dentárias e piscinas aquecidas. Infecções nosocomiais em doentes não portadores de FQ têm sido relatadas (Hester K L M et al (2007)). No entanto, não têm sido descritos casos de transmissão inter-pessoal em doentes com FQ e em doentes sem esta patologia. Dai que se supõe que o contágio seja apenas através do meio ambiente (Hester K L M et al (2007)). Antibioterapia e terapia esteróide para combater aspergillose broncopulmonar alérgica têm sido admitidos como possíveis factores de risco para a colonização/infecção de NTM em doentes com FQ (Hester K L M et al (2007)).

NTM tem sido reconhecido como um patógeno em FQ. Estudos de autópsias têm revelado granuloma pulmonar necrosante em doentes com evidência clínica de infecção (Hester K L M et al (2007)). O tratamento requer uma combinação de terapias, sendo no entanto difícil, já que NTM é frequentemente resistente tanto a fármacos para tratar *M. tuberculosis* como fármacos para tratar NTM. A duração do tratamento é desconhecida já que a eliminação da bactéria é raramente possível. Os fármacos mais frequentemente utilizados

são rifampicina, isoniazide, etambutol, ciprofloxacina, oxofloxacina, claritromicina, imipenem, rifabutin e amikacina (Hester K L M et al (2007)). Estes fármacos são administrados parenteralmente ou através de um nebulizador. São necessários mais estudos para otimizar o tratamento.

## EVOLUÇÃO

Apesar de haver um aumento da sobrevida dos doentes com FQ, aproximadamente 80% destes doentes morre prematuramente devido a doença pulmonar terminal. Nestas circunstâncias, e quando as restantes opções falham, a transplantação é a opção a considerar. No entanto, ainda é objecto de alguma discussão a selecção dos candidatos e os critérios a seguir.

Outro aspecto que também tem que ser abordado é a escassez de dadores, sendo a lista de espera de cerca de 2 anos, o que condiciona a sobrevida destes doentes, verificando-se que cerca de 15 a 40% morrem antes do transplante (Damas C, Amorim A and Gomes I (2008)). O inverso também tem que ser considerado. Isto porque a sobrevida no pós-transplante é de cerca de 56% e 48% aos três e cinco anos respectivamente, motivo porque esta abordagem também reduz significativamente a sobrevida dos doentes (Damas C, Amorim A and Gomes I (2008)).

Quanto à definição dos critérios de inclusão num programa de transplante, eles baseiam-se em vários estudos que definiram um ponto, a partir do qual a probabilidade de o doente morrer aumenta, tendo em conta as suas características clínicas (idade, peso, número de hospitalizações/ano, FEV1 e microbiologia).

Quanto às complicações, estas podem ser consideradas como imediatas ou tardias. Neste último grupo inclui-se a rejeição tardia. No pós-transplante imediato, a infecção, a rejeição, a bronquite obliterante e a deiscência de sutura são as principais complicações. As que se encontram associadas ao uso de imunossuppressores são sempre um problema a considerar, obrigando muitas vezes à sua suspensão (por exemplo, as doenças

linfoproliferativas associadas ao micofenolato, as alterações hepáticas condicionadas pela azatioprina ou as crises convulsivas após administração de ciclosporina).

No entanto, há que referir que antes de chegar a esta fase pulmonar terminal, existem agora, mais do que nunca, avanços significativos no tratamento de FQ. Existem grandes e reais avanços no tratamento das infecções respiratórias, insuficiência pancreática e uma melhoria, cada vez mais evidente, da prestação de cuidados por equipas multidisciplinares da qual resultaram num aumento da sobrevida, que actualmente (em média) ultrapassa os 30 anos.

Este aumento é devido, em grande parte, ao desenvolvimento de antibióticos eficazes no tratamento da infecção por *P. aeruginosa*. Por outro lado, apesar dos avanços conseguidos de forma a determinar a correlação fenótipo-genótipo, para a maioria dos genótipos, se não tratados, o prognóstico é mau, motivo pelo qual a adesão ao tratamento é fundamental para reduzir a lesão pulmonar na idade adulta.

Para a maioria dos doentes com FQ o tratamento implica cuidados diários, medicação profiláctica, administração de suplementos de enzimas pancreáticas e vitamínicas e fisioterapia diária. Da má adesão à terapêutica (que oscila entre os 30-70%) resulta um aumento das exacerbações, progressão da doença e prescrição mais frequente e desnecessária de fármacos mais potentes e tóxicos (Damas C, Amorim A e Gomes I (2008)).

Quanto à função pulmonar, ela é habitualmente medida pelo FEV1. Valores de FEV1 inferiores a 10% encontram-se associados, na maioria dos casos, a alguns factores que no seu conjunto contribuem para um agravamento do prognóstico. Entre eles contam-se baixo peso, pneumotórax, sintomas respiratórios como forma de apresentação da doença, infecção por *P. aeruginosa* e *B. cepacea*.



De salientar que na última década a terapêutica genética levantou algumas expectativas, nomeadamente pela hipótese de poder administrar o gene da CFTR funcional aos doentes. No entanto, vários problemas encontram-se ainda por resolver nestes domínios, nomeadamente a segurança (com recurso a genes virais como vectores) e eficácia (terapêutica com genes lipossómicos) (Damas C, Amorim A and Gomes I (2008)). Actualmente, os ensaios sobre este tipo de terapêutica já estão a ser efectuados em adultos humanos. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer até esta forma de tratamento poder entrar na rotina.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Adeboyeke David et al (2006) Open follow-up study of tobramycin nebulizer solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 5: 261-263.
- (2) Aratari M T et al (2008) Lung transplantation for cystic fibrosis: ten years of experience. *Transplantation Proceedings*; 6: 2001-2002.
- (3) Arranz I et al (2003) Population pharmacokinetics of high dose of ibuprofen in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 88: 1128-1130.
- (4) Barben Jurg et al (2007) Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly*; 137: 192-198.
- (5) Blumer Jeffrey L et al (2005) The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *CHEST*; 128: 2336-2346.
- (6) Bonvillain Ryan W (2007) Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*; 26: 890-897. Courtney J M et al (2004) Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis in adults. *Journal of Cystic Fibrosis*; 3: 93-98.
- (7) Bucki Robert et al (2007) Resistance of the antibacterial agent ceragenin CSA-13 to inactivation by DNA or F-actin and its activity in cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 60: 535-545.
- (8) Bulitta J B et al (2007) Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; Vol 51, No.7: 2497-2507.
- (9) Burkhard Olaf et al (2006) Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 58: 822-829.
- (10) Chow Laura et al (2002) An unusual case of pulmonary invasive Aspergillosis and Aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis. *Clinical Infectious Diseases*; 35: e106-110.
- (11) Chuchalin Alexander et al (2007) A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr Drugs*; 9 Suppl. 1: 21-31.
- (12) Damas C, Amorim A and Gomes I (2007) Cystic fibrosis in adults. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Vol XII n.3 Maio/Junho.

- (13) Damas C, Amorim A and Gomes I (2008); Fibrose quística: revisão. Rev Port Pneumol; XIV (1): 89-112.
- (14) Dellon Elizabeth P et al (2007) Effects of lung transplantation on inpatient end of life care in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis; 6: 396-402.
- (15) Dobbin C J and Bye P T B (2003) Adults with cystic fibrosis: meeting the challenge! Internal Medicine Journal; 33: 593-597.
- (16) Dodge J A et al (2002) CF or not CF? That is the question. Journal of Cystic Fibrosis; 1: 3-4.
- (17) Drumm Mitchell L et al (2005) Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 353; 14.
- (18) Efrati Ori et al (2006) Improved survival following lung transplantation with long-term use of bilevel positive pressure ventilation in cystic fibrosis. Lung; 185: 73-79.
- (19) Esmond Glenda et al (2006) Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. Journal of Clinical Nursing; 15: 52-60.
- (20) Etherington C et al (2003) *Burkholderia cepacia* complex infection in adult patients with cystic fibrosis- is early eradication possible? Journal of Cystic Fibrosis; 2: 220-221.
- (21) Etherington C et al (2007) Measurement of urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics. Journal of Cystic Fibrosis; 6: 67-73.
- (22) Fridell J A et al (2008) Simultaneous bilateral lung and pâncreas transplantation in recipient with cystic fibrosis. Transplantation Proceedings; 40: 494-497.
- (23) Garske L A et al (2004) Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. Journal of Hospital Infection; 56: 208-214.
- (24) Goh Denise L M et al (2007) Novel CFTR gene mutation in a patient with CBAVD. Journal of Cystic Fibrosis; 6: 423-425.
- (25) Gracia de J et al (2005) Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax; 60: 558-563.
- (26) Gracia Javier de e tal (2002) Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. Med Clin (Barc); 119 (16): 605-609.
- (27) Grasemann Hartmut et al (2007) Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. CHEST; 131: 1461-1466.
- (28) Griese M et al (2007) Alfa1-antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. European Respiratory Journal; 29: 240-250.
- (29) Groman Joshua D et al (2005) Phenotypic and genetic characterization of patients with features of “nonclassic” forms of cystic fibrosis. J Pediatr; 146: 675-80.

- (30) Guardiano Micaela e Vaz Luísa Guedes (2005) Cystic fibrosis- clinical features of a sample of portuguese patients. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Vol XI n.4 Julho/Agosto.
- (31) Hadjiliadis Denis et al (2007) Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant*; 26: 834-838.
- (32) Hansen Christine Ronne et al (2005) Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *Journal of Cystic Fibrosis*; 4: 35-40.
- (33) Hauber Hans-Peter et al (2003) Increased expression of interleukin-13 but not interleukin-4 in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*; 2: 189-194.
- (34) Hays S R et al (2005) Structural changes to airway smooth muscle in cystic fibrosis. *Thorax*; 60: 226-228.
- (35) Hester K L M et al (2007) Glucocorticoids as an adjuvant treatment to intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a UK survey. *Journal of Cystic Fibrosis*; 6: 311-313.
- (36) Hoiby N et al (2006) Emerging pathogens in cystic fibrosis. *European Respiratory Monograph*, 35; pp66-78.
- (37) Hsu Stephanie C et al (2007) Patients with mutations in Gsalfa have reduced activation of a downstream target in epithelial tissues due to haploinsufficiency. *The Journal of Endocrinology & Metabolism* 92(10): 3941-3948.
- (38) Hubert Dominique et al (2004) Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 3: 15-22.
- (39) Johnson Charles et al (2003) Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. *CHEST*; 123: 20-27.
- (40) Kappler M et al (2006) Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax*; 61: 684-688.
- (41) Kettler L J et al (2002) Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax*; 57: 459-464.
- (42) Kim Sook Jeung et al (2005) Nontuberculous mycobacterial infection: CT scan findings, genotype, and treatment responsiveness. *CHEST*; 128: 3863-3869.
- (43) Krenn Katharina et al (2007) Vascular endothelial growth factor increases pulmonary vascular permeability in cystic fibrosis patients undergoing lung transplantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*; 32: 35-41.
- (44) Kuti Joseph L et al (2004) Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clinical Therapeutics*; Vol 26, No.4.
- (45) Lekkas Anastasios et al (2006) Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 5: 121-124.

- (46) Lenoir Gerard et al (2007) Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Drugs*; 9 suppl.1: 11-20.
- (47) Marshall Bruce C (2004) Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: it's time to be explicit! *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; Vol 169: 781-782.
- (48) McKone Edward F et al (2003) Effect of genotype phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*; 361: 1671-76.
- (49) McKone Edward F et al (2006) CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *CHEST*; 130: 1441-1447).
- (50) McKone Edward F et al (2006) Variants in the Glutamate-Cysteine-Ligase Gene Are Associated with Cystic Fibrosis Lung Disease. *Am J Respir Care Med* Vol 174. Pp 415-419.
- (51) McLaughlin Suzanne Elizabeth et al (2008) Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org) at Centro Hospitalar de Coimbra.
- (52) Mussaffi H et al (2005) Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis in associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J*; 25: 324-328.
- (53) Niel F et al (2004) Rapid detection of CFTR gene rearrangement impacts on genetic counseling in cystic fibrosis. *J Med Genet*; 41: e118.
- (54) Pai Manjunath P et al (2006) Altered steady state pharmacokinetics of levofloxacin in adult cystic fibrosis patients receiving calcium carbonate. *Journal of Cystic Fibrosis*; 5: 153-157.
- (55) Papas Konstantinos A et al (2008) A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 7: 60-67.
- (56) Parker H Worth (2007) Transition and transfer of patients who have cystic fibrosis to adult care. *Clin Chest Med* 28; 423-432.
- (57) Phaff Sonja J et al (2006) Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 57: 741-746.
- (58) Plant Barry J et al (2005) Cystic fibrosis, disease severity, and a macrophage migration inhibitory factor polymorphism. *Am J Crit Care Med* Vol 172. pp 1412-1415.
- (59) Poli Gianluigi et al (2007) Clinical pharmacology study of Bramitob®, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobi®. *Pediatr Drugs*; 9 Suppl. 1: 3-9.

- (60) Rabinowitz Isreal (2005) Diagnosis of cystic fibrosis and celiac disease in an adult: one patient, two diseases, and three reminders. *Resp Care*; 50(5): 644-645.
- (61) Remington T et al (2008) Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis (Review). The Cochrane Collaboration, Issue 4.
- (62) Riethmueller J et al (2002) Home and hospital antibiotic treatment prove similarly effective in cystic fibrosis. *Infection*; 30: 387-391.
- (63) Roca Gonzalo Cabrera et al (2003) Fibrosis quística en la edad adulta: nuevas formas clínicas. *Med Clin (Barc)*; 120 (120): 584-588.
- (64) Rose Virginia De (2005) FC $\gamma$  receptor IIA genotype and susceptibility to *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *European Journal of Human Genetics*; 13:96-101.
- (65) Rubin Bruce K et al (2004) Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *CHEST*; 125: 70s-78s.
- (66) Sawicki Gregory S et al (2007) Adults with cystic fibrosis report important and unmet needs for disease information. *Journal of Cystic Fibrosis*; 6: 411-416.
- (67) Serisier David J et al (2004) Eradication of pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in cystic fibrosis with linezolid. *Journal of Cystic Fibrosis*; 3: 61.
- (68) Solé Amparo et al (2006) Trasplante pulmonary en la fibrosis quística: complicaciones infecciosas. *Med Clin (Barc)*; 126(7): 255-258.
- (69) Smith A R, Tan K H (2008) Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis (Review). The Cochrane collaboration; Issue 4.
- (70) Sharma Sanjiv et al (2007) Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: Therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Pediatr Drugs*; 9(2): 107-118.
- (71) Spahr J E et al (2007) Lung transplantation for cystic fibrosis: current concepts and one center's experience. *Journal of Cystic Fibrosis*; 6: 334-350.
- (72) Tarnow Inge et al (2007) Cystic fibrosis heterozygotes do not have increased platelet activation. *Thrombosis Research*; 121: 159-162.
- (73) Tesse R et al (2008) Association of  $\beta$ -defensin-1 gene polymorphism with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis. *Genes and Immunity*; 9: 57-60.
- (74) Thornton J et al (2004) Long term clinical outcome of home and hospital intravenous antibiotic treatment in adults with cystic fibrosis. *Thorax*; 59: 242-246.

- (75) Viel Marion et al (2008) *ENaC $\beta$*  and  $\gamma$  genes as modifier genes in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*; 7: 23-29.
- (76) Watt Alison P et al (2007) Frequency of cytokine gene promoter polymorphisms in the Northern Ireland cystic fibrosis population. *Journal of Cystic Fibrosis*; 6: 363-365.
- (77) Westerman E M et al (2004) Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis*; 3: 23-28.
- (78) Wilms E B et al (2008) Pharmokinetics and sputum penetration of azithromycin during once weekly dosing in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*; 7: 79-84.
- (79) Wolter J et al (2002) Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax*; 57: 212-216.
- (80) Wright Jerry M et al (2006) Respiratory epithelial gene expression in patients with mild and severe cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Vol 35. pp 327-336.
- (81) Yankaskas James R et al (2004) Cystic fibrosis adult care. *CHEST*; 125: 1s-39s.