FIBROSE CÍSTICA		
Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 5 - 30/04/2024		
MANIFESTAÇÕES PULMONARES		
Medicamento	**ALFADORNASE**	**TOBRAMICINA**
CID 10	**E84.0, E84.8**	**E84.0, E84.8**
Apresentação	2,5 mg/2,5 mL solução inalatória (ampola)	300 mg/5 mL solução inalatória (ampola)
Inclusão	Pacientes com mais de 6 anos que apresentem manifestações clínicas sugestivas da doença e diagnóstico laboratorial através de: ● Dosagem quantitativa de cloreto no suor > 60 mEq/L; **OU** ● Análise molecular do gene *CFTR*. **OU** **Pacientes menores de 6 anos** que apresentem sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias).	Pacientes com mais de 6 anos que apresentem manifestações clínicas sugestivas da doença e diagnóstico laboratorial através de: ● Dosagem quantitativa de cloreto no suor > 60 mEq/L; **OU** ● Análise molecular do gene *CFTR*; **E** - 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, 56 e 84 dias com tobramicina inalatória, 300 mg 2x/dia) para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências clínicas agudas e em longo prazo, que podem influir negativamente no prognóstico da doença; **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. **Pacientes menores de 6 anos** com presença de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória pode ser considerado o uso de tobramicina.
Anexos Obrigatórios	**- Formulário Médico para Fibrose Cística.** - Dosagem quantitativa de cloretos no suor (ou cópia do prontuário do paciente com o resultado do exame); - Genético (se possível); - Radiografia de tórax; - Espirometria ou pletismografia (acima de 5 anos).	**- Formulário Médico para Fibrose Cística.** - Dosagem quantitativa de cloretos no suor (ou cópia do prontuário do paciente com o resultado do exame); - Genético (se possível); - Radiografia de tórax; - Espirometria ou pletismografia (acima de 5 anos); - Cultura de secreção respiratória identificando a presença de *Pseudomonas.*

DIAF
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Administração	- Dose recomendada: 1 ampola (2,5 mg) uma vez ao dia. - Alguns pacientes, especialmente com doença pulmonar grave, podem se beneficiar com a inalação duas vezes ao dia.	- Dose recomendada: 1 ampola (300 mg) inalada 2x/dia por 28 dias, após a fisioterapia respiratória. Observação: Nebulizar com broncodilatador antes da tobramicina, para prevenir broncoespasmo. O esquema de erradicação pode ser estendido até atingir 56 ou 84 dias. O tratamento de infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa* é feito em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina.
Prescrição Máxima Mensal	62 ampolas	56 ampolas
Tempo de Tratamento	- Indefinido . - Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento, além de redução dos sintomas respiratórios, do número de episódios e das exacerbações pulmonares.	Inicialmente, o tratamento é realizado apenas por 28 dias para tentativa de erradicação da *Pseudomonas aeruginosa*. **Após o primeiro ciclo de tratamento, deverá ser realizada nova cultura de secreção respiratória.** Em caso positivo, a prescrição pode ser repetida até 2x, totalizando 56 ou 84 dias de tratamento. 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 *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano.
Monitoramento	- Monitorização da resposta terapêutica com controle clínico periódico a cada 2 - 3 meses, incluindo avaliação pela equipe multidisciplinar assistente da dose em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento. - A coleta de secreção respiratória para cultura pode ser feita por ocasião das consultas, com intervalo máximo de 3 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. Para a monitorização da saúde respiratória, as tentativas e treinamento para a realização da espirometria devem ser feitas a partir dos cinco anos de idade em toda consulta ou, no mínimo, 2x ao ano. - TC de tórax de alta resolução na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. Pode ainda ser indicado seguimento periódico e individualizado, TC de tórax a cada 2 a 4 anos. - Como pacientes com FC têm maior risco de desenvolver câncer de colorretal, recomenda-se colonoscopia a partir de 40 anos, e após realizar o exame a cada 5 anos (intervalos menores poderão ser aplicados dependendo de achados do exame). Para pacientes imunocomprometidos ou submetidos a transplante, a recomendação é iniciar o rastreamento aos 30 anos e realizá-lo a cada 3 anos. **REAVALIAÇÃO CENTRAL (TOBRAMICINA):** - Encaminhar a solicitação para reavaliação central após 84 dias de tratamento (tentativa de erradicação) com nova cultura de secreção respiratória; **OU**	

DIAF
Diretoria de Assistência Farmacêutica

	- Após 1 ano de tratamento crônico encaminhar para avaliação central relato médico informando o estado clínico e evolução do paciente.
Exclusão	Pacientes com bronquiectasias de outras etiologias que não FC; Pacientes que apresentam intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.
MANIFESTAÇÕES PULMONARES E INTESTINAIS	
Medicamento	**IVACAFTOR**
CID 10	**E84.0, E84.1, E84.8**
Apresentação	150 mg (por comprimido revestido)
Inclusão	Pacientes com idade **maior ou igual a 6 anos e pelo menos 25 kg** que apresentem manifestações clínicas sugestivas da doença e diagnóstico laboratorial através de: ● Dosagem quantitativa de cloreto no suor > 60 mEq/L; ● Análise molecular do gene *CFTR* (que apresentem uma das seguintes **mutações de gating (classe III) no gene *CFTR*:** G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R).
Anexos Obrigatórios	**- Formulário Médico para Fibrose Cística.** - Hemograma, ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubina, gama-GT, creatino fosfoquinase, tempo e atividade da protrombina; - Beta HCG (para mulheres em idade fértil: da menarca até < 55 anos); - Espirometria (acima de 5 anos - se possível); - Laudo de radiografia de tórax (se possível); - **Dosagem quantitativa de cloretos no suor** (ou cópia do prontuário do paciente com o resultado do exame); **- Teste genético** (apresentando 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).
Administração	1 comprimido a cada 12 horas.
Prescrição Máxima Mensal	62 comprimidos.
Tempo de Tratamento	Indefinido. - Tratamento deve ser **temporariamente interrompido:** Elevação ALT/TGP; AST/TGO para mais de 5x o limite superior do normal (LSN), ou AST acima de 3x o LSN com bilirrubina acima de 2x o LSN, com os testes laboratoriais monitorados até normalização, permitindo a reintrodução de forma gradual e controlada; ou na presença de reação alérgica com necessidade de dessensibilização. - Tratamento deve ser **interrompido definitivamente:** Elevação das ALT/TGP; AST/TGO para mais de 8x o LSN, ou ALT ou AST acima de 3x o LSN, com bilirrubina acima de 2x o LSN; ou reação alérgica com falha nas tentativas de dessensibilização. Considera-se falha de resposta terapêutica se os objetivos de eficácia preconizados não forem atingidos após 12 meses, quais sejam: - Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor prévio; - Redução do número de exacerbações pulmonares e hospitalizações em relação ao ano anterior; - Ausência de melhora ou estabilização dos sintomas respiratórios; - Ausência de melhora do estado nutricional, medido pelo IMC adequado à idade, exceto se houver outra explicação; e

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

	- Redução da concentração do cloreto no suor igual ou superior a 20% ou 20 mmol/L em relação a teste pré modulador. O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado a grave deve ser considerado quando houver uma necessidade médica evidente. Considera-se com comprometimento hepático moderado pacientes com Classe B de Child-Pugh e com comprometimento hepático grave os com Classe C de Child-Pugh.
Monitoramento	- Após 30 dias: repetir os exames séricos (hemograma, ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubina, gama-glutamiltranferase, creatino fosfoquinase, tempo e atividade da protrombina); - Avaliação clínica completa de 3 a 4x ao ano: medida do peso, estatura e pressão arterial. Coleta de culturas e avaliação de efeitos colaterais do medicamento. - De 3 a 12 meses de tratamento: coleta do teste do suor (mesmo método utilizado na dosagem basal). - Pacientes com histórico de doença hepática ou elevação das transaminases: monitoramento mais frequente e ajustes de dose quando necessário. - Avaliação ginecológica quanto à contracepção em mulheres adultas durante o uso do medicamento. **REAVALIAÇÃO CENTRAL:** Encaminhar a solicitação para reavaliação central após 12 meses de tratamento informando através de relato médico se o paciente apresentou: - Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor prévio; - Redução do número de exacerbações pulmonares e hospitalizações em relação ao ano anterior; - Ausência de melhora ou estabilização dos sintomas respiratórios; - Ausência de melhora do estado nutricional, medido pelo IMC adequado à idade, exceto se houver outra explicação; e - Redução da concentração do cloreto no suor igual ou superior a 20% ou 20 mmol/L em relação a teste pré modulador.
Exclusão	Pacientes que apresentam intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.
Medicamento	**ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR**
CID 10	**E84.0, E84.1, E84.8**
Apresentação	- 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor (comprimido revestido) - 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor (comprimido revestido)
Inclusão	Pacientes com idade maior ou igual a 6 anos que apresentem manifestações clínicas sugestivas da doença e diagnóstico laboratorial através de: ● Dosagem quantitativa de cloreto no suor > 60 mEq/L; ● Análise molecular do gene *CFTR* (com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR). **OU** - Pacientes que apresentam sobreposição de mutações (presença de variante F508del com uma variante Classe III), e que não estejam em tratamento. **OU** - Pacientes em tratamento com ivacaftor e apresentem falha ao mesmo (conforme descrito em tempo de tratamento).
Anexos Obrigatórios	**- Formulário Médico para Fibrose Cística;**

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

<table>
<tr><td></td><td>- Hemograma, ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubina, gama - GT, creatino fosfoquinase, tempo e atividade da protrombina;
- Beta HCG (para mulheres em idade fértil: da menarca até < 55 anos);
- Espirometria (acima de 5 anos - se possível);
- Laudo de radiografia de tórax (se possível);
- Dosagem quantitativa de cloretos no suor (ou cópia do prontuário do paciente com o resultado do exame);
- Teste genético (com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR).</td></tr>
<tr><td>Administração</td><td>Dose de acordo com o peso e a idade do paciente, dividido em 2 administrações diárias VO, conforme abaixo:
<table>
<tr><th>Idade/peso</th><th>Dose da manhã (2 comprimidos)</th><th>Dose da noite (1 comprimido)</th></tr>
<tr><td>Pacientes de 6 anos a 11 anos de idade pesando menos de 30 kg</td><td>50 mg elexacaftor/25 mg tezacaftor/37,5 mg ivacaftor</td><td>ivacaftor 75 mg</td></tr>
<tr><td>Pacientes de 6 anos a 11 anos de idade pesando 30 kg ou mais</td><td>100 mg elexacaftor/50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor</td><td>ivacaftor 150 mg</td></tr>
<tr><td>Pacientes com 12 anos de idade ou mais</td><td>100 mg elexacaftor/50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor</td><td>ivacaftor 150 mg</td></tr>
</table>
O ivacaftor já faz parte da composição do medicamento (Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor), não é necessário cadastrá-lo separadamente no Sismedex.</td></tr>
<tr><td>Prescrição Máxima Mensal</td><td>93 comprimidos</td></tr>
<tr><td>Tempo de Tratamento</td><td>Indefinido.
- Tratamento deve ser temporariamente interrompido:
Elevação ALT/TGP; AST/TGO para mais de 5x o limite superior do normal (LSN), ou AST acima de 3x o LSN com bilirrubina acima de 2x o LSN, com os testes laboratoriais monitorados até normalização, permitindo a reintrodução de forma gradual e controlada; ou na presença de reação alérgica com necessidade de dessensibilização.
- Tratamento deve ser interrompido definitivamente:
Elevação das ALT/TGP; AST/TGO para mais de 8x o LSN, ou ALT ou AST acima de 3x o LSN, com bilirrubina acima de 2 x o LSN; ou reação alérgica com falha nas tentativas de dessensibilização.

Considera-se falha de resposta terapêutica se os objetivos de eficácia preconizados não forem atingidos após 12 meses, quais sejam:
- Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor prévio;
- Redução do número de exacerbações pulmonares e hospitalizações em relação ao ano anterior;
- Ausência de melhora ou estabilização dos sintomas respiratórios;
- Ausência de melhora do estado nutricional, medido pelo IMC adequado à idade, exceto se houver outra explicação; e
- Redução da concentração do cloreto no suor igual ou superior a 20% ou 20 mmol/L em relação a teste pré modulador.
O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado a grave deve ser considerado quando houver uma necessidade médica evidente.</td></tr>
</table>

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

	Considera-se com comprometimento hepático moderado pacientes com Classe B de Child-Pugh e com comprometimento hepático grave os com Classe C de Child-Pugh.	
Monitoramento	- Após 30 dias: repetir os exames séricos (hemograma, ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubina, gama-glutamiltranferase, creatino fosfoquinase, tempo e atividade da protrombina); - Avaliação clínica completa de 3 a 4x ao ano: medida do peso, estatura e pressão arterial. Coleta de culturas e avaliação de efeitos colaterais do medicamento. - De 3 a 12 meses de tratamento: coleta do teste do suor (mesmo método utilizado na dosagem basal). - Pacientes com histórico de doença hepática ou elevação das transaminases: monitoramento mais frequente e ajustes de dose quando necessário. - Avaliação ginecológica quanto à contracepção em mulheres adultas durante o uso do medicamento. **REAVALIAÇÃO CENTRAL:** Encaminhar a solicitação para reavaliação central após 12 meses de tratamento informando através de relato médico se o paciente apresentou: - Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor prévio; - Redução do número de exacerbações pulmonares e hospitalizações em relação ao ano anterior; - Ausência de melhora ou estabilização dos sintomas respiratórios; - Ausência de melhora do estado nutricional, medido pelo IMC adequado à idade, exceto se houver outra explicação; e - Redução da concentração do cloreto no suor igual ou superior a 20% ou 20 mmol/L em relação a teste pré modulador.	
Exclusão	Pacientes que apresentam intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.	
Validade dos Exames	- Dosagem quantitativa de cloreto no suor: indeterminada; - Hemograma, ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubina, gama-glutamiltranferase, creatino fosfoquinase, tempo e atividade da protrombina: 6 meses; - Beta HCG (para mulheres em idade fértil: da menarca até < 55 anos): 30 dias - Cultura de secreção respiratória identificando a presença de *Pseudomonas* no início do tratamento e após 84 dias: 60 dias. - Exame genético: indeterminado; - Radiografia de tórax; espirometria ou pletismografia: indeterminado.	
Especialidade Médica	**Novas Solicitações**	Médico vinculado a um Centro de Referência para Fibrose Cística, de preferência que apresente uma das seguintes especialidades: gastroenterologia, pneumologia e pediatria.
	Renovação e Adequação	Médico vinculado a um Centro de Referência para Fibrose Cística, de preferência que apresente uma das seguintes especialidades: gastroenterologia, pneumologia e pediatria.
Documentos para Renovação	- LME; - Receita médica.	
Documentos para Adequação	- LME; - Receita médica; - Relato médico com o motivo do aumento ou redução da dose (**deve ser encaminhado para avaliação central)**.	

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

Documentos para Reavaliação	- LME; - Receita médica; - Relato médico em conformidade com o medicamento solicitado.

● **CASOS ESPECIAIS:**

→ **Casos inconclusivos de FC:** Crianças com teste de triagem neonatal positiva e com diagnóstico inconclusivo são classificados como "síndrome metabólica relacionada a regulador transmembrana", (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome – CRMS) ou "fibrose cística com triagem neonatal positiva e diagnóstico inconclusivo" (Cystic Fibrosis screen-positive, inconclusive diagnosis – CFSPID). A maioria das crianças nestas condições permanecerá sem sinais e sintomas, mas algumas poderão evoluir com manifestações de doença relacionada à FC ou mesmo sinais e sintomas clássicos da FC. A definição desse diagnóstico de casos especiais 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 do gene CFTR identificadas no teste genético, uma ou nenhuma delas classificada como causadora da FC OU um teste do suor de valor inconclusivo (entre 30 mmol/L e 59 mmol/L) e um teste genético com apenas uma ou nenhuma variante causadora da FC identificada.** A importância da identificação desses casos está 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 laboratórios com experiência bem demonstrada e que o indivíduo seja avaliado e acompanhado em centro de referência especializado em FC. Esse acompanhamento pode ser diferente do que se recomenda para indivíduos com diagnóstico estabelecido de FC, com menor frequência de consultas e de exames subsidiários. 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 , restritos às instituições de pesquisa. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como CRMS/CFSPID.

CID-10:
E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares
E84.1 - Fibrose Cística com manifestações intestinais
E84.8 - Fibrose cística com outras manifestações

MANIFESTAÇÕES PANCREÁTICAS	
Medicamento	**PANCREATINA**
CID 10	**E84.1, E84.8**
Apresentação	**10.000 UI e 25.000 UI de lipase (por cápsula)**
Inclusão	Pacientes que apresentem manifestações clínicas sugestivas da doença e diagnóstico laboratorial através de: ● Dosagem quantitativa de cloreto no suor > 60 mEq/L; **OU** ● Análise molecular do gene *CFTR*. Para o uso de **pancreatina**, os pacientes também devem apresentar pelo menos **UM** dos seguintes critérios: - diagnóstico de FC com insuficiência pancreática; **OU** - indivíduos com FC e suspeita de insuficiência pancreática (representada pela presença de íleo meconial ou em razão de evidência qualitativa ou semiquantitativa de aumento de gorduras nas fezes); **OU** - indivíduos nos primeiros meses de vida, em período de investigação diagnóstica da FC até a sua confirmação e posterior avaliação de insuficiência pancreática por meio do teste de elastase fecal, com manutenção da pancreatina, mediante sinais clínicos inequívocos de má absorção.

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

Anexos Obrigatórios	**- Formulário Médico para Fibrose Cística.** - Exame laboratorial de dosagem quantitativa de cloretos no suor (> 60 mEq/L) **OU** teste genético do CFTR; - Exame laboratorial de dosagem de elastase fecal (< 200 mcg/g) **OU** relato médico com evidências clínicas de insuficiência pancreática.	
Administração	**- Dose inicial:** estimada com base no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 500 a 1.000 UI de lipase/kg por refeição principal, podendo aumentá-la se a resposta terapêutica não for satisfatória, dada pela persistência da esteatorréia ou insuficiente ganho ponderal. **- Dose máxima diária:** não deve ultrapassar 2.500 UI/kg/refeição ou 10.000 UI/kg/dia de lipase, pelos riscos de colonopatia fibrosante.	
Prescrição Máxima Mensal	- 3.100 cápsulas (10.000 UI) - 1.240 cápsulas (25.000 UI)	
Tempo de Tratamento	Indefinido	
Monitoramento	- Avaliação clínica individual, com ajuste de dose da enzima pancreática conforme sintomas gastrointestinais, as características das fezes e o estado nutricional do doente; - Pacientes que já tiverem alcançado a dose máxima e persistirem com esteatorreia está indicada a investigação de outras causas para o problema, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar.	
Exclusão	- Pacientes com insuficiência pancreática exócrina de outras etiologias que não FC; - Pacientes que apresentam intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.	
Validade dos Exames	- Dosagem quantitativa de cloreto no suor: indeterminada; - Exame genético: indeterminado; - Dosagem de elastase fecal: indeterminada.	
Especialidade Médica	**Novas solicitações**	Gastroenterologia, pneumologia e pediatria.
	Renovação e Adequação	Gastroenterologia, pneumologia e pediatria.
Documentos para Renovação	- LME; - Receita médica.	
Documentos para Adequação	- LME; - Receita médica; - Relato médico com o motivo do aumento ou redução da dose (deve ser encaminhado para avaliação central).	
CID-10: **E84.1 -** Fibrose cística com manifestações intestinais **E84.8 -** Fibrose cística com outras manifestações		

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica