



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM
SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a fibrose cística no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 666/2021 e o Relatório de Recomendação nº 670 – Setembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Fibrose Cística.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da fibrose cística, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da fibrose cística.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria nº 8/SAES e SCTIE/MS, de 15 de agosto de 2017, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 170, de 04 de setembro de 2017, seção 1, página 50.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
FIBROSE CÍSTICA

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes¹. Estima-se que existam mais de 90.000 doentes de FC no mundo², e a incidência no Brasil é variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, sendo entre 1:1.000 nos estados da região sul até 1:10.000 em São Paulo³. Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram a incidência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2004 a 2008⁴. O rastreamento obrigatório da FC pelo teste de triagem neonatal, com dosagem do tripsinogênio imunorreativo, vem ampliando e consolidando esses dados.

Cerca de 6.000 pacientes estão atualmente cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), base de dados proveniente da atuação de profissionais da saúde de mais de 50 centros de referência (CR) distribuídos pelo País⁵. O registro tem acesso protegido e conta com dados demográficos, diagnósticos, genéticos, terapêuticos e de evolução da doença, com divulgação periódica. O REBRAFC mostra uma distribuição heterogênea de pacientes no País, com maior número de casos nas regiões sudeste e sul (68% dos casos). O número de novos diagnósticos tem oscilado entre 250 e 300 casos por ano. A maioria dos pacientes brasileiros é jovem, com mediana de idade de 12,7 anos, mas o número de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos vem crescendo, compreendendo mais de 25% do total de casos em 2018⁵.

A fisiopatologia da FC decorre de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene *CFTR*, codificador da proteína CFTR, um canal de cloreto e bicarbonato presente na superfície apical das células epiteliais do organismo e que bombeia substratos de forma ativa através das membranas. Defeitos na sua síntese ou função resultam em manifestações clínicas variáveis, incluindo insuficiência pancreática exócrina e má absorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida dos pacientes^{1,6-8}. Existem mais de 2.000 mutações identificadas no gene *CFTR*, registradas na base de dados *Cystic Fibrosis Mutation Database*^{9,10}. Essas mutações são classificadas conforme o tipo de defeito que causam na proteína CFTR (maior ou menor expressão ou alteração de sua função nas células epiteliais). As apresentações clínicas serão dependentes desses defeitos quantitativos ou qualitativos, que exigirão soluções terapêuticas específicas^{1,11}. As mutações do gene *CFTR* são categorizadas em seis classes distintas:

- Classe I (produção): ausência da proteína ou proteína truncada, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína CFTR;

- Classe II (processamento): síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Nesta classe, a mutação mais frequente é a *Phe508del*;

- Classe III (regulação): a regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de CFTR;

- Classe IV (condução): a condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR, com função residual da proteína na membrana; pode levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica;

- Classe V (síntese reduzida): síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Podem levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica; e

- Classe VI (degradação acelerada): proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz do que a observada com a proteína selvagem.

Um grande aumento do conhecimento sobre o perfil genético dos pacientes ocorreu no Brasil nos últimos anos. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes cadastrados na base de dados do REBRAFC contaram com estudo de genotipagem⁵.

No século XX, o conhecimento acerca da doença e para o atendimento de pacientes com FC era limitado e, assim, poucos deles atingiam a idade adulta. Com os avanços nos conhecimentos sobre a doença, o diagnóstico precoce e as melhorias no cuidado, atualmente a população pediátrica corresponde a menos da metade dos pacientes com FC em alguns países, sendo a idade mediana de morte de 50 anos. Assim, muitos pacientes com essa doença chegam à idade adulta, têm a oportunidade de obter grau de instrução mais alto, trabalhar e constituir família, gozando de boa qualidade de vida¹²⁻¹⁴.

Apesar desses avanços, a FC está associada a morbidade significativa e elevada mortalidade¹²⁻¹⁴, e o acesso a serviços de saúde para o seu diagnóstico e tratamento é heterogêneo¹⁴.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da fibrose cística. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares
- E84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

3. DIAGNÓSTICO

3.1. TRIAGEM NEONATAL

O diagnóstico da FC pode ser feito a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) ou quando há suspeita clínica, conforme o fluxograma da **Figura 1**¹⁴⁻¹⁶. Esse algoritmo baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida¹⁴. Os valores de corte da dosagem dos níveis de TIR são definidos pelos laboratórios responsáveis. Frente a duas dosagens elevadas (positivas), está indicado o teste do suor, para confirmação ou exclusão diagnóstica de FC. É importante ressaltar que a triagem neonatal para FC identifica os recém-nascidos com risco da doença, mas não confirma o diagnóstico. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo empregado no Brasil (duas dosagens de TIR) é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC^{14,16}.

3.2. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Teste do Suor

O teste do suor (dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor) é o método de escolha no Brasil para o diagnóstico dos casos positivos na triagem neonatal. Trata-se de um exame relativamente simples, mas que, no entanto, demanda treinamento e equipamento adequados para sua correta realização e interpretação^{14,17}.

O teste do suor envolve quatro etapas:

- I- Estimulação da sudorese pela iontoforese por pilocarpina;
- II- coleta do suor em gaze, papel-filtro ou espirais de plástico (*macroduct*);
- III- avaliação da quantidade coletada (miligramas ou microlitros); e
- IV- análise quantitativa da concentração de cloro no suor.

São elegíveis para este teste os indivíduos com idade superior a duas semanas e peso superior a 3 kg¹⁷. O teste do suor deve ser adiado em situações de doença aguda grave, desidratação, edema ou alterações cutâneas extensas em que não haja área disponível de pele sã para a coleta. Resultados falso-positivos do teste do suor são incomuns, associados a questões técnicas do exame e, raramente, a hipotireoidismo, pseudo-hipoaldosteronismo ou uso de topiramato¹⁸. Resultados falso-negativos também são descritos por questões técnicas ou em pacientes com desnutrição grave.

O teste do suor é considerado **positivo** quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L e **negativo**, quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados **inconclusivos** e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado, para testes adicionais (genéticos, por exemplo). Preconiza-se o controle de qualidade interno e externo dos laboratórios responsáveis por esse teste, com o mínimo de 100 testes/ano (mínimo de dez testes/ano/técnico) e com, no máximo, 5% das amostras totais com coleta insuficiente¹⁷. As recomendações para garantir a qualidade do teste encontram-se no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Recomendações para assegurar a qualidade do teste do suor¹⁷

Etapa	Descrição
Estímulo da sudorese	<ul style="list-style-type: none">• Por meio da iontoforese, utilizando-se nitrato de pilocarpina na concentração de 2-5 g/L da solução ou discos de pilocarpina em gel.• Corrente máxima: quatro mA.• Tempo de estímulo: cinco minutos.
Coleta do suor	<ul style="list-style-type: none">• Em papel filtro ou gaze esterilizada sem cloretos ou em microtúbulos (espirais de plástico/<i>macroduct</i>).• Tempo máximo de coleta: 30 minutos.• Quantidade mínima da amostra: 75 mg ou 15 microlitros.• Armazenamento da amostra: pode ser feito em tubos plásticos para microcentrifuga ou testes de biologia molecular por até 72 horas.• Não se devem misturar amostras distintas (oriundas de cada um dos braços, por exemplo).
Análise do suor	<ul style="list-style-type: none">• Dosagem quantitativa de cloreto*<ul style="list-style-type: none">○ Cloridrômetro (técnica de eleição).○ Titulometria (método de <i>Schales&Schales</i>) – abandonada em diversos países porque emprega mercúrio com risco ao profissional, além de estar associada a erros frequentes.

Etapa	Descrição
Laudos	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do paciente e do médico requisitante. • Dia e horário da coleta e do resultado. • Peso ou volume do suor coletado. • Método de análise do suor. • Valor de cloreto (mmol/L). • Valores de referência da normalidade.

* Eletrodos de íons seletivos, espectrometria de massa ou cromatografia líquida de alto desempenho são técnicas alternativas descritas para dosagem de cloro no suor, mas sua utilização não é disseminada.

A análise qualitativa ou medida da condutividade do suor, apesar de demonstrar alta concordância com a dosagem quantitativa do cloro, ainda é considerada um teste de triagem para a FC. Tem como vantagens a fácil execução e o resultado imediato. Preconiza-se a realização do teste quantitativo quando os resultados de condutividade forem ≥ 50 mmol/L¹⁹.

Como a apresentação clínica da FC pode ser bastante variável, um alto grau de suspeição é fundamental para evitar um diagnóstico tardio, com graves consequências para a saúde do paciente. No Brasil, mesmo entre profissionais da saúde, o conhecimento sobre essa doença ainda é relativamente escasso. Isso resulta na diferença da mediana de idade ao diagnóstico observada entre pacientes diagnosticados por meio da triagem neonatal (quatro meses) e pacientes diagnosticados clinicamente (quatro anos)⁵. Preconiza-se o teste do suor para indivíduos com sinais e sintomas sugestivos da doença e para familiares de primeiro grau de portadores de FC^{14,16}.

Teste Genético

O teste genético para a identificação das variantes no gene *CFTR* é preconizado para todos os pacientes com diagnóstico de FC (teste do suor positivo ou indeterminado)^{14,16} (**Figura 1**). O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico-laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor, além de prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática. Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes com pelo menos 6 anos de idade que podem se beneficiar dessas tecnologias^{14,16}. Desta forma, ele é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de formas atípicas da FC e para estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação, em casais de risco¹⁶.

Métodos de biologia molecular estão cada vez mais acessíveis e, no caso da FC, possibilitam a pesquisa de variantes patogênicas no gene *CFTR*. Apesar de já descritas mais de 2.000 variantes do gene, um número bem menor de variantes representa a maior proporção dos pacientes. Entretanto, um teste genético positivo para a variante mais frequente (*F508del*) é capaz de definir o diagnóstico em apenas 25% dos pacientes brasileiros⁵.

O uso de painéis de mutação poderia identificar maior proporção de pacientes. No entanto, inexistem painéis comerciais adaptados à realidade brasileira, que apresenta grandes diferenças regionais na frequência das variantes²⁰. Pela maior resolubilidade do teste de sequenciamento do gene *CFTR* em relação aos painéis, o primeiro continua sendo mais custo-efetivo na rotina^{14,20}.

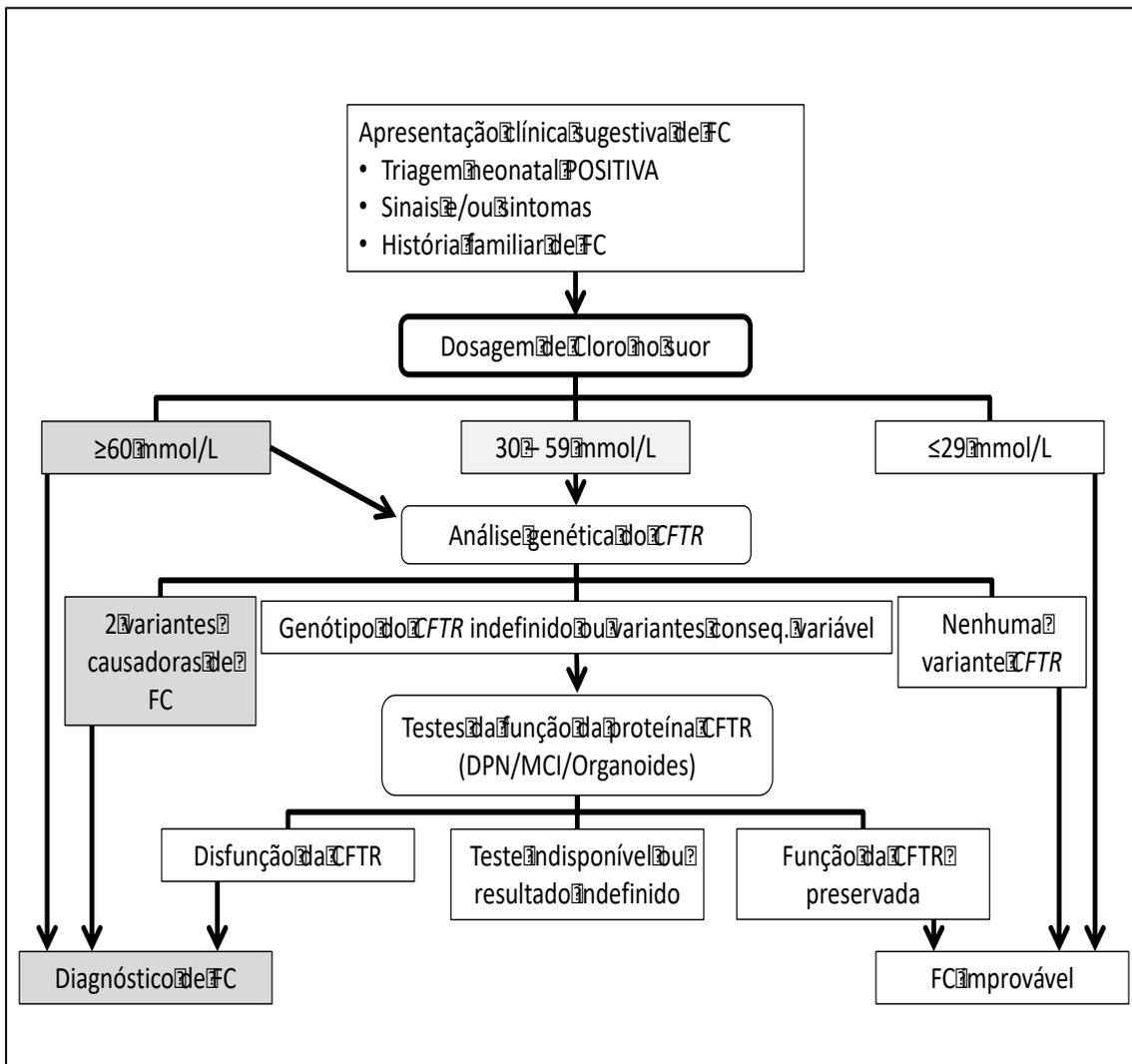


Figura 1- Fluxograma para o diagnóstico de fibrose cística^{14,15}

3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da FC são bastante variáveis (**Figura 2**) e são decorrentes de basicamente três processos patogênicos básicos:

- Aumento da viscosidade das secreções das glândulas mucosas com obstrução de ductos e canalículos, lesões inflamatórias e fibróticas progressivas, perdas funcionais nos órgãos de secreção exócrina;
- grande susceptibilidade a infecções respiratórias agudas e crônicas por determinados patógenos, particularmente *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*; e
- concentrações anormais de eletrólitos nas secreções das glândulas sudoríparas, com elevação de cloro e sódio no suor.

As manifestações clínicas gastrointestinais costumam ocorrer precocemente. O íleo meconial representa a primeira manifestação clínica em 15% a 20% dos casos^{16,21}. Pode ocorrer intraútero, com

polidrômnia, peritonite meconial e distensão ileal vistos à ultrassonografia pré-natal ou, nas primeiras 48 horas de vida, com ausência de eliminação de fezes, distensão abdominal e vômitos (abdômen agudo obstrutivo). Pode estar associado a atresia intestinal ou a quadro de perfuração de alças, com grave risco à vida²¹. A ocorrência de íleo meconial no período neonatal deve, invariavelmente, indicar investigação de FC pelo teste do suor e encaminhamento a um CR especializado em FC, já que muitos pacientes com essa manifestação apresentam teste do pezinho negativo, com valores normais do tripsinogênio¹⁶.

A perda de sal pelo suor e pela superfície corporal traz risco de desidratação e distúrbios eletrolíticos nos lactentes com FC, mesmo sem perdas aparentes. Hiponatremia e desidratação podem ser apresentações iniciais da doença, com apatia ou irritabilidade, taquipneia, prostração e potencial risco de vida^{14,16}.

Cerca de 85% dos pacientes apresentam insuficiência pancreática, com lesões pancreáticas desde a vida intrauterina, canalículos obstruídos por tampões de precipitados proteicos, destruição do parênquima e elevação do tripsinogênio no sangue, critério diagnóstico para FC na triagem neonatal²². A insuficiência pancreática exócrina caracteriza-se pela deficiente alcalinização do suco duodenal (deficiência de secreção de bicarbonato), aliada ao déficit de secreção de enzimas digestivas pancreáticas, resultando em fenômenos de má digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. Conseqüentemente, ocorre má absorção de nutrientes, associada a alterações na motilidade intestinal, alteração na circulação entero-hepática de sais biliares, disbiose (alterações da microbiota intestinal) e presença excessiva de muco nos enterócitos²³. A manifestação clínica é de diarreia crônica, com fezes volumosas, gordurosas, pálidas e de odor característico, que pode levar à desnutrição energético-proteica, se não tratada adequadamente²².

A desnutrição e o déficit de crescimento na FC são frequentes e ocorrem tanto pela dificuldade em alcançar as necessidades energéticas aumentadas, quanto pela perda de energia devido à inflamação e à infecção pulmonar crônicas²². A desnutrição pode ser agravada por anorexia, pelo refluxo gastroesofágico ou tosse, por piora da infecção respiratória crônica e por estresse psicossocial. A destruição progressiva do parênquima pancreático pode levar a alterações da sua função endócrina, sendo que cerca de 20% dos adolescentes e 40% dos adultos desenvolvem diabetes melito. Pode haver prejuízo da mineralização óssea, vista na densitometria óssea, mesmo durante a infância, com necessidade de tratamento nos casos graves. Todas essas manifestações pioram a qualidade de vida aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes²⁴.

Pode haver, ainda, doença do refluxo gastroesofágico, constipação intestinal e obstrução intestinal distal. Pancreatite aguda recorrente é mais frequente em pacientes com insuficiência pancreática (10%); prolapso retal pode ocorrer em 20% dos pacientes, principalmente entre aqueles de 1 e 2 anos de idade^{22,23}; manifestações hepáticas e biliares têm frequência variável, podendo haver “barro biliar” assintomático e litíase biliar^{23,25}. No adolescente e no adulto jovem, pode-se observar colonopatia fibrosante e risco aumentado de câncer colorretal com o tempo²³.

A doença hepática associada à FC (DHFC) é uma forma incomum de doença hepática, com lesão predominante de colangiócitos, arquitetura hepática preservada e acometimento portal heterogêneo²⁶. Há grande variabilidade clínica e lenta progressão para colangiopatia obstrutiva crônica, cirrose biliar focal e cirrose multilobular²⁶⁻²⁸. A maioria dos pacientes é assintomática ou oligossintomática, tanto clínica quanto laboratorialmente²⁶⁻²⁹, mas impactos negativos ocorrem sobre a nutrição, a função respiratória e a sobrevida geral²⁹⁻³¹. Na doença hepática avançada, pode haver hipertensão portal, com hepatoesplenomegalia, ruptura

de varizes gastroesofágicas, ascite, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar^{27,28,32}. O diagnóstico precoce é essencial, com adoção de condutas que evitem a progressão para cirrose.

A doença pulmonar representa a principal causa de morbidade e mortalidade para os indivíduos com FC. Alterações estruturais das vias aéreas podem ser observadas já ao nascimento³³. O mecanismo de lesão envolve a viscosidade excessiva das secreções respiratórias, que vão obstruindo os bronquíolos e produzindo o preenchimento de vias aéreas com impactação, que evoluem invariavelmente para aprisionamento aéreo regional e formação de bronquiectasias³⁴. Esta evolução é acompanhada de inflamação e processos infecciosos significativos, tipicamente causados pelos microrganismos já citados. Os neutrófilos têm papel relevante na FC pulmonar e representam o subsídio teórico à resposta clínica observada ao tratamento com alfadornase e azitromicina³⁵⁻³⁷.

A cronicidade das infecções por *P. aeruginosa*, um dos patógenos envolvidos nas infecções respiratórias em caso de FC, causa preocupação por estar associada ao agravamento acelerado da função pulmonar, mais inflamação com maiores níveis de elastase neutrofílica no lavado broncoalveolar, maior risco de bronquiectasias e pior prognóstico^{34,38,39}. Preconiza-se conduta agressiva no isolamento inicial dessa bactéria e sua erradicação, pelos riscos relevantes que constitui⁴⁰.

Infecções do trato respiratório por outros microrganismos, como o *Staphylococcus aureus* e sua versão resistente à metilina (MRSA, sigla em Inglês), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Achromobacter xylosoxidans*, são frequentes e têm seu tratamento individualizado, dependente da condição clínica dos pacientes¹⁴. Apesar do conhecimento do defeito genético básico e como este interfere nas características das secreções pulmonares da FC, não se sabe o motivo da susceptibilidade dos pacientes às infecções pulmonares crônicas por patógenos específicos. Sabe-se que esses pacientes não apresentam qualquer tipo de defeito imunológico sistêmico detectável e, excetuando-se as infecções respiratórias, não apresentam maior susceptibilidade a infecções em outros locais quando comparados aos indivíduos da mesma idade sem FC.

Os pacientes com FC colonizados por *Staphylococcus aureus* podem ter infecção aguda ou crônica, apresentando condições clínicas estáveis ou exacerbação respiratória aguda. A conduta terapêutica da infecção por *S. aureus* tornou-se mais complexa com o surgimento do MRSA, que emergiu como um patógeno potencialmente prejudicial na FC, e existem relatos que a infecção pulmonar crônica pelo MRSA confere a estes pacientes um pior desfecho clínico, podendo resultar em aumento da taxa de declínio da função pulmonar⁴¹⁻⁴⁴. A terapia com antimicrobianos específicos é necessária, a fim de melhorar a função pulmonar dos pacientes com FC⁴⁵.

A doença pulmonar da FC tem caráter progressivo e cursa com bronquiectasias e exacerbações respiratórias recorrentes. Em conjunto com a desnutrição, os pacientes desenvolvem alterações da conformação torácica, baqueteamento digital e progressiva dificuldade respiratória, com hipoxemia. Em fases avançadas, além da dependência de oxigênio suplementar, os pacientes podem passar a manifestar hipercapnia, com necessidade de ventilação não invasiva durante alguns períodos, como durante o sono¹⁴.

Manifestações nasossinusais da FC são comuns, principalmente a obstrução nasal por polipose nasal e rinosinusite crônica. A extensão da doença nasossinusal pode não se correlacionar com os sintomas. Alguns autores consideram os seios paranasais como um dos principais sítios de adaptação da *P. aeruginosa* ao trato respiratório do hospedeiro³⁸, razão pela qual alguns centros recomendam intervenções cirúrgicas de seios paranasais precocemente em pacientes com FC⁴⁶.

Infertilidade ou subfertilidade em ambos os sexos costumam acompanhar a FC. Enquanto a infertilidade feminina parece estar relacionada ao espessamento do muco cervical, nos homens relacionada à ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes¹⁴.

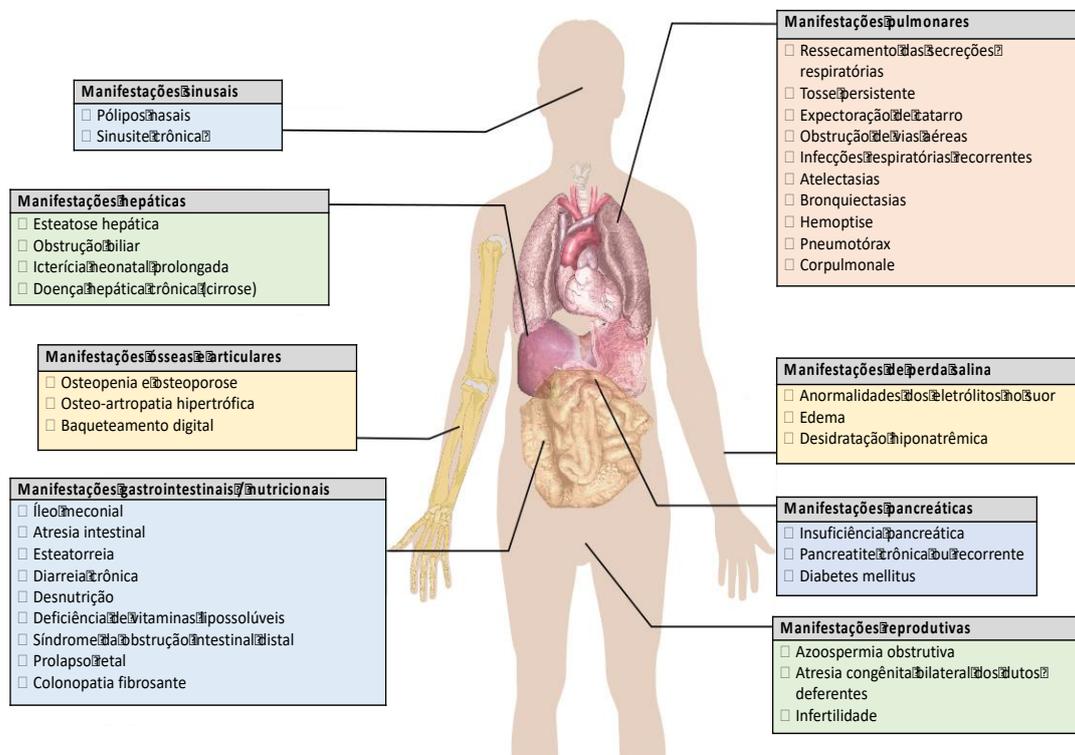


Figura 2 - Manifestações clínicas da fibrose cística⁴⁷.

4. CASOS ESPECIAIS

4.1 Casos inconclusivos de FC (CRMS/CFSPID)

Casos de síndrome metabólica relacionada à disfunção de CFTR (CRMS - *CFTR related metabolic syndrome*) ou diagnóstico inconclusivo de FC após triagem (CFSPID - *Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnostic*) são definidos pelo resultado de triagem neonatal positiva, mas sem diagnóstico de certeza ou sem descartar a possibilidade de FC^{48,49}. Trata-se de situação mais frequente em países que incorporaram os testes genéticos no algoritmo de triagem neonatal⁴⁸.

A definição desse diagnóstico é estabelecida em lactentes com um teste de triagem neonatal positiva e um teste do suor normal (menor que 30 mmol/L) com duas variantes identificadas no teste genético, uma ou nenhuma delas classificada como causadora de FC **OU** um teste do suor de valor intermediário (entre 30 e 59 mmol/L) e um teste genético com apenas uma variante causadora de FC ou nenhuma variante identificada (**Quadro 2**)^{48,49}.

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de *CRMS/CFSPID*^{48,49}.

Triagem neonatal	Teste do suor	Genotipagem
POSITIVA	Menor que 30 mmol/L	Duas variantes do gene <i>CFTR</i> identificadas, sendo apenas uma ou nenhuma classificada como causadora de FC.
POSITIVA	30 a 59 mmol/L	Identificação de uma variante classificada como causadora de FC.

A relevância da identificação desses casos é relacionada ao risco de que parte deles desenvolva manifestações da FC com o passar do tempo. Preconiza-se que o teste do suor seja repetido em locais com experiência bem demonstrada e que o indivíduo seja avaliado e acompanhado em CR especializado em FC. Esse seguimento pode ser distinto do que se recomenda para indivíduos com diagnóstico estabelecido de FC, com menor frequência de consultas e de exames subsidiários^{48,49}. Pacientes classificados como *CRMS/CFSPID* podem ser elegíveis a testes adicionais de genotipagem, para investigar deleções ou duplicações gênicas ou análises de função da proteína *CFTR*⁴⁸, restritos às instituições de pesquisa. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como *CRMS/CFSPID*.

4.2 Crianças com menos de 6 anos de idade

4.2.1 Uso da alfadornase

Nos casos de pacientes com menos de seis anos de idade, o uso de alfadornase pode ser considerado quando houver sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)⁵⁰.

4.2.2 Uso de tobramicina para erradicação em caso de isolamento inicial e intermitente de *Pseudomonas aeruginosa*

A prevalência da infecção por *P. aeruginosa* aumenta com a idade, com culturas bacterianas do trato respiratório positivas em cerca de 30% dos lactentes, 30%–40% das crianças com 2–10 anos de idade e 60%–80% dos adolescentes e adultos com FC. Frequentemente, os pacientes jovens com infecção precoce por *P. aeruginosa* apresentam sintomas mínimos com função pulmonar normal. Isso destaca a necessidade de melhores medidas de desfecho clínico para crianças pequenas, como tomografia de tórax para avaliar bronquiectasia precoce ou testes de função pulmonar em lactentes e pré-escolares para detectar aprisionamento de ar e redução de fluxos nas pequenas vias aéreas⁵¹. Porém, como evidenciado em ensaios clínicos controlados por placebo sobre infecção crônica por *P. aeruginosa* que demonstram eficácia clínica com a administração de terapia antipseudomonas, é possível que essa terapia, administrada durante a infecção precoce e intermitentemente, também tenha um impacto positivo em desfechos como exacerbações e função pulmonar. Ainda é possível que a próprio *P. aeruginosa* seja menos patogênica durante a infecção inicial e intermitente e só tenha impacto prejudicial significativo quando a infecção crônica é estabelecida e ao aumentar a densidade bacteriana nas vias aéreas.

As crianças com erradicação sustentada após terapia antipseudomonas para *P. aeruginosa* recém-adquirida têm resultados microbiológicos de longo prazo significativamente melhores do que aquelas que não conseguiram permanecer livres da *P. aeruginosa*, incluindo tempos mais longos de erradicação em pacientes com *P. aeruginosa* crônica e com FC mucoide.

É bem estabelecido que a infecção crônica por *P. aeruginosa* acelera o declínio da função pulmonar e que o tratamento da infecção precoce é preconizado, sendo antibióticos inalados como a tobramicina comumente prescritos para a erradicação. O tratamento com TIS (tobramicina solução inalatória) por 28 ou 56 dias em caso de doentes de FC é eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção precoce por *P. aeruginosa*⁵¹⁻⁵⁴. É recomendado atualmente o uso de terapia baseada na cultura bacteriana como uma conduta eficaz para o tratamento da infecção precoce por *P. aeruginosa*. O tratamento de erradicação da *P. aeruginosa* costuma incluir antibióticos inalatórios, associados ou não à antibioticoterapia por via oral ou por via intravenosa⁴⁵.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse PCDT pacientes com diagnóstico confirmado de FC de acordo com critérios clínicos e laboratoriais, conforme o item 3 Diagnóstico e o item 4 Casos Especiais.

Para a terapia medicamentosa, serão considerados os critérios de inclusão citados a seguir.

5.1 Alfadornase

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com mais de seis anos de idade.

5.2 Tobramicina

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC acima de 6 anos de idade e nas seguintes situações:

- Isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória. A primeira identificação desse germe em culturas de secreção respiratória deve ser seguida de tentativa de erradicação (tratamento por 28 dias com tobramicina inalatória, 300 mg duas vezes ao dia) para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências clínicas agudas e em longo prazo, que podem influir negativamente no prognóstico da doença¹³; ou

- Infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa*. Em caso de falha da erradicação da *Pseudomonas aeruginosa*, a infecção é considerada crônica, e o tratamento em longo prazo com tobramicina inalatória deve ser iniciado^{13,37}.

5.3 Pancreatina

Serão incluídos pacientes com i) diagnóstico clínico e laboratorial de FC com insuficiência pancreática ou ii) durante o período de investigação diagnóstica nos primeiros meses de vida. Nestes casos excepcionais, preconiza-se a confirmação diagnóstica por meio do teste do cloro no suor ou pesquisa genética o quanto antes.

5.4 Ivacaftor

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com idade igual ou maior de seis anos e, pelo menos, 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III) no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

5.5 Transplante

Serão elegíveis para o transplante os pacientes com doador identificado; em condições clínicas para o transplante; e em idade compatível com o transplante pulmonar, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

- Pacientes com bronquiectasias sem diagnóstico confirmado de FC;
- pacientes com insuficiência pancreática exócrina de outras etiologias; ou
- intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado

neste Protocolo.

7. TRATAMENTO

O tratamento da FC é complexo. Preconiza-se acompanhamento em CR por equipe multidisciplinar logo após o diagnóstico ou durante o processo de investigação após a triagem neonatal, já que, frequentemente, os testes do suor são realizados em laboratórios ligados a esses centros. A FC, por peculiaridades de acometimento multissistêmico e crônico, necessita tratamento abrangente e eficaz, que resulte em aumento da expectativa de vida dos pacientes. Adultos com FC têm aumentado a demanda dos CR, os quais necessitam adequação quantitativa e qualitativa, pela complexidade inerente à doença^{5,14,55-57}.

Serviços pediátricos e de adultos de FC são bastante diferentes. Adultos têm o comando e as decisões dos seus cuidados. Centros pediátricos necessitam atender a demandas próprias da infância, tanto na estrutura como na disponibilidade dos profissionais da saúde. Centros de adultos necessitam recursos para atender casos de maior complexidade (comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além de gravidez). A passagem do adolescente para um centro de adultos é desafiante, e há evidências de que programas de transição otimizam o processo dessa transferência¹⁴.

7.1. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético corresponde a um processo de comunicação que lida com condições associadas à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Tem como objetivo a assistência e a educação, auxiliando o indivíduo e sua família a compreenderem o diagnóstico e como a hereditariedade contribui para a ocorrência da doença, bem como as suas opções reprodutivas. Essa abordagem deve ser ofertada, idealmente, aos indivíduos com diagnóstico de fibrose cística e seus parentes, por equipe multidisciplinar habilitada que inclua geneticista clínico^{58,59}.

7.2. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Fisioterapia

A fisioterapia tem papel significativo no tratamento da FC, com atuação preponderante e de caráter abrangente e contínuo, desde o nascimento até a fase adulta dos indivíduos acometidos⁶⁰⁻⁶². Mesmo com o diagnóstico precoce, a progressão da doença é inevitável. Isso porque a deterioração do sistema respiratório

é a causa de maior morbidade da doença, e está presente nos primeiros meses de vida, com remodelamento brônquico e obstrução bronquiolar, os quais evoluem para bronquiectasias, destruição do parênquima pulmonar e consequente diminuição da função pulmonar e da capacidade funcional^{45,63}. Nos últimos anos, o diagnóstico e as condutas para o gerenciamento da FC tiveram evolução significativa no mundo e no Brasil⁶³.

A fisioterapia respiratória (FR) diária é preconizada para todos os pacientes com FC, mesmo para os assintomáticos. A FR tem benefícios clínicos comprovados quando comparada à ausência dessa intervenção, sem evidência de superioridade entre as diferentes técnicas. Na criança com até 3 anos de idade, é imprescindível o treinamento dos pais para as técnicas manuais de desobstrução brônquica. Com o crescimento da criança e as avaliações periódicas pela equipe multiprofissional, podem ser utilizados dispositivos para aquisição de independência e maior adesão do paciente, como máscaras de pressão expiratória positiva¹⁴. A atenção fisioterapêutica cientificamente embasada, segura e resolutive, é fundamental para melhora da qualidade da assistência destinada aos indivíduos com FC.

A atividade física regular tem demonstrado benefícios para pacientes com FC e deve ser preconizada para todos os pacientes nas diferentes faixas etárias, com frequência de três a cinco vezes na semana¹⁴. Pacientes com FC apresentam, frequentemente, limitação progressiva ao exercício físico e redução das atividades de vida diária. As causas principais da intolerância ao exercício estão associadas à redução da capacidade e da reserva ventilatória, perda da massa muscular esquelética periférica e diminuição da função cardiovascular⁶⁴. A atividade física regular é importante para a manutenção da capacidade funcional e da função pulmonar. Indivíduos com FC mais ativos fisicamente possuem um consumo de oxigênio (VO_2) dentro do previsto durante o teste de esforço cardiopulmonar e apresentam melhor condicionamento físico, função pulmonar normal e melhor qualidade de vida⁶⁵. Revisão recente mostra que pacientes com FC e VO_2 menor que 82% do previsto têm risco cinco vezes maior de mortalidade, assim como melhores valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e de índice de massa corporal (IMC) estão associados à maior sobrevida nessa população⁶⁶. A recomendação de atividade física deve contemplar tanto o treinamento de força muscular quanto o treinamento aeróbico para esses pacientes⁶⁴. Estudos mostram melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida e pequena redução no declínio da função pulmonar⁶⁷⁻⁶⁹.

Embora dados sobre programas de reabilitação pulmonar (PRP) na FC sejam limitados, a adesão ao PRP também pode ser benéfica na preparação para o transplante de pulmão e exigida por alguns centros no país⁶⁸. A indicação de reabilitação pulmonar deve, portanto, ser considerada em pacientes com doença pulmonar avançada⁷⁰. Nesses casos, os profissionais de educação física podem auxiliar.

Nutrição

Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas, considerando que há necessidades nutricionais peculiares na doença que incluem dieta hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com reposição das vitaminas lipossolúveis e de sais minerais, que devem ser adequadas de acordo com as necessidades específicas de cada paciente⁷¹. Lactentes até os dois anos de idade devem receber reposição de cloreto de sódio (NaCl) na dose de 2,5 mEq/kg/dia (1 g de sal = 17 mEq de NaCl) para evitar desidratação hiponatrêmica.

O paciente com FC deve ter seu estado nutricional avaliado desde o diagnóstico, tendo como premissa a conduta nutricional ideal para se atingir a ingestão nutricional total, incluindo consumo de energia (calorias), necessidades nutricionais estimadas e reposição enzimática pancreática quando necessário. O acometimento pancreático da FC pode levar a má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas A, D, K e E, bem como deficiências de outros minerais^{72,73}. Além disso, o estado nutricional debilitado e o pouco crescimento somático levam o paciente a outros acometimentos como a diminuição da função pulmonar e a resposta à doença pulmonar. Por sua vez, as infecções bacterianas, recorrentes nesta população, afetam o apetite, prejudicando o crescimento linear, e aumentam o gasto energético⁷⁴. Por isso, os pacientes com FC necessitam de uma taxa calórica maior em relação aos indivíduos sem a enfermidade, ficando em torno de 110% a 200% do valor calórico recomendado para a população saudável, considerando idade e sexo⁷⁵.

As necessidades nutricionais aumentam dependendo do grau de má absorção, função pulmonar, inflamação crônica e exacerbações pulmonares agudas. Preconiza-se que a criança com FC consuma cerca de 35%-40% da energia na forma de lipídios, 20% da proteína e 40%-45% dos carboidratos, assim como aumente a ingestão de ácidos graxos essenciais (ex. Linoleico), para melhor crescimento e sobrevivência^{76,77}. A necessidade proteica também é maior no paciente com FC, para manutenção e aumento de massa magra e contribuição na força de músculos respiratórios. Um aumento de 1,5 a 2 vezes a recomendação diária de proteína para a idade é sugerido nestes pacientes^{76,78}. Esse volume de nutrientes muitas vezes é difícil de ser atingido somente pela alimentação, devido à frequente inapetência e à limitação da capacidade gástrica dos pacientes, sobretudo as crianças⁷⁹.

É sabido que a desnutrição piora a doença, podendo contribuir para a piora do quadro pulmonar, aumento da susceptibilidade a infecções, internações prolongadas, aumento da morbidade e mortalidade.

Pessoas com estado nutricional normal devem receber aconselhamento nutricional preventivo. O estado nutricional normal é classificado como:

- Idade até 24 meses: peso e altura maior ou igual ao percentil 50 (P50);
- idade de 2 a 18 anos: IMC maior ou igual ao P50;
- adultos: IMC 18,5 kg/m² a 22 kg/m² (mulheres) e 18,5 kg/m² a 23 kg/m² (homens) ou ausência de perda de peso.

A nutrição por sonda nasoenteral é preconizada para pessoas com subnutrição, classificada como:

- Idade até 24 meses: peso e altura abaixo do percentil 10 (P10);
- idade de 2 a 18 anos: IMC se mantendo abaixo do P10 ou perda de peso de 2 pontos percentis desde a última consulta e parada do ganho de altura; e
- adultos: IMC se mantendo abaixo de 18,5 kg/m² ou persistência da perda de peso (acima de 5%) e baixa estatura⁷⁶.

Para lactentes, um esforço maior deve ser realizado em manter uma oferta hipercalórica, visto que vários estudos têm demonstrado que a boa evolução nutricional nos 2 primeiros anos promove melhor saúde pulmonar em longo prazo. Deste modo, o aleitamento materno deve ser incentivado de maneira exclusiva até 6 meses de idade e oferta hipercalórica deve ser garantida desde a alimentação complementar. Devem ser feitas modificações da dieta ou suplementos nos lactentes com peso e estatura entre os percentis 10 e

50 e nos pacientes de 2 a 18 anos com IMC entre os percentis 10 e 50, perda de peso ou falta de ganho de peso recentes (ponto de corte para intervenção abaixo do percentil 50)⁷⁶.

7.3. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento da FC historicamente tem sido mais reativo, abordando as consequências da disfunção da proteína CFTR nos diferentes órgãos. O tratamento pode envolver as manifestações do trato gastrointestinal ou do acometimento pulmonar.

Insuficiência pancreática:

Enzimas pancreáticas são indicadas com o objetivo de aumentar a absorção de gordura e demais nutrientes, reduzir a frequência de evacuações, melhorar a consistência das fezes e favorecer ganho ponderal desses pacientes⁸⁰⁻⁸⁹. As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno e, para não sofrerem inativação pelo ácido do estômago após uso por via oral, a maioria é apresentada na forma de grânulos ou microesferas revestidas externamente para assegurar sua proteção, permitindo a dissolução somente em pH acima de 5,5, em nível duodenal^{90,91}. Os componentes básicos dos suplementos pancreáticos incluem as enzimas digestivas lipase, amilase e protease, sendo que a pancreatina é o único suplemento disponível no Brasil^{87-89,92-94}. Para pacientes que persistem com esteatorreia, apesar do uso de doses elevadas de enzima, está indicado investigar outras causas, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar.

Doença hepática relacionada à FC (DHFC):

Preconiza-se vigilância e intervenção nutricional para pacientes com DHFC. Não se preconiza o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) para esses pacientes, frente às evidências clínicas e experimentais atuais do mecanismo fisiopatológico da doença⁹⁵⁻⁹⁸: não há colestase à microscopia eletrônica e a fibrose ductal não está acompanhada de atividade inflamatória significativa⁹⁶⁻¹⁰⁰. Os estudos concluíram pela ausência de efeitos significativos do uso de AUDC na DHFC, com exceção de discreta redução nas atividades das enzimas hepáticas¹⁰⁰, além de mostrarem que ele não evitou o desenvolvimento de doença hepática grave, observada em 5% dos pacientes¹⁰¹, o que é compatível com a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) de 2013, pela não incorporação desse medicamento para o tratamento da DHFC no SUS¹⁰².

Fluidificação e eliminação de secreções respiratórias:

O tratamento diário da doença pulmonar da FC deve incluir sempre nebulizações, quer seja de solução salina isotônica, hipertônica ou de medicamentos, com nebulizadores a jato que produzam partículas de até 3 micras. Nesse sentido, é essencial que todo paciente tenha um sistema de nebulização em domicílio, pois o tratamento costuma envolver mais de uma nebulização por dia. Os cuidados de higienização recomendam limpeza após cada uso, com desinfecção diária por fervura, uso de álcool 70% a 90%, álcool isopropílico ou peróxido de hidrogênio a 3%¹⁴. As nebulizações com cloreto de sódio devem ser realizadas de duas a três vezes por dia.

A solução salina hipertônica, mucocinética, atua como hidratante das vias aéreas e provoca tosse, auxiliando na eliminação das secreções pulmonares. É administrada na concentração de 7%, reduzindo

exacerbações respiratórias, melhorando a função pulmonar e a qualidade de vida^{103,104}. A utilização é geralmente segura e bem tolerada, mas deve ser precedida pela inalação de broncodilatadores, já que pode causar broncoespasmo¹⁴. É complementar ao tratamento com alfadornase, exceto para crianças que ainda não iniciaram seu uso¹⁰⁵. A dose preconizada é de 4 mL por inalação 2 vezes ao dia. Aconselha-se fisioterapia respiratória após a nebulização, para otimização de clareamento das secreções pulmonares^{103,104}.

A alfadornase é utilizada pela via inalatória com o objetivo de reduzir a viscosidade do muco das vias aéreas dos pacientes com FC, facilitando a expectoração e contribuindo para a desobstrução das vias aéreas. Está indicada, também, a partir dos seis anos de idade nos estágios iniciais da doença por sua ação anti-inflamatória, o que pode estar associado a uma evolução mais favorável e aumento da sobrevida^{36,106-109}. Deve ser considerada nos pacientes mais jovens com sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)⁵⁰.

Tratamento das infecções respiratórias:

O tratamento de erradicação na infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* visa eliminar a bactéria e postergar a infecção crônica. Existem diversas possibilidades terapêuticas, não havendo superioridade de uma em relação à outra. O uso de antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica, oferecendo alternativa relevante de tratamento na FC¹¹⁰. O uso regular retarda a deterioração da função pulmonar em pacientes cronicamente infectados pela *P. aeruginosa*^{37,111-114}.

A tobramicina é o antibiótico mais estudado¹¹⁴⁻¹¹⁶, com uso inalatório preconizado para pacientes acima dos 6 anos com infecção crônica por *P. aeruginosa*, independentemente da gravidade da doença. A recomendação de uso da terapia de supressão em meses alternados tem por objetivo evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, mas em casos mais graves, pode-se preconizar uso contínuo ou alternância de antimicrobianos. É uma alternativa consistente, podendo ou não ser associada ao ciprofloxacino por via oral. Antibioticoterapia intravenosa por duas semanas pode ser a opção em casos selecionados, sempre seguida da antibioticoterapia inalatória. Sucesso na erradicação é definido como ausência da bactéria por um ano nas culturas subsequentes ao término do tratamento. O tratamento de erradicação, além dos benefícios clínicos significativos, pode ser custo efetivo¹¹⁷⁻¹²⁰.

Modulação da proteína CFTR:

O surgimento dos moduladores da proteína CFTR iniciou uma nova fase no tratamento da FC, uma vez que o defeito básico da doença passou a ser tratado. Diversos medicamentos atuam diretamente na proteína CFTR defeituosa, restaurando sua funcionalidade e são “mutação- específicos”, ou seja, indicados conforme a mutação do paciente. Os potencializadores aumentam a função da proteína CFTR expressa na membrana plasmática (mutações de classes III, IV e V) e os corretores agem nos defeitos da proteína não expressa na membrana da célula (mutações de classe II)¹²¹⁻¹²⁴.

O medicamento ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR, facilitando o transporte de cloreto ao aumentar a probabilidade de abertura do canal, com efeito dependente da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e de sua responsividade à ação do fármaco. Seu uso foi avaliado pela Conitec e recomendada a sua incorporação ao SUS, conforme Relatório de Recomendação nº 581 de dezembro de

2020¹²⁵. Assim, o ivacaftor foi incorporado para tratamento de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R¹²⁵.

A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas e elevada razão de custo-efetividade¹²⁶.

Doença Pulmonar Avançada:

A despeito de toda assistência terapêutica da FC disponível, alguns pacientes podem evoluir com deterioração clínica progressiva. Diante deste cenário, devem-se abordar e oferecer as opções de cuidado dos pacientes com doença pulmonar avançada e os cuidados paliativos, com princípios básicos de analgesia, sedação e conforto concomitantes. O desejo do paciente e de sua família também devem ser respeitados, quanto às intervenções nas situações de emergência e de final de vida¹²⁷.

Transplante Pulmonar:

O transplante pulmonar deve ser considerado nos pacientes com FC conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, do Ministério da Saúde¹²⁸. Está indicado quando a expectativa de vida prevista é menor do que 50% em dois anos e com limitações funcionais de classe III ou IV, na classificação *New York Heart Association*. A queda do VEF1 abaixo de 30% está relacionada a uma mortalidade em dois anos em torno de 40% no sexo masculino e 55%, no sexo feminino. Como o tempo médio de espera em lista é de cerca de dois anos, os pacientes adultos com FC devem ser encaminhados com as seguintes condições: VEF1 menor que 30%; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos menor que 400 metros; piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino; hipoxemia ou hipercapnia (PaO₂ menor que 60 mmHg / PaCO₂ maior que 50 mmHg); e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maior que 35 mmHg. Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente. Quanto à faixa pediátrica, os resultados de longo prazo são menos consistentes e, apesar dos critérios de encaminhamento serem semelhantes aos citados, a indicação deve ser individualizada, levando-se em conta a disponibilidade e *expertise* da equipe de transplante responsável¹⁴.

Outras manifestações:

Diabete melito: Com o desenvolvimento de diabete relacionado à FC, há piora da nutrição e da função pulmonar, aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mesmo em sua fase assintomática¹²⁹. Preconiza-se que todo paciente com FC acima de 10 anos de idade submeta-se ao teste de tolerância oral à glicose anualmente, preferencialmente em momento de estabilidade clínica, quando há piora clínica inexplicável, antes do transplante, quando em uso de corticoide sistêmico, antes e durante a gestação e quando em uso de alimentação enteral¹⁴. Não há consenso definido quanto ao tratamento da intolerância à glicose. Os critérios para diagnóstico são os mesmos do diabete melito (DM) não relacionado à FC e o tratamento deve seguir os PCDT do DM 1 e do DM 2, do Ministério da Saúde^{130,131}.

Doença óssea: A baixa densidade mineral óssea é comum na FC, podendo ocorrer desde a infância. Preconiza-se a realização da densitometria óssea a partir de 8 a 10 anos e repetida a cada 1 a 5 anos,

dependendo da apresentação clínica. Os resultados devem ser ajustados para sexo, idade e etnia¹⁴. O tratamento deve seguir o PCDT da Osteoporose do Ministério da Saúde¹³².

Doença dos seios nasais: Todo paciente com FC deve ser orientado quanto à realização de lavagem nasal de alto volume com cloreto de sódio 0,9%, diariamente, o que auxilia na eliminação de secreções nos seios paranasais, melhora os sintomas locais e previne complicações infecciosas. Em casos refratários, preconiza-se também o uso de soluções hipertônicas, como cloreto de sódio a 3%. Pode ser considerado o tratamento com anti-inflamatórios, antibióticos e corticosteroide tópicos. A intervenção cirúrgica deve ser considerada na persistência da obstrução nasal após tratamento clínico otimizado, na obstrução anatômica, na relação com exacerbações pulmonares, em casos de transplante pulmonar ou se os sintomas afetam a qualidade de vida¹⁴.

Imunização:

Todo paciente com FC deve ser encaminhado para a vacinação preconizada no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, a partir do nascimento¹³³. Além disso, pacientes com FC devem ser imunizados contra hepatite B, devido ao risco de hepatopatia relacionada à doença, assim como contra influenza e pneumococo, devido à doença pulmonar crônica apresentada por esses indivíduos.

7.4. FÁRMACOS

- Alfadornase: ampolas de 2,5 mg em 2,5 mL de solução.
- Ivacaftor: comprimidos revestidos de 150 mg.
- Pancreatina: cápsulas com 10.000 e 25.000 UI de lipase presente na formulação.
- Tobramicina: ampolas de 300 mg/5 mL e 300 mg/4 mL de solução para inalação.

7.5. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Alfadornase: 2,5 mg uma vez ao dia, com nebulizador apropriado (sistema a jato ou malha vibratória)¹³⁴⁻¹³⁶. Pacientes com doença pulmonar mais grave ou com exacerbações frequentes podem se beneficiar com inalação duas vezes ao dia¹³⁷. Deve ser inalada, no mínimo, 30 minutos antes da fisioterapia respiratória, para melhores resultados^{134,135,138,139}. Há possibilidade de instilação de alfadornase diretamente nas vias aéreas inferiores por fibrobroncoscopia, na presença de alterações radiológicas causadas por obstrução ou impacção mucoide das vias aéreas^{140,141}.

- Ivacaftor: 1 comprimido a cada 12 horas, com dose diária total de 300 mg, nos casos de paciente com idade igual ou maior que 6 anos e pesando pelo menos 25 kg.

- Pancreatina: 500 a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, ajustando para mais se a resposta terapêutica não for satisfatória (persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal), sendo a dose inicial estimada pelo peso do paciente e pelo grau de ingestão de gordura da dieta. A dose máxima não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pelos riscos de colonopatia fibrosante¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Algumas recomendações para o uso de pancreatina estão dispostas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Recomendações para o uso de enzima pancreática^{145,146}

– Administração antes de refeições e lanches
– Cápsulas devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente.
– Se a refeição se prolongar por mais de 40 minutos, é conveniente repetir a dose durante a alimentação.
– Lactentes e crianças devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno, purê, fórmula infantil ou sucos de maçã ou laranja. Evitar o contato direto e contínuo das microesferas com a mucosa oral pelo risco de úlceras. Inspeccionar a boca após as refeições e retirar as microesferas, se necessário. Não devem ser dissolvidas ou trituradas, para não diminuir sua eficácia ¹⁴⁷ .
– Alguns alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente (frutas, vegetais, mel e geleia, exceto abacate, batata, feijão e ervilha). Para pacientes com persistência dos sinais e sintomas de má absorção intestinal apesar de doses altas de enzimas, considerar o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H2 da histamina, para redução da acidez gástrica e da inativação da enzima no estômago ^{148,149} , monitorando-se a resposta clínica ¹⁵⁰ .

- Tobramicina: 300 mg (uma ampola), inalados duas vezes ao dia durante 28 dias, após a fisioterapia respiratória¹¹⁰. Nebulizar com broncodilatador antes da tobramicina, para prevenir broncoespasmo. O antibiótico inalatório deve ser administrado após a fisioterapia respiratória para maior eficácia no pulmão com menor quantidade de secreção.

7.6 TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Alfadornase: O tratamento é contínuo, sem duração previamente definida. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento¹⁵¹⁻¹⁵⁵, além de redução dos sintomas respiratórios e do número de exacerbações pulmonares¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

- Ivacaftor: É preconizado o uso contínuo. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de terapia. O tratamento deve ser interrompido se o paciente apresentar elevação de aminotransferases/transaminases (ALT/TGP; AST/TGO) séricas acima de 3 vezes o limite superior da normalidade ou se os objetivos de eficácia preconizados não sejam atingidos após 3 meses, quais sejam: redução de, pelo menos, 30 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro) e aumento do VEF1 igual ou maior a 5% do valor prévio. Se o paciente apresentar exacerbação pulmonar infecciosa nos primeiros 3 meses de tratamento, o uso deve ser mantido e a reavaliação postergada por 30 dias¹²⁵.

- Pancreatina: O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

- Tobramicina: A antibioticoterapia com tobramicina para a erradicação da *P.aeruginosa* deve ser prescrita por um período de 28 dias. Caso a bactéria seja novamente isolada em culturas de secreção respiratória ao final deste período, a prescrição pode ser repetida¹¹⁷⁻¹¹⁹. Então, a antibioticoterapia continua a ser feita em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina. O tratamento somente deverá ser suspenso se o paciente permanecer sem *P.aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano¹¹⁰.

7.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Crescimento e desenvolvimento saudável.
- Melhora da função pulmonar e da qualidade de vida.
- Manutenção da saúde respiratória e nutricional.

- Aumento da sobrevida.
- Redução de exacerbações e de complicações.

8. MONITORIZAÇÃO

As terapias preconizadas para o tratamento da FC, apesar da eficácia comprovada na sobrevida, sobrecarregam os pacientes ao interferir na sua qualidade de vida, com adesão problemática pela complexidade dos esquemas terapêuticos. Estratégias e intervenções psicossociais devem ser implementadas para melhorar a adesão e solucionar os problemas inerentes a cada núcleo familiar, visando a benefícios clínicos expressivos¹⁴.

Preconiza-se monitorizar a resposta terapêutica com controle clínico periódico a cada dois ou três meses, com avaliação a cada consulta das doses em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento. Deve haver um cuidado especial com os nebulizadores utilizados, com limpeza e desinfecção, conforme as recomendações do fabricante.

A coleta de secreção respiratória para cultura pode ser feita por ocasião das consultas, com intervalo máximo de três meses, nas exacerbações pulmonares agudas e após o tratamento de erradicação de patógenos. Preconiza-se triagem anual para micobactérias e fungos nos casos de paciente que expectora ou quando a evolução clínica é desfavorável^{14,111}. O escarro é o espécime de escolha. Podem também ser utilizados a secreção faríngea ou o aspirado de nasofaringe após tosse ou inalação de solução salina hipertônica (cloreto de sódio a 5%) com *swab* ou, ainda, lavado broncoalveolar em caso de crianças. As amostras coletadas devem ser entregues imediatamente no laboratório ou mantidas sob refrigeração, por até 3 horas¹⁴. A análise microbiológica inclui o cultivo em meios seletivos, com atenção para os patógenos de maior relevância para os pacientes com FC (*S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*). O cultivo de espécies do complexo *Burkholderia cepacia* depende de meio específico¹⁵⁹. Além disso, a identificação das espécies bacterianas, por métodos fenotípicos ou automatizados, pode ser realizada¹⁴.

Para a monitorização da saúde respiratória, a espirometria deve ser procedida a partir dos cinco anos de idade em toda consulta ou, no mínimo, duas vezes ao ano. Testes pré- e pós-broncodilatadores são preconizados. O VEF1 é fundamental para avaliar a evolução e prognóstico da FC e a detecção precoce de exacerbações pulmonares agudas, correlacionando-se também com a qualidade de vida dos pacientes. O forçado médio na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25% e 75% (FEF25-75) deve ser valorizado, pois pode estar alterado mais cedo. A oximetria de pulso é um exame simples e não invasivo e deve ser procedida em toda consulta, para avaliar a saturação de oxigênio do paciente¹⁴.

A radiografia de tórax é o método mais difundido entre os pacientes com FC, com boa correlação com os testes de função pulmonar na detecção da progressão da doença^{160,161}. A tomografia computadorizada (TC) de tórax de alta resolução apresenta melhor acurácia no diagnóstico e no seguimento de lesões pulmonares em todas as idades, incluindo crianças com função pulmonar normal¹⁶²⁻¹⁶⁴. O benefício da realização de TC em lactentes é questionável, com obstáculos técnicos inerentes a esta faixa etária¹⁶⁵. A ressonância magnética (RM) de tórax pode ser uma opção nestes casos, por ser isenta de radiação¹⁶⁶. Apesar da falta de consenso, preconiza-se uma radiografia de tórax anual. Por sua vez, deve-se indicar TC de tórax de alta resolução na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. Ainda, seguimento periódico, individualizado, com TC de tórax a cada dois a quatro anos, pode ser

indicado. Nos quadros de exacerbação, radiografia e TC de tórax podem ser utilizadas, tendo em mente a menor dose de radiação possível^{167,168}.

Pacientes com FC têm maior risco de câncer de colorretal¹⁶⁹.

As reações adversas da alfadornase são raras e incluem rouquidão, erupção cutânea, faringite, laringite, dor torácica e conjuntivite^{152,154}. Na maioria dos casos, são leves e transitórias, sem necessidade de suspender o tratamento. Os efeitos adversos em crianças de três meses a cinco anos foram semelhantes aos das crianças entre 5 e 10 anos^{106,170}.

Para o uso de ivacaftor, preconiza-se a realização de espirometria e controle de peso e altura 30 dias após o início de seu uso, para avaliação da resposta terapêutica. Após três meses, são preconizados espirometria, teste do suor (cloridômetro), peso e altura para avaliação da eficácia e para decisão da continuidade do tratamento, além de exames laboratoriais da função hepática para a avaliação de segurança. Ressalta-se que o ivacaftor será reavaliado quanto à sua efetividade três anos após a sua disponibilização no SUS, segundo o Relatório de Recomendação nº 581/2020, da Conitec¹²⁵.

Doses altas de pancreatina aumentam o risco de colonopatia fibrosante¹⁴²⁻¹⁴⁴.

As reações adversas da tobramicina inalatória podem incluir tosse, faringite, rinite, dispneia, disfonia e broncoespasmo. A suspensão do tratamento deve ser considerada, se essas reações forem graves ou persistentes¹¹⁰. É aconselhável que a primeira dose seja realizada sob supervisão médica e que um broncodilatador de rotina seja administrado antes da sua aplicação, especialmente se isso fizer parte do esquema terapêutico do doente. A tobramicina inalatória é contraindicada em pacientes com asma.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Doentes de fibrose cística devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

O diagnóstico dos pacientes com FC, assim como seu tratamento, devem ocorrer preferencialmente em serviços especializados ou Centros de Referência em Fibrose Cística. Preconiza-se o acompanhamento em CR por equipe multidisciplinar logo após o diagnóstico ou durante o processo de investigação após a triagem neonatal, já que, frequentemente, os testes do suor são realizados em laboratórios ligados a esses centros.

Pacientes com fibrose cística devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

A indicação de transplante deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Os receptores submetidos a transplante originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste PCDT, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015/05/14. 2015;1:15010.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2019/09/27. 2020;8(1):65–124.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2007/06/04. 2008;7(1):15–22.
4. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(5):360–7.
5. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - 2018. 2020.
6. Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell*. 1992;68(4):809–18.
7. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. 2006;440(7083):477–83.
8. Quinton PM. The neglected ion: HCO₃⁻. *Nat Med*. 2001;7(3):292–3.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database.
10. Welcome to CFTR2 | CFTR2.
11. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65.
12. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2018 Mar;17(2):218–27.
13. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–78.
14. Athanazio RA et al, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219–45.

15. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1.
16. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/11/03. 2019;40(6):701–14.
17. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85–9.
18. Siddaiah R, Thau E, Graff G. Effect of topiramate on sweat chloride level while screening for cystic fibrosis. *BMJ Case Rep*. 2018/09/05. 2018;2018.
19. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde F V. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2014/01/31. 2014;13(5):528–33.
20. da Silva Filho LVRF, Maróstica PJC, Athanazio RA, Reis FJC, Damaceno N, Paes AT, et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *J Cyst Fibros*. 2020/08/17. 2020;
21. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 2:S32–9.
22. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/10/28. 2019;40(6):775–91.
23. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/10/28. 2019;40(6):825–41.
24. Ode KL, Chan CL, Granandos A, Putman M, Moheet A. Endocrine Complications of Cystic Fibrosis: A Multisystem Disease of the Endocrine Organs. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/11/03. 2019;40(6):810–24.
25. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):443–8.
26. Rowland M, Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):461–6.
27. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2019/02/21. 2019;23(2):263–77.
28. Dana J, Girard M, Debray D. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):192–8.
29. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, Williamson R, Pereira TN, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011/01/22. 2011;53(1):193–201.
30. Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Al Naamani K, Sultan R. Cystic Fibrosis Liver Disease: Know More. *Oman Med J*. 2019;34(6):482–9.
31. van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW, Bodewes FAJA, Verkade HJ. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):562–9.
32. Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, Karnsakul W, Murray KF, Alonso EM, et al. Variceal Hemorrhage and Adverse Liver Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis Cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):122–7.
33. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1574–5.
34. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963–70.
35. Martínez-Alemán SR, Campos-García L, Palma-Nicolas JP, Hernández-Bello R, González GM, Sánchez-González A. Understanding the Entanglement: Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017/04/06. 2017;7:104.
36. Konstan MW, Ratjen F. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011/11/16. 2012;11(2):78–83.
37. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–9.
38. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen HK, Ciofu O, Høiby N, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*. 2012/11/13. 2012;10(12):841–51.
39. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018/08/29. 2018;31(4).
40. Döring G. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* by early antibiotic treatment has been one of the major advances in the last decade for subjects with CF. Introduction. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):1.
41. Lo, David KH; Muhlebach, Marianne S; Smyth AR. Interventions for the eradication of mecteticillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(7)(CD009650).
42. Zobell, Jeffery T; Epps, Kevin L; Young DC et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50((6)):552–9.
 43. Muhlebach, Marianne Sponer; Thompson, Valeria; Popowitch E et al. Microbiologic Efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomized controlled trial. *Thorax.* 2017;72((4)):318–326.
 44. Esposito, Susanna; Pennoni, Guido; Mencarini V et al. Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* in Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2019;10:849.
 45. Hospital RB. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital.* Edition 8 th, editor. 8 th edition. 2020.
 46. Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(1):e1-4.
 47. Mansour G. Cystic fibrosis. *Pulmonology Advisor.* 2019.
 48. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr.* 2017;181S:S45-S51.e1.
 49. Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros.* 2019/04/24. 2019;18(6):778–80.
 50. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813–20.
 51. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2013 Jan;12(1):1–8.
 52. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2017 May;16(3):395–400.
 53. Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Gibson RL, Williams J, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp Clin Trials.* 2009 May;30(3):256–68.
 54. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso FJ, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Jul;42(7):610–23.
 55. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S3-22.
 56. Okumura MJ, Kleinhenz ME. Cystic Fibrosis Transitions of Care: Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2015/12/23. 2016;37(1):119–26.
 57. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2015/10/09. 2016;47(2):420–8.
 58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 59. BRASIL. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentiv. *Diário Of da União.* 2014;
 60. Donadio MVF et al. Respiratory physical therapy techniques recommended for patients with cystic fibrosis treated in specialized centers. *Brazilian J Phys Ther.* 2019;
 61. A. WL et al. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;24(1):1–6.
 62. ASSOBRAFIR CIÊNCIA. *Recomendação Brasileira na Fibrose Cística: um Guia das Boas Práticas Clínicas.* São Paulo. 10:25–8.
 63. Athanazio RA et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219–45.
 64. Rovedder PM, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SS, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respir Med.* 2014/06/26.

- 2014;108(8):1134–40.
65. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
 66. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, da Silva JS, Perez Ruiz M, Donadio MVF. Peak Oxygen Uptake and Mortality in Cystic Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2018/09/11. 2019;64(1):91–8.
 67. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*. 2011/05/26. 2011;38(6):1336–42.
 68. Jastrzebski D, Ochman M, Ziora D, Labus L, Kowalski K, Wyrwol J, et al. Pulmonary rehabilitation in patients referred for lung transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:19–25.
 69. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011/09/03. 2012;11(1):18–23.
 70. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020/02/27. 2020;19(3):344–54.
 71. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D, et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):131–43.
 72. Turck et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557–77.
 73. Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral; Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Associação Brasileira de Nutrologia. *Terapia nutricional na fibrose cística*.
 74. AMBROSIO, Valéria Laguna Salomão; PALCHETTI, Cecília Zanin; NERI, Lenyca de Cassya Lopes; NICOLOSI SPZ. Protocolo de atendimento nutricional em fibrose cística. [Internet]. São Paulo. Available from: https://www.spsp.org.br/spsp_2008/download/Protocolo - Fibrose.pdf
 75. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 108:832e9.
 76. Turck D, Braegger CP, Colombo C et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–77.
 77. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1:51e75.
 78. Colombo C, Nobili RM AG. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Exp Rev Respir Med*. 2019;13(6):533–44.
 79. CHAVES, Célia Regina M. M.; CUNHA ALP. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev. paul. pediatri.*, São Paulo, . p. v. 30, n. 1, pages 131-138,.
 80. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2002;1(4):265–8.
 81. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):658–66.
 82. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pr*. 2010;2010:898193.
 83. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000/08/19. 2000;95(8):1932–8.
 84. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1365–71.
 85. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009;38(6):693–9.
 86. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig Liver Dis*. 2000;32(5):406–11.
 87. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period cross. *Clinical therapeutics*; 2010. p. 351–64.
 88. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon

- 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):89–103.
89. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):57–72.
90. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35–49.
91. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(2):158–66.
92. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008227.
93. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE(R) for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011/06/03. 2011;10(5):350–6.
94. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON®) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: An open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(6):351–64.
95. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020/11/14. 2020;21(22).
96. Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and in Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019/05/07. 2019;8(2):197–207.
97. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(2):88–92.
98. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012/10/17. 2012;10:CD000222.
99. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014/12/15. 2014;(12):CD000222.
100. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017/09/11. 2017;10(12):CD000222.
101. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology.* 2018/07/31. 2019;69(4):1648–56.
102. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 38. Ácido ursodesoxicólico para tratamento de doença hepática associada à fibrose cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
103. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229–40.
104. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/09/27. 2018;9:CD001506.
105. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019/06/06. 2019;7(9):802–9.
106. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest.* 2005;128(4):2327–35.
107. Ratjen F, Paul K, Van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: Influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol.* 2005;
108. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/09/06. 2018 Sep;9(9):CD001127.
109. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar;169(6):719–25.
110. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 217. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
111. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society

- Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
112. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
 113. Cystic Fibrosis Trust. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23] Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition. May 2009. 2009.
 114. Silva Filho LVR da, Ferreira F de A, Reis FJC, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013 Jun;39(4):495-512.
 115. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1993 Jun;328(24):1740-6.
 116. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1999 Jan;340(1):23-30.
 117. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr;
 118. 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 Jan;12(1):29-34.
 119. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):286-91.
 120. 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 Sep;165(9):847.
 121. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013 Apr;1(2):158-63.
 122. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014/09/26. 2014;13(6):674-80.
 123. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul;190(2):175-84.
 124. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros*. 2016 Jan;15(1):116-22.
 125. Brasil.Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 581/2020. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Brasília; 2020.
 126. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 579 - Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del. Brasília; 2020.
 127. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10:S37-44.
 128. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 - Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília; Oct, 2009.
 129. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related Mortality in Adults with Cystic Fibrosis. Role of Genotype and Sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(2):194-200.
 130. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 17 de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. Brasília; 2019.
 131. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Brasília; 2020.
 132. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SAS/MS Nº 451, de 9 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília; 2014.
 133. Alvo G. CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO/2020/PNI/MS Vacinas BCG Hepatite B DTP VIP e VOP Tríplice Viral HPV Protege contra Hepatite B Rotavírus Poliomielite Varicela HPV.
 134. Van Der Giessen LJ, De Jongste JC, Gosselink R, Hop WCJ, Tiddens HAWM. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2007;
 135. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
 136. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G, group consensus working. Inhaled

- medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009/06/25. 2009;8(5):295–315.
137. Shah PL et al. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51:119–25.
 138. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov;2018(11).
 139. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(4).
 140. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax.* 1995 Dec;50(12):1319–23.
 141. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O'Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001 May;31(5):383–8.
 142. Hausler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S, Meilicke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut.* 2001/02/24. 2000;47(4):598.
 143. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(1):80–4.
 144. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr.* 1995;127(5):681–4.
 145. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 1992;92(7):813–7.
 146. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008/04/30. 2008;108(5):832–9.
 147. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(1):61–4.
 148. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann.* 1999/02/26. 1999;28(2):129–36.
 149. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr.* 2003;162(11):760–3.
 150. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016/08/22. 2016;(8):CD003424.
 151. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Pulmozyme Study Group. Chest.* 1996;110(4):889–95.
 152. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1998 Sep;26(3):155–61.
 153. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Apr;37(4):305–10.
 154. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016/04/04. 2016;4:CD001127.
 155. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme®) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2006 Sep;95(9):1070–4.
 156. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007/08/29. 2007;176(10):957–69.
 157. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A Case-Controlled Study with Dornase Alfa to Evaluate Impact on Disease Progression over a 4-Year Period. *Respiration.* 2001;68(2):160–4.
 158. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;
 159. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med.* 2014/04/12. 2014;34(2):197–217.
 160. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. In: *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007.

161. De Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, De Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;
162. Ernst CW, Basten IA, Ilsen B, Bult N, Van Gompel G, De Wachter E, et al. Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis: Assessment with Chest CT at Chest Radiography Dose Levels. *Radiology*. 2014 Nov;273(2):597–605.
163. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest Computed Tomography Scores of Severity Are Associated with Future Lung Disease Progression in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct;184(7):816–21.
164. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995 Jun;195(3):649–54.
165. Thia LP, Calder A, Stocks J, Bush A, Owens CM, Wallis C, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax*. 2014 Apr;69(4):320–7.
166. Sileo C, Corvol H, Boelle P-Y, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: Comparison of different scoring systems. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):198–204.
167. Sanders DB, Li Z, Brody AS. Chest Computed Tomography Predicts the Frequency of Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jan;12(1):64–9.
168. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with pseudomonas infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Nov;44(11):1107–17.
169. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):736-745.e14.
170. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. *J Pediatr*. 1998;133(4):486–91.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFADORNASE, IVACAFTOR, PANCREATINA E TOBRAMICINA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de alfadornase, ivacaftor, pancreatina, tobramicina para o tratamento da Fibrose Cística. Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- crescimento e desenvolvimento saudáveis;
- manutenção da saúde respiratória e nutricional;
- redução de exarcebações pulmonares e complicações.
- melhora da função pulmonar e da qualidade de vida.
- melhora da sobrevida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- a alfadornase pode causar rouquidão, dor de garganta, alergia na pele, dor no peito e conjuntivite;
- o ivacaftor pode alterar os exames do fígado;
- a pancreatina em doses altas pode dar alteração do canal da bile. As microesferas do medicamento podem dar feridas na boca das crianças e devem ser retiradas;
- a tobramicina inalatória pode causar tosse, dor de garganta, rouquidão, rinite, falta de ar. Um broncodilatador deve ser nebulizado antes da sua aplicação;
- contraindicação em caso de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira ou não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido.

Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar os medicamentos. Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () alfadornase () ivacaftor
- () pancreatina () tobramicina

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fibrose Cística iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) da atualização do texto e das referências dos PCDT vigentes (Fibrose Cística – Manifestações pulmonares e Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática). Foi consenso entre os presentes a junção destes dois PCDT, resultando no PCDT com o título: Fibrose Cística, com todas as suas manifestações. A reunião de escopo foi realizada em Brasília, dia 06/12/2019, e contou com a presença de especialistas, representantes de sociedades médicas e do MS e administradores, metodologistas, médicos e farmacêuticos do grupo elaborador de PCDT do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Os trabalhos foram conduzidos tendo como base os PCDT vigentes (Portaria nº 08/SAS/MS, de 15/08/2017) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria nº 375/SAS/MS, de 10/11/2009. Ficou estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Foram elencadas seis novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT, e a relatoria do novo texto ficou a cargo dos especialistas presentes. Estes profissionais referenciaram as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e atualizaram os dados epidemiológicos descritos nos PCDT vigentes.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), participaram do desenvolvimento deste Protocolo, metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema. Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O texto do PCDT foi avaliado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, em 24 de junho de 2021. Estiveram presentes, além de representantes do DGITIS, membros das seguintes áreas: Departamento de Assistência Farmacêutica e Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O texto foi aprovado pela Subcomissão Técnica para avaliação pela Conitec.

4. Consulta pública

A Consulta Pública nº 63/2021, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística, foi realizada entre os dias 09/07/2021 e 28/07/2021. Foram recebidas 510 contribuições, que podem ser verificadas em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210729_CP_CONITEC_63_2021_PCDT_Fibrose.pdf

5. Buscas da evidência e recomendações

Na reunião de escopo, as necessidades de incorporações foram amplamente discutidas pelo grupo e foram elencadas questões de pesquisa para a revisão deste PCDT, para as quais foram elaborados pareceres técnicos científicos específicos pelo grupo elaborador.

Questões PICO:

FISIOTERAPIA COM DISPOSITIVO INDIVIDUAL DE PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA DO TIPO MÁSCARA PEP/EPAP PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

P	Pacientes com Fibrose Cística.
I	Fisioterapia com dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual (máscara PEP/EPAP).
C	Drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares).
O	Desfechos primários: Melhora da função pulmonar (dados de espirometria), redução de exacerbações. Desfechos secundários: adesão ao tratamento, eventos adversos.
S	Revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado.

A avaliação da fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP para o tratamento da fibrose cística está em processo de avaliação pela Conitec. Após a deliberação final, caso seja recomendada e incorporada, o PCDT será atualizado contemplando a avaliação.

AMPLIAÇÃO DE USO DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NO TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES PULMONARES CRÔNICAS E GRAVES DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

P	Pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão no Sistema Único de Saúde.
I	Ventilação não invasiva.
C	<i>Sham</i> /melhor cuidado (técnicas e manobras de fisioterapia respiratória e desobstrução, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios).
O	Desfechos primários: sobrevida; redução de hospitalizações; e qualidade de vida. Desfechos secundários: sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício; função pulmonar; trocas gasosas; adesão ao tratamento; e efeitos adversos.
S	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e estudos clínicos randomizados

A avaliação da ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com fibrose cística está em processo de avaliação pela Conitec. Após a deliberação final, caso seja recomendada e incorporada, o PCDT será atualizado contemplando a avaliação.

COLISTIMETATO SÓDICO

P	Pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por <i>P. aeruginosa</i> .
I	Colistimetato sódico/ polimixina E.
C	Tobramicina ou placebo.
O	Desfechos primários: erradicação de <i>P. aeruginosa</i> (cultura de secreção respiratório negativa), melhora da função pulmonar (dados de espirometria), exacerbação (número de exacerbações), não inferioridade. Desfechos secundários: melhora clínica e qualidade de vida (adesão ao tratamento, eventos adversos e número de hospitalizações), status de <i>P. aeruginosa</i> (novo isolamento), resistência bacteriana (concentração inibitória mínima (MIC) de <i>P. aeruginosa</i> , número de isolamento de outros patógenos, densidade <i>P. aeruginosa</i> na cultura de secreção respiratória) e eventos adversos.
S	Revisão sistemática com meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

A avaliação do colistimetato sódico como alternativa terapêutica para pacientes com manifestações pulmonares de fibrose cística com infecção por *P. aeruginosa* está em processo de avaliação pela Conitec. Após a deliberação final, caso seja recomendado e incorporado, o PCDT será atualizado contemplando a avaliação.

TESTE DE ELASTASE PANCREÁTICA FECAL

P	Pacientes com FC com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina.
I	Teste de elastase pancreática fecal (independentemente do método diagnóstico).
R	Teste de dosagem gordura fecal (Sudam III e Van de Kamer).
O	Desfechos primários: sensibilidade, especificidade. Desfechos secundários: valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa.
S	Ensaio clínico randomizado, estudos caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de acurácia diagnóstica.

A avaliação do teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística ainda está em processo de avaliação pela Conitec. Após a deliberação final, caso seja recomendado e incorporado, o PCDT será atualizado contemplando a avaliação.

MODULADORES DO GENE CFTR*

1) IVACAFTOR*

P	Pacientes com FC com idade ≥ 6 anos, com peso ≥ 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.
I	Ivacaftor.
C	Tratamento de suporte, tratamento sintomático e placebo.
O	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
S	revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo- minimização e impacto orçamentário.

* Pergunta definida à reunião de escopo. No entanto, a tecnologia foi submetida à Conitec por meio de demanda externa (empresa fabricante da tecnologia).

Ver o Relatório de Recomendação nº 581/2020, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf

2) IVACAFTOR + LUMACAFTOR*

P	Pacientes de idade ≥ 6 anos com FC homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR.
I	Ivacaftor+lumacaftor.
C	Tratamento sintomático.
O	Avaliação clínica: variação na concentração de cloreto no suor; variação absoluta no índice de massa corporal (IMC); função pulmonar (ppFEV1); segurança; qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
S	revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário.

* Pergunta definida à reunião de escopo, no entanto a tecnologia foi submetida por meio de demanda externa (empresa fabricante da tecnologia).

Ver o Relatório de Recomendação nº 579 /2020, disponível em
<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf>