



# Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com fibrose cística no Brasil

Barbara Riquena<sup>1</sup> , Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho<sup>1,2</sup> ,  
Cleyde Myriam Aversa Nakaie<sup>1</sup> , Marina Buarque de Almeida<sup>1</sup> ,  
Joaquim Carlos Rodrigues<sup>1</sup> , Fabíola Villac Adde<sup>1</sup>

1. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 23 setembro 2018.  
**Aprovado:** 21 junho 2019.

Trabalho realizado na Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Embora várias estratégias de erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* tenham sido propostas para pacientes com fibrose cística (FC), apenas algumas usaram um tratamento em fases e incluíram crianças na primeira colonização por esse patógeno. O objetivo deste estudo foi descrever a eficácia de um protocolo de erradicação em três fases em crianças com FC a partir do primeiro isolamento de *P. aeruginosa* no Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo de vida real que avaliou prontuários de pacientes pediátricos com FC submetidos ao protocolo de erradicação entre junho de 2004 e dezembro de 2012. O protocolo em três fases foi orientado pela cultura positiva para *P. aeruginosa* de secreções das vias aéreas, utilizando-se colistimetato inalatório e ciprofloxacina oral no tratamento. As taxas de sucesso após cada fase e a de sucesso acumulado foram avaliadas. **Resultados:** Durante o período do estudo, 47 episódios de colonização por *P. aeruginosa*, em 29 pacientes, foram elegíveis para erradicação. Todos os 29 pacientes foram submetidos à primeira fase do protocolo (mediana de idade de 2,7 anos, 17 pacientes (59%) do sexo masculino e 19 (65%) com pelo menos um alelo *F508del*), sendo que 12 e 6 pacientes foram submetidos a segunda e terceira fases, respectivamente. As taxas de sucesso de erradicação nas três fases de tratamento foram de 58,6% (IC95%: 40,7-74,5), 50,0% (IC95%: 25,4-74,6) e 66,7% (IC95%: 30,0-90,3), respectivamente. A taxa de sucesso acumulado foi de 93,1% (IC95%: 78,0-98,1). Apenas 2 pacientes apresentaram falha do tratamento de erradicação. **Conclusões:** O primeiro isolamento de *P. aeruginosa* ocorreu em crianças de baixa idade. O protocolo de erradicação em fases foi efetivo com alta taxa de sucesso.

**Descritores:** Fibrose cística/terapia; Fibrose cística/prevenção & controle; *Pseudomonas aeruginosa*; Resultado do tratamento.

## INTRODUÇÃO

A infecção pulmonar crônica por *Pseudomonas aeruginosa* está associada a alta morbidade e mortalidade em pacientes com fibrose cística (FC).<sup>(1)</sup> Esse patógeno é o mais prevalente e impactante na doença pulmonar da FC,<sup>(2)</sup> podendo ocorrer muito precocemente,<sup>(1,3-5)</sup> conferindo risco de morte 2,6 vezes maior em pacientes que adquirem *P. aeruginosa* nos primeiros 5 anos de vida.<sup>(6)</sup> Uma vez estabelecida a infecção crônica, erradicar a bactéria torna-se muito difícil; por isso, a intervenção precoce se faz mandatória.<sup>(1,7)</sup>

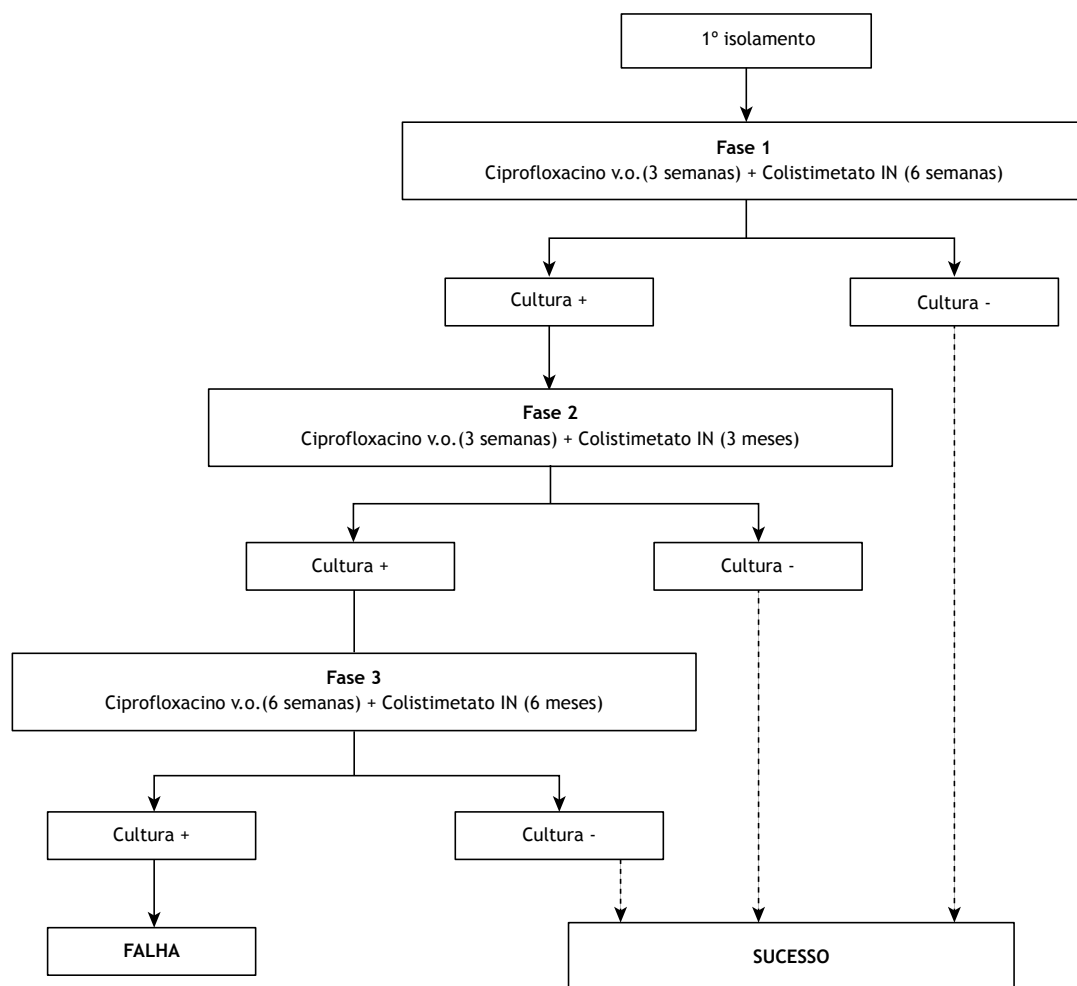
Diversas estratégias de erradicação de *P. aeruginosa* têm sido propostas nos últimos anos.<sup>(8)</sup> A maioria dos esquemas preconiza o uso de um antibiótico inalatório associado ou não a um antibiótico sistêmico, mas poucos são realizados em fases. Além disso, apesar do evidente benefício da intervenção precoce contra esse patógeno, são poucos os relatos de tratamento de erradicação realizado na primeira colonização por *P. aeruginosa* na

vida do paciente. A maioria dos estudos incluiu pacientes com FC que já tinham apresentado cultura de via aérea positiva para *P. aeruginosa* em algum momento da vida.<sup>(8)</sup> Ressalta-se que, até o momento, não existe uma padronização ou comprovação da superioridade de qualquer tratamento de erradicação.<sup>(7)</sup>

Em 2004, o centro de FC do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) adotou um esquema de erradicação de *P. aeruginosa* composto por três fases de tratamento, guiado pelo resultado das culturas de secreção de via aérea coletadas rotineiramente dos pacientes (Figura 1). Espera-se que a colonização inicial do trato respiratório por *P. aeruginosa* em pacientes com FC seja passível de erradicação mediante o uso de um tratamento sistematizado. O propósito do protocolo de tratamento em fases é aumentar a chance de erradicação frente a uma nova colonização por *P. aeruginosa*, mediante um tratamento mais prolongado quando o patógeno

## Endereço para correspondência:

Barbara Riquena. Unidade de Pneumologia, ICr-HC-FMUSP, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647, Cerqueira César, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-8500. E-mail: barbara.riquena@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.



**Figura 1.** Protocolo de erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* em fases. Ciprofloxacino oral (25-50 mg/kg/dia até 1.500 mg/dia, 12/12 h). Colistimetato inalatório (1.000.000 UI, 12/12 h). Nos pacientes exacerbados com necessidade de hospitalização, iniciava-se o antibiótico sistêmico por via endovenosa (cefazidima 150 mg/kg/dia até 9 g/dia, 8/8 h, associado a amicacina 20 mg/kg/dia, 24/24 h), sem mudança no esquema do antibiótico inalatório. IN: inalatório

persiste ou reaparece precocemente. Nosso objetivo foi descrever a efetividade do protocolo de erradicação utilizado em nosso serviço por 8,5 anos.

## MÉTODOS

### Delimitação do estudo

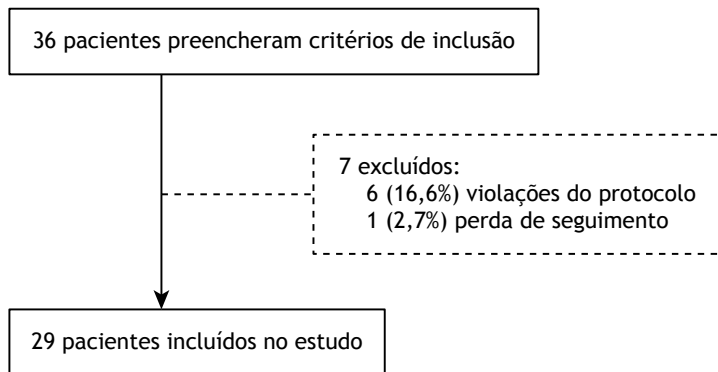
Trata-se de um estudo de vida real do tipo coorte retrospectiva, com eixo de análise prospectivo. Os dados foram coletados dos prontuários de pacientes pediátricos (menores de 18 anos) acompanhados no Ambulatório de FC do Instituto da Criança do HC-FMUSP entre junho de 2004 e dezembro de 2012. Foram incluídos os pacientes que realizaram um mínimo de quatro culturas de via aérea (esfregaço de orofaringe, escarro ou lavado broncoalveolar) em 12 meses, apresentaram *P. aeruginosa* pela primeira vez desde o nascimento e foram submetidos ao protocolo de erradicação em fases (Figura 2). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (Parecer no. 1175/24/2014).

### Protocolo de erradicação em fases

O protocolo de erradicação aqui avaliado está esquematizado na Figura 1. Os pacientes que apresentaram sua primeira colonização por *P. aeruginosa* eram elegíveis ao protocolo de erradicação. Após cada fase de erradicação, o paciente era orientado a realizar uma nova cultura de via aérea no intervalo de 1-2 semanas após o término do tratamento. Caso houvesse identificação de *P. aeruginosa*, o paciente era submetido à segunda fase de erradicação e, se a cultura fosse positiva para *P. aeruginosa*, seguia-se para a terceira fase. Terminada a última fase, os pacientes eram submetidos a uma nova cultura de via aérea, e, estando essa negativa para *P. aeruginosa*, considerava-se sucesso do tratamento; caso contrário, determinava-se a falha da erradicação.

### Variáveis e desfechos

A efetividade do protocolo foi avaliada através do resultado da primeira cultura pós-tratamento, sendo considerado sucesso ou falha da erradicação o resultado



**Figura 2.** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo. Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

negativo ou positivo na cultura para *P. aeruginosa*, respectivamente.

Os dados clínico-epidemiológicos foram avaliados e anotados em prontuários durante as consultas de rotina dos pacientes. O índice de massa corpórea foi calculado e convertido em escore Z através do programa WHO Anthro Survey Analyser (World Health Organization, Genebra, Suíça) para crianças até 5 anos de idade ou do programa WHO AnthroPlus para aqueles maiores de 5 anos.<sup>(9)</sup> O escore de Shwachman-Kulczycki,<sup>(10)</sup> que avalia a gravidade da doença através de uma pontuação em quatro categorias (atividade física, alterações da propedêutica pulmonar, estado nutricional e radiografia de tórax) foi realizado anualmente conforme o protocolo institucional.

### Análise estatística

A taxa de sucesso (cumulativa e por fase) foi calculada pelo número de culturas negativas dividido pelo número de pacientes que receberam a fase de tratamento. A análise descritiva dos dados foi realizada através da tabulação de medidas de tendência central, medidas de dispersão — intervalo interquartil (IIQ) e IC95% — e proporções.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 29 pacientes, cujas características clínico-epidemiológicas estão descritas na Tabela 1. Destaca-se que na primeira colonização por *P. aeruginosa*, os pacientes eram pré-escolares e a maioria era do gênero masculino.

Durante o período de 8,5 anos de estudo, os 29 pacientes apresentaram 47 episódios de colonização por *P. aeruginosa* elegíveis à erradicação. A exacerbação da doença pulmonar na FC ocorreu em 13 desses episódios (27,7%), sendo necessária internação hospitalar e utilização de antibiótico endovenoso em apenas 5 casos.

De todos os isolamentos de *P. aeruginosa* elegíveis à erradicação, 87,2% eram de cepas não mucoides. Os pacientes realizaram uma média de  $7 \pm 2$  culturas de via aérea em 12 meses, sendo a maioria delas de orofaringe (75%). A mediana de tempo entre o

término da fase de erradicação e a primeira cultura subsequente foi de 16 dias (IIQ: 6-28 dias) após a fase 1, de 35 dias (IIQ: 14-43 dias) após a fase 2 e de 43 dias (IIQ: 31-63 dias) após a fase 3.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à fase 1 do protocolo de erradicação. Desses, 17 apresentaram sucesso de tratamento já na fase 1, e 12 foram submetidos à fase 2 por permanecerem com cultura positiva para *P. aeruginosa*. Dos 12 pacientes que receberam a fase 2 de erradicação, 6 pacientes tiveram sucesso e 6 foram submetidos à fase 3 do protocolo. Dos 6 pacientes que receberam a fase 3, 4 obtiveram sucesso de tratamento e apenas 2 tiveram falha (Figura 3). A taxa de sucesso do protocolo de erradicação de *P. aeruginosa* após a fase 1 foi de 58,6% (IC95%: 40,7-74,5); após a fase 2 foi de 50% (IC95%: 25,4-74,6); e após a fase 3 foi de 66,7% (IC95%: 30,0-90,3). A taxa de sucesso acumulado do protocolo foi de 93,1% (IC95%: 78,0-98,1).

## DISCUSSÃO

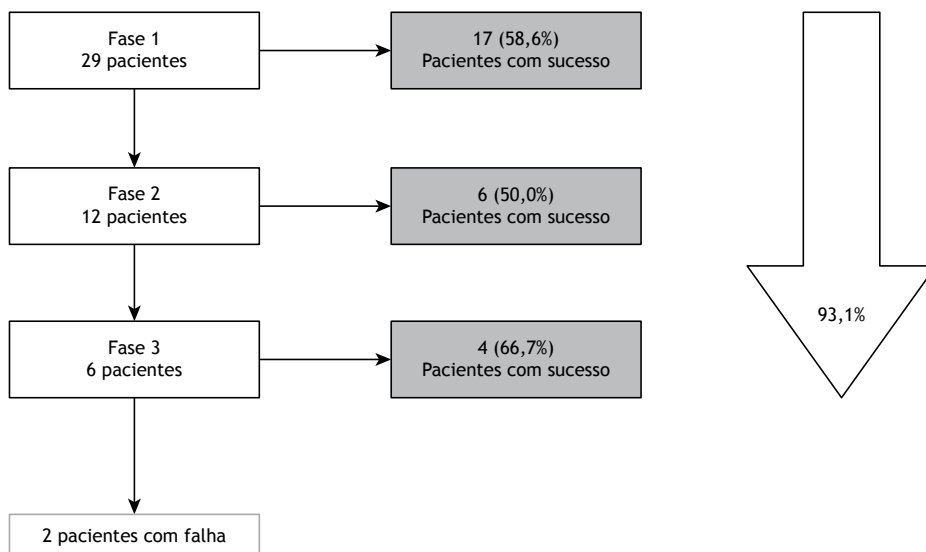
Pelo que sabemos, nosso estudo é o primeiro a avaliar um protocolo de erradicação de *P. aeruginosa* aplicado em crianças brasileiras com FC. O tratamento de erradicação adotado, realizado em três fases, foi efetivo em um cenário de vida real com alta taxa de sucesso (93%). Isso indica que o tratamento em fases é uma estratégia terapêutica que pode aumentar a taxa de sucesso da erradicação. Por outro lado, a taxa de sucesso após a primeira fase de tratamento se situou ao redor de 60%, abaixo do que tem sido observado mais recentemente na literatura,<sup>(4,5,11)</sup> sendo a explicação desse fato desconhecida.

O esquema de erradicação aqui estudado foi aplicado no primeiro isolamento de *P. aeruginosa* na vida do paciente em todos os casos, diferindo da maioria dos estudos publicados. Vários estudos permitiram que pacientes fossem incluídos mesmo já tendo apresentado *P. aeruginosa* previamente, sendo geralmente crianças mais velhas que as de nossa amostra.<sup>(1,3,6,7,10-12)</sup> Uma minoria de casos recebeu antibioticoterapia endovenosa devido à exacerbação no momento da erradicação. Acreditamos que isso não tenha causado

**Tabela 1.** Características clínico-laboratoriais dos pacientes no início de cada fase.<sup>a</sup>

Parâmetros	Fase 1 (n = 29)	Fase 2 (n = 12)	Fase 3 (n = 6)
Sexo feminino	12 (41,4)	8 (66,7)	4 (66,7)
Idade, anos	2,7 (0,9-5,3)	3,6 (1,9-5,8)	3,8 (2,6-4,5)
IMC, escore Z	-0,4 (-1,0 a -0,7)	-0,4 (-0,8 a -0,9)	-1,2 (-1,6 a -1,1)
Genótipo, %			
<i>F508del</i> heterozigoto	13 (44,8)	4 (33,3)	2 (33,3)
<i>F508del</i> homozigoto	6 (20,7)	4 (33,3)	1 (16,7)
Outras mutações	10 (34,5)	4 (33,3)	3 (50,0)
Escore Shwachman-Kulczycki	85,0 (85,0-90,0)	77,5 (72,5-90,0)	72,5 (60,0-82,5)
Exacerbação pulmonar da FC	9 (31,0)	4 (33,3)	1 (16,7)
Coinfecção			
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (27,6)	5 (41,7)	2 (33,3)
MRSA	1 (3,4)	1 (8,3)	0 (0,0)
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	1 (3,4)	2 (16,7)	0 (0,0)
Estado pancreático			
Insuficiente	26 (86,2)	11 (91,7)	5 (83,3)
Medicações inalatórias em uso			
NaCl 3%	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dornase alfa	3 (10,3)	1 (8,3)	0 (0,0)
β <sub>2</sub> -agonista de curta duração	4 (13,8)	1 (8,3)	1 (16,7)

IMC: índice de massa corpórea; FC: fibrose cística; e MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à metilicina). <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana (intervalo interquartil).


**Figura 3.** Descrição da efetividade do protocolo de erradicação. Taxa de sucesso acumulado = 93,1% (IC95%: 78,0-98,1).

impacto na efetividade do protocolo uma vez que não há evidências na literatura de que o tratamento parenteral incrementa o sucesso da erradicação de *P. aeruginosa*.<sup>(7)</sup> Os pacientes incluídos em nosso estudo eram jovens (mediana de idade de 2,7 anos) quando comparados aos de outras casuísticas, com médias de idade na erradicação ao redor de 5,5 anos<sup>(11)</sup> e de 9 anos.<sup>(4)</sup> Esse fato pode ter favorecido a alta taxa de sucesso encontrada, visto que uma população mais jovem apresenta doença estrutural nas vias aéreas de menor gravidade. Esse cenário mostra a necessidade da intervenção terapêutica precoce para maximizar a chance de sucesso.

Apesar de a erradicação de *P. aeruginosa* ser considerada uma terapia bem estabelecida na literatura, ainda não há evidências suficientes sobre qual a melhor estratégia a ser seguida.<sup>(13)</sup> Existem poucos estudos avaliando a efetividade da terapia de erradicação em fases. Um centro de FC na Dinamarca foi pioneiro em publicar os resultados da aplicação de um protocolo com três fases. Foi utilizado colistimetato nebulizado associado a ciprofloxacino oral, variando a dose e o tempo de tratamento entre as fases (período máximo de 3 meses), o que levou a uma taxa de sucesso de 78% e melhora da função pulmonar dos pacientes tratados.<sup>(6)</sup> Um estudo italiano<sup>(14)</sup> com 173 pacientes

avaliou o tratamento de erradicação em três fases utilizando colistimetato nebulizado e ciprofloxacino oral por 3 semanas na primeira fase. A dose do antibiótico inalatório era dobrada na segunda fase, e o tempo de uso era estendido de 3 semanas para 3 meses se a última fase fosse necessária. Tal estudo resultou em uma taxa de sucesso de 81%, com uma mediana de tempo para o reaparecimento da *P. aeruginosa* após a erradicação de 18 meses.<sup>(14)</sup> Recentemente, um centro de FC no Canadá publicou sua experiência com um tratamento de erradicação em fases.<sup>(4)</sup> O referido protocolo se baseava no resultado da cultura e na presença de sintomas, com até três fases de tobramicina nebulizada por 28 dias, associada ou não a um antibiótico intravenoso. O estudo mostrou uma taxa de sucesso acumulada de 88%.<sup>(4)</sup> Esses resultados, aliados aos nossos, mostram que a estratégia de erradicação em fases apresenta um alto índice de sucesso na erradicação de *P. aeruginosa*.

Usar colistimetato nebulizado associado a ciprofloxacino oral como terapia de erradicação de *P. aeruginosa* é uma prática consagrada,<sup>(10)</sup> mas protocolos mais recentes têm sinalizado o papel do antibiótico inalatório isoladamente na erradicação da *P. aeruginosa*, e observa-se uma tendência para encurtar o período dessa terapia.<sup>(7)</sup> Em 2011 nos EUA, foi publicado um grande estudo clínico randomizado em quatro diferentes braços,<sup>(11)</sup> envolvendo 304 pacientes com FC, com média de idade de 5,5 anos, e duração de 18 meses. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com intervenção por terapia cíclica, a cada 3 meses, independentemente dos resultados das culturas de seguimento, e outro com terapia baseada em resultados de cultura. Os pacientes de ambos os grupos receberam terapia de erradicação com tobramicina nebulizada por 28 dias associada a ciprofloxacino oral ou placebo por 14 dias. Observaram-se benefícios semelhantes entre os grupos, com a mesma redução da taxa de exacerbação e de isolamento de *P. aeruginosa*. Os autores sugeriram ao final que a associação do antibiótico oral ao esquema terapêutico não trouxe benefícios aos pacientes e que a terapia deve ser guiada pela cultura.<sup>(11)</sup> Outro estudo<sup>(5)</sup> comparando o tratamento de erradicação com tobramicina nebulizada por 28 dias e por 56 dias mostrou que a proporção de pacientes sem *P. aeruginosa* no primeiro mês após a erradicação (93% e 92% nos grupos de tratamento por 28 dias e 56 dias, respectivamente), assim como a mediana de recorrência de *P. aeruginosa* após essas intervenções (6-9 meses e 9-12 meses, respectivamente) foi similar entre os grupos. O uso mais prolongado de tobramicina nebulizada não mostrou superioridade nesse grupo de pacientes.<sup>(5)</sup> Esses achados subsidiam a opção de encurtar o tempo de uso de antibiótico inalatório nas erradicações para 28 dias e sugerem que a associação com ciprofloxacino seja feita de forma individualizada; por exemplo, quando se detecta exacerbação pulmonar concomitante ao isolamento inicial da *P. aeruginosa*.

Com relação à escolha do antibiótico inalatório a ser usado na terapia de erradicação, há uma tendência de uso de colistimetato em países europeus<sup>(6,7,13,15)</sup> e

de tobramicina nos países da América do Norte.<sup>(4,5,11)</sup> Um centro de FC na Bélgica, em um estudo clínico randomizado, controlado e multicêntrico, com mais de 200 pacientes, comparou o uso de tobramicina nebulizada + ciprofloxacino oral vs. colistimetato nebulizado + ciprofloxacino oral durante 28 dias, evidenciando um índice de sucesso similar das duas estratégias (63% e 65%, respectivamente).<sup>(3)</sup> Outro estudo, que incluiu 105 pacientes com FC comparando o uso de tobramicina nebulizada por 28 dias vs. colistimetato nebulizado associado a ciprofloxacino oral por 3 meses, demonstrou equivalência na taxa de erradicação (80% e 90%, respectivamente).<sup>(1)</sup> As diretrizes brasileiras de FC preconizam o uso de tobramicina inalatória por 28 dias como tratamento de primeira escolha, sendo o uso de colistimetato inalatório associado a ciprofloxacino oral por 2-3 semanas apontados como tratamento alternativo.<sup>(16)</sup> Diante disso, entende-se que ambos os antibióticos nebulizados podem ser usados com boa efetividade na erradicação, sendo a escolha baseada na disponibilidade do medicamento e na tolerância do paciente à medicação.

Entre as limitações do nosso estudo, podemos citar o desenho retrospectivo baseado em revisão de prontuários, o que não nos permite avaliar dados de adesão e de uso correto do tratamento. Entretanto, no presente estudo, esses fatores provavelmente tiveram pouca influência uma vez que uma alta taxa de erradicação foi observada. Além disso, a função pulmonar não pôde ser acessada, o que seria de grande interesse, devido à baixa idade dos pacientes. Por outro lado, o estudo incluiu pacientes com a primeira colonização por *P. aeruginosa* identificada na vida, conferindo uma amostra mais homogênea e trazendo uma importante informação de vida real.

O critério de sucesso de erradicação adotado no presente estudo foi a negatização da primeira cultura após o término do tratamento instituído. Sabe-se que a grande meta do tratamento de erradicação é conseguir uma resposta sustentada (ao menos por 6 meses sem isolamentos de *P. aeruginosa*), mas isso não foi avaliado em nosso estudo, o que pode ter superestimado a taxa de sucesso encontrada.

Em conclusão, o protocolo de erradicação de *P. aeruginosa* adotado em nosso centro de referência em FC, baseado em fases, foi efetivo nessa população de baixa idade e com sua primeira identificação de *P. aeruginosa*, com uma taxa de sucesso de 93%. Embora existam muitos estudos com protocolos com apenas uma fase de tratamento de erradicação, o presente estudo demonstrou, num cenário de vida real, que protocolos em fases podem ser necessários e apresentam resultados efetivos. Estudos com amostras maiores, de longo prazo, multicêntricos e com braços comparadores que avaliem a primeira colonização por *P. aeruginosa* na vida nessa população ainda são necessários tanto para determinar a melhor estratégia de erradicação quanto para indicar a melhor intervenção em casos de falha imediata da mesma.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Claudio Leone a extrema contribuição na avaliação dos resultados do estudo, à Dra. Luísa Nunes o fornecimento dos dados de genética

dos pacientes e a todos os funcionários do serviço de arquivo médico do Instituto da Criança do HC-FMUSP, cuja ajuda foi essencial para que esse trabalho pudesse ser realizado.

## REFERÊNCIAS

1. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012;67(10):853-859. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200832>
2. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-588. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.581>
3. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
4. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.007>
5. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-291. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
6. Frederiksen B, Koch C, Højby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(5):330-335. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O)
7. Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5>
8. Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, Deseyne S, De Baets F. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.008>
9. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2019 May 6]. WHO Anthro Survey Analyser and other tools [about 2 screens]. Available from: <https://www.who.int/childgrowth/software/en/>
10. SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958;96(1):6-15. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.0206006008002>
11. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-856. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>
12. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Rosenfeld M, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Emerson J, et al. Impact of Sustained Eradication of New *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Long-term Outcomes in Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):707-715. <https://doi.org/10.1093/cid/civ377>
13. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet*. 1985;1(8433):865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92222-6)
14. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26(3):458-461. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00009605>
15. Valerius NH, Koch C, Højby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991;338(8769):725-726. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91446-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91446-2)
16. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>