

Relatório de **recomendação**

Julho/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Fibrose Cística



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria

de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



A proposta de atualização do PCDT de Fibrose Cística é uma demanda que cumpre o Decreto 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Esta versão do PCDT aborda a fibrose cística, doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos indivíduos. Estão contemplados neste Protocolo o diagnóstico clínico, diferencial, laboratorial, além das alternativas de tratamento, que incluiu o medicamento ivacaftor conforme Portaria SCTIE/MS nº 68, de 31 de dezembro de 2020.

Assim, a proposta de atualização do PCDT com a revisão do conteúdo e a inclusão do ivacaftor foi apresentado aos membros do Plenário da Conitec em sua 99ª Reunião Ordinária da Conitec, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 99ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 30/06 e 01/07 de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.



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 vida¹. Existem mais de 90.000 pacientes com FC no mundo² e a incidência no Brasil é amplamente variável, conforme região geográfica e grau de miscigenação populacional, sendo entre 1:1.000 nos Estados do sul até 1:10.000 em São Paulo³. Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram 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 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 de 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 no site www.gbefc.org.br.

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 ainda é pediátrica, 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 e/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^{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, ou seja, na maior ou menor expressão da proteína *CFTR* ou na 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.
- Classe VI (turnover acelerado): 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 do perfil genético dos pacientes ocorreu no Brasil nos últimos anos. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes cadastrados na base de dados do REBRAFC realizaram estudo de genotipagem⁵.

No século XX, o conhecimento acerca da patologia e da abordagem da FC era limitado e, assim, poucos pacientes 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 condição 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 à morbidade significativa e elevada mortalidade¹²⁻¹⁴ e o acesso a serviços de saúde para diagnóstico e tratamento é heterogêneo¹⁴. O presente PCDT visa estabelecer os critérios diagnóstico e terapêuticos da FC, bem como de acompanhamento dos pacientes. A identificação de fatores de risco e 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. Esse Protocolo tem como público-alvo profissionais da saúde que atendam na assistência direta a indivíduos com essa condição com vistas a padronizar a assistência a estes indivíduos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no apêndice metodológico do PCDT.

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 por meio da triagem neonatal, pelo teste do pezinho ou quando há suspeita clínica, conforme fluxograma da Figura 1¹⁴⁻¹⁶. 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 indicada a realização do teste do suor, para confirmação ou exclusão da 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 país (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 ou dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor é o método de escolha no Brasil para investigação diagnóstica dos casos positivos na triagem neonatal. Trata-se de um exame relativamente simples 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 do suor.

São elegíveis para realizar o teste do suor pacientes com idade acima de 2 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 60mmol/L e, **negativo**, quando menor que 30 mmol/L. Pacientes com teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados **inconclusivos** e requerem encaminhamento para um CR especializado em FC para testes adicionais (genéticos, por exemplo). Recomenda-se controle de qualidade interno e externo dos laboratórios responsáveis por esse teste, com o mínimo de 100 testes/ano (mínimo de 10 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 na realização do teste do suor¹⁷.

Etapa	Descrição
Estímulo da sudorese	<ul style="list-style-type: none">• Através da iontoforese, utilizando-se nitrato de pilocarpina na concentração de 2-5 g/L da solução ou discos de pilocarpina em gel.• Corrente máxima: 4 mA

Etapa	Descrição
	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de estímulo: 5 minutos
Coleta do suor	<ul style="list-style-type: none"> • Em papel filtro ou gaze esterilizada sem cloretos ou em microtúbulos (espirais de plástico/"macroduct") • 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 microcentrífuga 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>) – <u>abandonada em diversos países</u>, porque emprega mercúrio com risco ao profissional, além de associada a erros frequentes.
Relatório do resultado	<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. Recomenda-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 de saúde, o conhecimento sobre a doença ainda é relativamente escasso. Isso resulta na diferença da mediana de idade ao diagnóstico observada entre pacientes diagnosticados por meio da triagem neonatal (4 meses) e pacientes diagnosticados clinicamente (4 anos)⁵. Recomenda-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

A realização do teste genético para a identificação das variantes no gene *CFTR* é recomendada para todos os pacientes com diagnóstico de FC, independentemente do resultado do teste do suor^{14,16}. Ele permite confirmar o diagnóstico clínico/laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor. Além disso, o teste genético permite prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática. Com o surgimento dos medicamentos

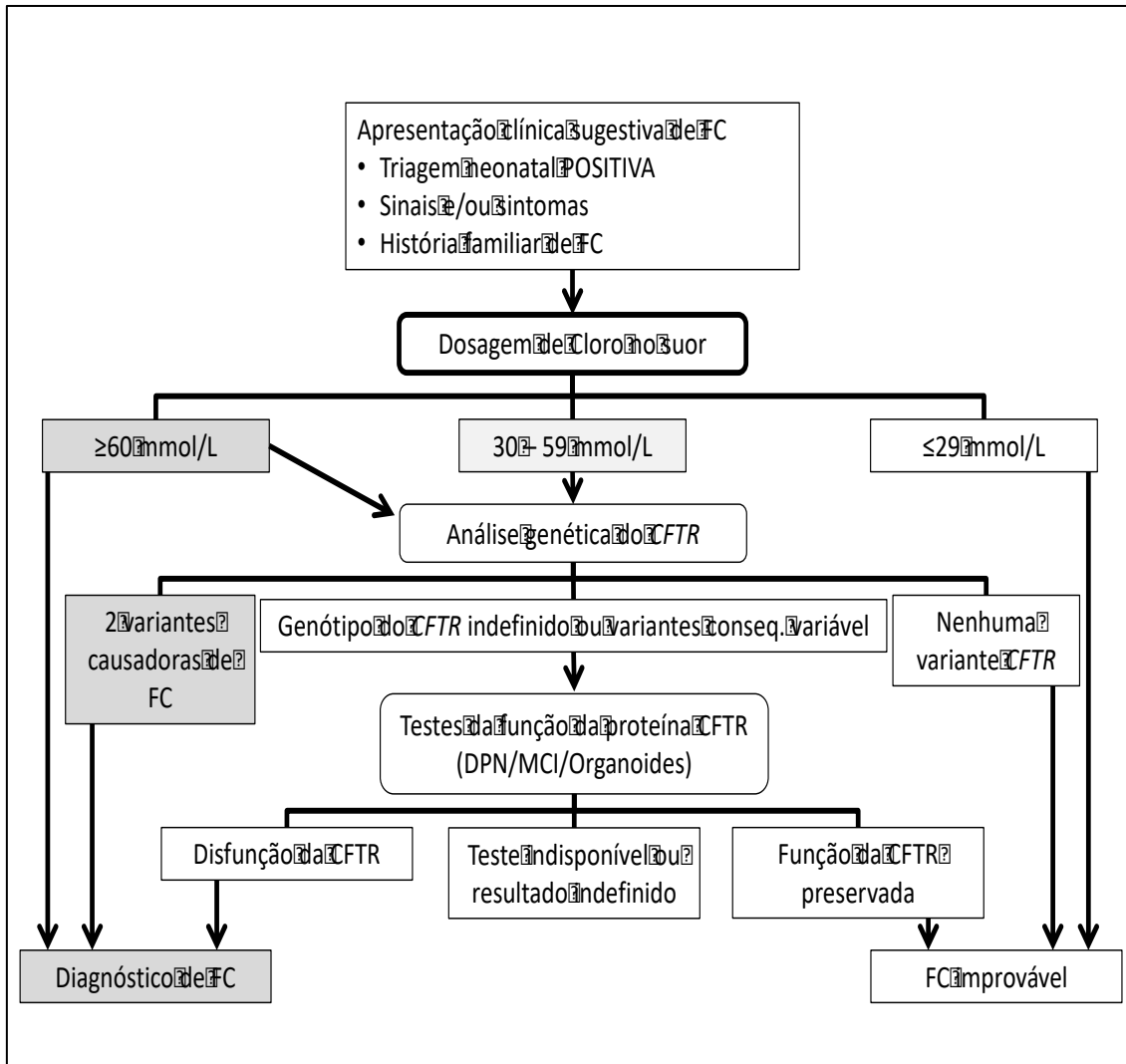


moduladores da função da proteína *CFTR*, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes que podem se beneficiar desses recursos^{14,16}. O teste genético é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de formas atípicas da FC e para estratégias 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, o teste molecular significa 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 para a realidade brasileira, que apresenta grandes diferenças regionais na frequência das variantes²⁰. Pela maior resolutividade 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 diagnóstico para FC^{14,15}



3.3. Manifestações Clínicas

Os fenômenos clínicos básicos são bastante variáveis (Figura 2):

- 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*;
- 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 polidrâmnio, peritonite meconial e distensão ileal vistos na 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 associada à atresia intestinal ou quadros 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 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 e 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, 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 e/ou tosse, por piora da infecção respiratória crônica, 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. Pode haver prejuízo da mineralização óssea, vista na densitometria óssea, mesmo durante a infância, com necessidade de tratamento nos casos graves. Todos esses comemorativos aumentam a morbidade e mortalidade desses pacientes, com pior qualidade de vida²⁴.

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 1 e 2 anos de idade^{22,23}; manifestações hepáticas e biliares têm frequência variável, podendo haver “barro biliar” assintomático e litíase^{23,25}. No adolescente e adulto jovem, pode ocorrer colonopatia fibrosante e risco aumentado de câncer colorretal com o tempo²³.

A doença hepática associada à FC (DHFC) é uma forma não usual de doença hepática, com lesão predominante de colangiócitos, arquitetura hepática preservada e comprometimento 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 estratégias que evitem a progressão cirrótica.

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 bronquíolos e produzindo 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 por microrganismos já citados. Os neutrófilos têm papel importante na FC pulmonar e representam o subsídio teórico à resposta clínica observada com alfadornase e azitromicina³⁵⁻



A cronicidade das infecções por *P. aeruginosa*, um dos patógenos envolvidos nas infecções respiratórias da 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}. Recomenda-se abordagem agressiva no isolamento inicial dessa bactéria e sua erradicação, pelos riscos relevantes que constitui⁴⁰.

Infecções do trato respiratório por outros microrganismos peculiares, como *Staphylococcus aureus* e sua versão resistente à meticilina (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, complexo *Burkholderia cepacia*, *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 destes indivíduos às infecções pulmonares crônicas, por patógenos específicos. Sabe-se que esses pacientes não apresentam qualquer tipo de déficit imunológico sistêmico detectável e, excetuando-se as infecções respiratórias, não apresentam maior susceptibilidade a infecções de outros sítios quando comparados aos indivíduos da mesma idade.

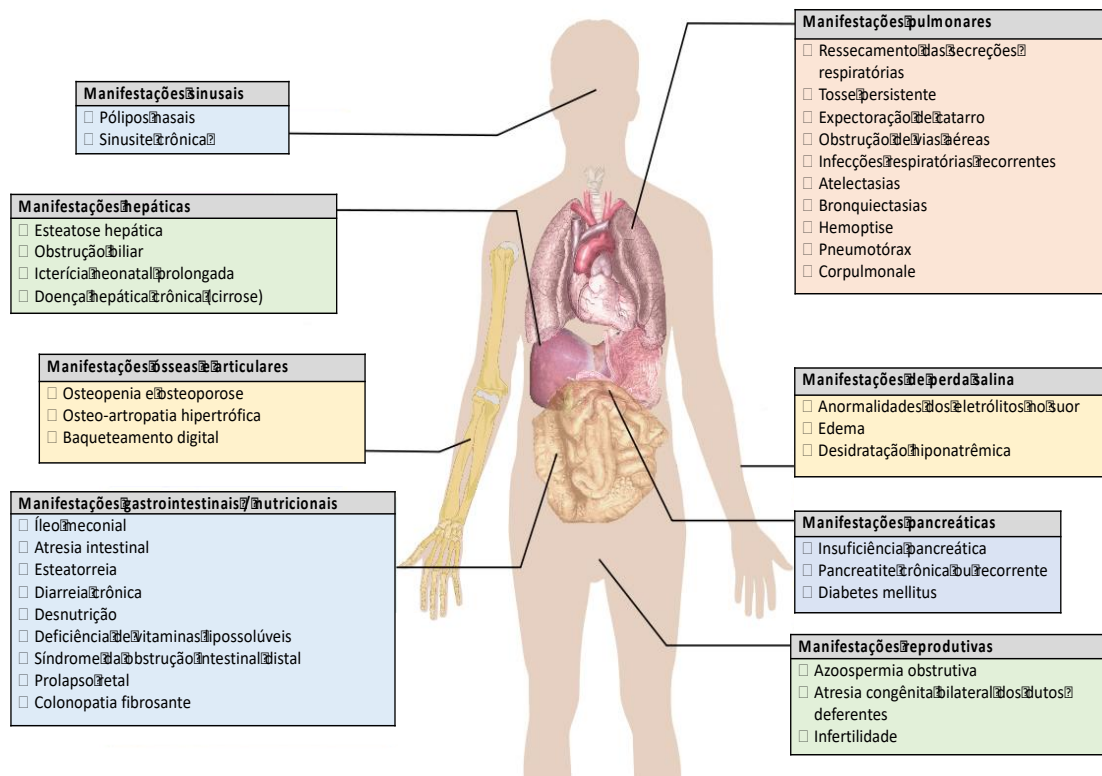
A doença pulmonar da FC tem caráter progressivo e cursa com bronquiectasias e exacerbações respiratórias recorrentes. Em conjunto com a desnutrição, os pacientes desenvolvem alterações da conformação torácica, baqueteamento digital e progressiva dificuldade respiratória, com hipoxemia. Em fases avançadas, 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 abordagens cirúrgicas de seios paranasais, precocemente em pacientes com FC⁴¹.

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 relaciona-se à ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes¹⁴.



Figura 2: Manifestações clínicas da FC⁴².



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^{43,44}. Trata-se de situação mais frequente em países que incorporaram os testes genéticos no algoritmo de triagem neonatal⁴³.

A definição desse diagnóstico é estabelecida em lactentes com um teste de triagem neonatal POSITIVO e um teste do suor normal (menor que 30mmol/L) com 2 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)^{43,44}.

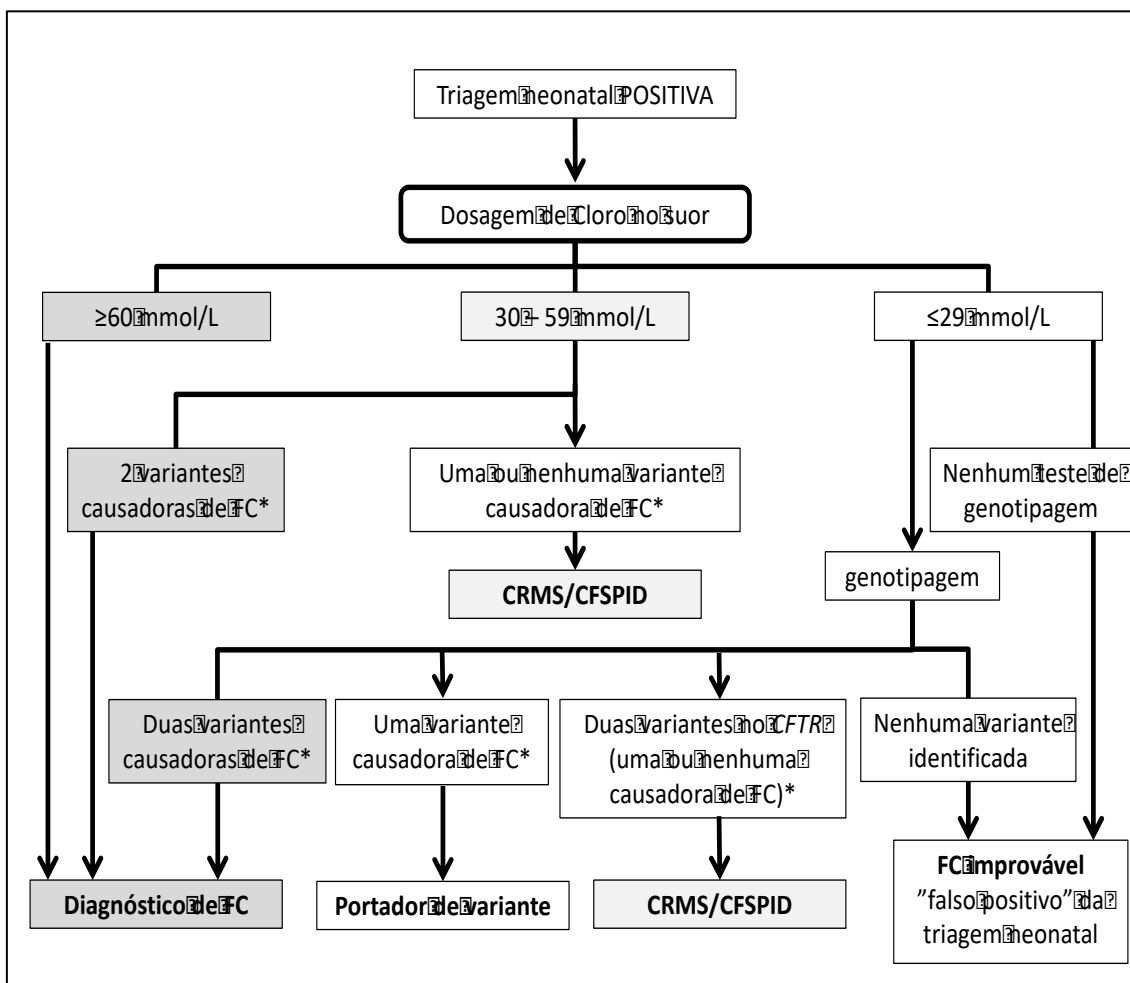
Quadro 2: Critérios diagnósticos para *CRMS/CFSPID*^{43,44}.

Triagem neonatal	Teste do suor	Genotipagem
POSITIVA	Menor que 30 mmol/L	2 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 menos de duas variantes classificadas como causadoras 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. Recomenda-se que o teste do suor seja repetido em locais com experiência bem demonstrada e que a criança seja avaliada e acompanhada em CR especializado em FC. Esse seguimento pode ser distinto do que se recomenda para crianças com diagnóstico estabelecido de FC, com menor frequência de consultas e de exames subsidiários^{43,44}. Pacientes classificados como *CRMS/CFSPID* podem ser elegíveis para testes adicionais de genotipagem, para investigar deleções ou duplicações gênicas ou análises de função da proteína *CFTR*⁴³, restritos a instituições de pesquisa. Aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como *CRMS/CFSPID*.

Na figura 3, está apresentado o fluxo diagnóstico a partir da triagem neonatal, incluindo o diagnóstico de *CRMS/CFSPID*⁴⁴.

Figura 3: Fluxograma diagnóstico para fibrose cística partindo do resultado de triagem neonatal positivo, incluindo o diagnóstico de *CRMS/CFSPID*⁴⁴.



OBS: *Variante causadora de FC: definição pelo consórcio CFTR2 (<https://cftr2.org/>)

4.2. Alfadornase

O uso da alfadornase por pacientes menores de 6 anos pode ser considerado nos casos em que houver sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)⁴⁵.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse PCDT pacientes com diagnóstico confirmado de FC de acordo com critérios clínicos e laboratoriais, conforme item 3. Diagnóstico e 4. Casos especiais. Para a terapia medicamentosa, serão considerados os critérios de inclusão citados abaixo.



5.1. Alfadornase

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com mais de 6 anos de idade.

5.2. Tobramicina

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC acima de 6 anos de idade 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;
- 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}.

5.4. Pancreatina

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC com insuficiência pancreática.

5.5. Ivacaftor

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com idade maior ou igual a 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.



6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT pacientes com bronquiectasias sem diagnóstico confirmado de FC, com insuficiência pancreática exócrina de outras etiologias ou com contraindicação absoluta ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da FC é complexo. Recomenda-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 comprometimento multissistêmico e crônico, necessita tratamento abrangente e eficaz, que resulte em aumento da expectativa de vida dos pacientes. Adultos portadores da doença têm aumentado a demanda dos CR, os quais necessitam adequação quantitativa e qualitativa, pela complexidade inerente à doença^{5,14,46-48}.

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 seus familiares 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 familiares, por equipe multidisciplinar habilitada que inclua geneticista clínico^{49,50}.

7.2. Tratamento Não Medicamentoso

Fisioterapia

A fisioterapia respiratória (FR) diária é recomendada 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 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 profissional, podem ser instituídos dispositivos para aquisição de independência e maior adesão do paciente, como máscaras de pressão expiratória positiva ou de pressão oscilatória positiva¹⁴.

A atividade física regular tem demonstrado benefícios para pacientes com FC e deve ser recomendada para todos os pacientes nas diferentes faixas etárias, com frequência de 3 a 5 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 cardiovascular⁵¹. 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 (TECP) e apresentam melhor condicionamento físico, função pulmonar normal e melhor qualidade de vida⁵². 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 VEF1 e de índice de massa corporal (IMC) estão associados a maior sobrevida nessa população⁵³.

A recomendação de atividade física deve contemplar tanto o treinamento de força muscular quanto o treinamento aeróbico para esses pacientes⁵¹. Estudos mostram melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida e pequena redução no declínio da função pulmonar⁵⁴⁻⁵⁶. 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 país⁵⁵. A indicação de reabilitação pulmonar deve, portanto, ser considerada em pacientes com doença pulmonar avançada⁵⁷.

Nutrição

Uma nutricionista deve acompanhar cada paciente, havendo necessidade de uma dieta hipercalórica, hiperprotéica e hiperlipídica, com reposição das vitaminas lipossolúveis e de sais minerais⁵⁸. Lactentes até os 2 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.



7.3. Tratamento Medicamentoso

O tratamento da FC historicamente tem sido mais reativo, abordando as consequências da disfunção da proteína *CFTR* nos diferentes órgãos.

Do ponto de vista gastrointestinal, o tratamento envolve os seguintes aspectos:

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 pacientes⁵⁹⁻⁶⁸. As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno e, para não sofrerem inativação pelo ácido do estômago após uso 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^{69,70}. 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^{66-68,71-73}. Para pacientes que persistem com esteatorreia, apesar do uso de doses elevadas de enzima, está indicado investigar outras enfermidades, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar.

Doença hepática relacionada à FC (DHFC):

Recomenda-se vigilância e intervenção nutricional para pacientes com DHFC. Não se recomenda mais o ácido ursodesoxicólico (AUDC) para esses pacientes, frente às evidências clínicas e experimentais atuais do mecanismo fisiopatológico da doença⁷⁴⁻⁷⁷. Não há colestase à microscopia eletrônica e a fibrose ductal não está acompanhada de atividade inflamatória significativa⁷⁵⁻⁷⁹. Os estudos concluíram pela ausência de efeitos significativos do uso de AUDC na DHFC, com exceção de discreta redução nas atividades das enzimas hepáticas⁷⁹, além de mostrarem que ele não evitou o desenvolvimento de doença hepática grave, observada em 5% dos pacientes⁸⁰. Portanto, fica mantido o parecer 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 SUS⁸¹.

Quanto ao tratamento do ponto de vista pulmonar, o tratamento envolve os seguintes aspectos:



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 2 a 3 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^{82,83}. 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 uso⁸⁴. A dose recomendada é de 4 mL por inalação 2 vezes ao dia. Aconselha-se fisioterapia respiratória após a nebulização, para otimização de clareamento das secreções pulmonares^{82,83}

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 aéreas⁸¹⁻⁹². 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^{36,93,96-98}. Deve ser considerada nos pacientes mais jovens com sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)⁴⁵.

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 estratégias 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 FC⁹⁹. O uso regular retarda a

A tobramicina é o antibiótico mais estudado¹⁰³⁻¹⁰⁵, com uso inalatório recomendado 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 oral. Antibioticoterapia intravenosa por 2 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 efetivo¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

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 (classes III, IV e V) e os **corretores** agem nos defeitos da proteína não expressa na membrana da célula (classe II)¹¹³⁻¹¹⁶.

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 aprovado, conforme Relatório de Recomendação nº 581 de dezembro de 2020¹¹⁷. Assim, o ivacaftor foi incorporado 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 S549R¹¹⁷.

A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas e elevada razão de custo-efetividade¹¹⁸.



Doença Pulmonar Avançada:

A despeito de toda assistência terapêutica disponível para a FC, alguns pacientes podem evoluir com deterioração clínica progressiva. Diante deste cenário, devem-se abordar e oferecer as opções disponíveis no manejo da doença pulmonar avançada e os cuidados paliativos, com princípios básicos de analgesia, sedação e conforto concomitantes. O desejo do paciente e seus familiares devem ser respeitados, também, quanto ao investimento de situações de emergência e de final de vida¹¹⁹.

Transplante Pulmonar:

O transplante pulmonar deve ser considerado nos pacientes com FC conforme recomendações do Ministério da Saúde¹²⁰. Está indicado quando a expectativa de vida prevista é menor do que 50% em 2 anos e com limitações funcionais 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 2 anos, os pacientes adultos com FC devem ser referenciados com as seguintes condições: VEF1 menor que 30%, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos menor que 400 metros, piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino, hipoxemia e/ou hipercapnia (PaO_2 menor que 60mmHg / PaCO_2 maior que 50mmHg) e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maior que 35mmHg. 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:

Diabetes – Com o desenvolvimento de diabetes relacionado à FC, há piora da nutrição e da função pulmonar, aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mesmo em sua fase assintomática¹²¹. Recomenda-se que todo paciente com FC acima de 10 anos de idade deve realizar o teste de tolerância oral à glicose anualmente, preferencialmente em momento de estabilidade clínica, quando há piora clínica inexplicável, antes de 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 valores para diagnóstico e o tratamento são semelhantes ao diabete não relacionado à FC e devem seguir as recomendações de PCDT específico para DM do MS¹²².



Doença óssea: A baixa densidade mineral óssea é comum na FC, podendo ocorrer desde a infância. Recomenda-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. Seguir as recomendações de PCDT específico para Osteoporose do Ministério da Saúde¹²³.

Doença dos seios nasais: Todo paciente com FC deve ser orientado 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 sintomas locais e previne complicações infecciosas. Recomenda-se também o uso de soluções hipertônicas, como cloreto de sódio a 3% em casos refratários. Pode ser considerado tratamento com anti-inflamatórios, antibióticos, 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.

Imunizações:

Todo paciente com FC deve ser encaminhado para imunizações, conforme Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, a partir do nascimento¹²⁴. Além disso, pacientes com FC devem ser imunizados contra hepatite B devido ao risco de hepatopatia relacionada à doença, assim como para influenza e pneumococo devido 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)^{87,125,126}. Pacientes com doença pulmonar mais grave ou com exacerbações frequentes, podem se beneficiar com inalação duas vezes ao dia⁸⁶. Deve ser inalada, no mínimo, 30 minutos antes da fisioterapia respiratória, para melhores resultados¹²⁵⁻¹²⁸. 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^{129,130}.
- Ivacaftor: pacientes com idade igual ou maior que 6 anos e pesando, pelo menos, 25 kg devem tomar 1 comprimido a cada 12 horas, com dose diária total de 300 mg;
- Pancreatina: a dose inicial é estimada pelo peso do paciente e pelo grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 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). A dose máxima não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pelos riscos de colonopatia fibrosante¹³¹⁻¹³³. Algumas recomendações para o uso de pancreatina estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1. Recomendações para o uso de enzima pancreática^{134,135}

- | |
|---|
| – 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 ¹³⁶ ; |
| – Alguns alimentos não requerem 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 uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H ₂ da histamina, para redução da acidez gástrica e da inativação da enzima no estômago ^{137,138} , monitorando a resposta clínica ¹³⁹ . |
- Tobramicina: a dose recomendada é de uma ampola de 300 mg, inalada duas vezes ao dia por 28 dias, após a fisioterapia respiratória⁹⁹. 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 tratamento^{92,140-143}, além de redução dos sintomas respiratórios e do número exacerbações pulmonares¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.
- Ivacaftor: uso contínuo é recomendado. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de terapia. Interromper o tratamento se o paciente apresentar elevação de transaminases 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 dias¹¹⁷.
- Pancreatina: O tratamento deve ser mantido indefinidamente.
- Tobramicina: O tratamento de erradicação da *P.aeruginosa* deve ser realizado por um período de 28 dias. Caso a bactéria seja novamente isolada em culturas de secreção respiratória após 28 dias do término do tratamento, este pode ser repetido¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. O tratamento da colonização pulmonar crônica por *P.aeruginosa* deve ser realizado em ciclos de 28 dias, com períodos sem medicação de forma alternada e contínua. O tratamento somente deverá ser suspenso se o paciente permanecer sem *P.aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano⁹⁹.

7.7. Benefícios Esperados

- Garantia de crescimento e desenvolvimento saudável.
- Melhora da função pulmonar e da qualidade de vida.

- Manutenção da saúde respiratória e nutricional.
- Melhora da sobrevida.
- Redução de exacerbações e de complicações

8. MONITORAMENTO

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

Recomenda-se monitorizar a resposta terapêutica com controle clínico periódico a cada 2 a 3 meses, com avaliação a cada consulta das doses em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento. Especial cuidado para com os nebulizadores utilizados, com limpeza e desinfecção, conforme recomendações do fabricante.

A coleta de secreção respiratória para cultura pode ser feita nas consultas, com intervalo máximo de 3 meses, nas exacerbações pulmonares agudas e após tratamento de erradicação de patógenos. Recomenda-se triagem anual para micobactérias e fungos para pacientes que expectoram ou quando a evolução clínica é desfavorável^{14,100}. O escarro é o espécime de escolha. Secreção faríngea ou aspirado de nasofaringe após tosse ou inalação de salina hipertônica 5% com *swab* ou, ainda, lavado broncoalveolar para crianças. As amostras coletadas devem ser entregues imediatamente no laboratório ou mantidas sob refrigeração, por até 3 horas¹⁴. A análise microbiológica inclui 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 específico¹⁴⁷. 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 realizada a partir dos 5 anos de idade em toda visita clínica ou, no mínimo, 2 vezes ao ano. Testes pré e pós broncodilatadores



são recomendados. O VEF1 é fundamental para avaliar a evolução e prognóstico da FC, detecção precoce de exacerbações pulmonares agudas e também se correlaciona com a qualidade de vida. O 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 realizada 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^{148,149}. 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 normal¹⁵⁰⁻¹⁵². Benefício questionável em lactentes, com obstáculos técnicos inerentes¹⁵³. A ressonância magnética de tórax pode ser uma opção, por ser isenta de radiação¹⁵⁴. Apesar da falta de consenso, recomenda-se uma radiografia de tórax anual. Realizar TC de tórax de alta resolução na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. Seguimento periódico, individualizado, com TC de tórax a cada 2 a 4 anos, pode ser indicado. Nos quadros de exacerbação, radiografia e TC de tórax podem ser utilizados, tendo em mente a menor dose de radiação possível^{155,156}.

Pacientes com FC possuem maior risco de câncer de colorretal e necessitam rastreio precoce¹⁵⁷.

As reações adversas da alfadornase são raras e incluem rouquidão, erupção cutânea, faringite, laringite, dor torácica e conjuntivite^{141,143}. Na maioria dos casos, são leves e transitórias, sem necessidade de suspender o tratamento. Os efeitos adversos em crianças de 3 meses a 5 anos foram semelhantes aos das crianças entre 5 e 10 anos^{96,158}.

Para o ivacaftor, preconiza-se realização de espirometria e controle de peso e altura 30 dias após o início de seu uso, para avaliação da resposta terapêutica. Após 3 meses, são recomendados espirometria, teste do suor (cloridômetro), peso e altura para avaliação da eficácia e para decisão da continuidade do tratamento, além de exames laboratoriais hepáticos para avaliação de segurança. Ressalta-se que o ivacaftor será reavaliado quanto à sua efetividade três anos após a sua disponibilização pelo SUS, segundo Relatório de Recomendação nº 581/2020¹¹⁷.

Doses altas de pancreatina aumentam riscos de colonopatia fibrosante¹³¹⁻¹³³.



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 persistentes⁹⁹. 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 regime terapêutico do doente. É contraindicado em pacientes com asma.

9. GESTÃO E CONTROLE

O diagnóstico dos pacientes com FC, assim como seu tratamento, devem ocorrer preferencialmente em Serviços de Atenção Especializada ou CR.

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 do medicamento preconizado neste PCDT, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

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, Ramjee Singh 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 [Internet]*. 2018;17(2):153–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
14. Athanzio RA et al, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny 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, Athanzio RA, Reis FJC, Damasceno 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. 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.
42. Mansour G. Cystic fibrosis. *Pulmonology Advisor*. 2019.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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 [Internet]. 2014; Available from: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
51. 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.
52. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Abu-El-Hajja 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.
59. 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.
60. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):658–66.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic

- fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35–49.
70. 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.
 71. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008227.
 72. 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.
 73. 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.
 74. Stauer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020/11/14. 2020;21(22).
 75. 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.
 76. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(2):88–92.
 77. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012/10/17. 2012;10:CD000222.
 78. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014/12/15. 2014;(12):CD000222.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/09/27. 2018;9:CD001506.
 84. 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.
 85. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):448–54.
 86. Shah PL et al. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51:119–25.
 87. 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.
 88. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637–42.
 89. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: A report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Nov;36(5):427–32.
 90. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in Lung Function Outcomes in Children with Cystic Fibrosis are Associated with Better Nutrition, Fewer Chronic Pseudomonas aeruginosa Infections, and Dornase Alfa Use. *J Pediatr.* 2008;
 91. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/09/06.

- 2018;9:CD001127.
92. 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.
 93. 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.
 94. Rozov T, De Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis - A one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Sep;45(9):874–82.
 95. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011 Apr;37(4):806–12.
 96. 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.
 97. 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;
 98. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018/09/06. 2018 Sep;9(9):CD001127.
 99. 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.
 100. 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.
 101. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
 102. Cystic Fibrosis Trust. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23] Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition. May 2009. 2009.
 103. 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.
 104. 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.
 105. 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.
 106. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr;
 107. 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.
 108. 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.
 109. 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.
 110. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With Pseudomonas aeruginosa. *JAMA*. 2003 Oct;290(13):1749.
 111. Saiman L. Effect of Azithromycin on Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis Uninfected With *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA*. 2010 May;303(17):1707.
 112. Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssén A V., Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin May Antagonize Inhaled Tobramycin When Targeting Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Mar;11(3):342–50.
 113. 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.
114. 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.
 115. 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.
 116. 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.
 117. 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.
 118. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 579 - Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del. Brasília; 2020.
 119. 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.
 120. 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.
 121. 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.
 122. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 17 de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 1. Brasília; 2019.
 123. 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.
 124. 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.
 125. 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;
 126. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013.
 127. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov;2018(11).
 128. 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).
 129. 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.
 130. 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.
 131. 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.
 132. 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.
 133. 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.
 134. 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.
 135. 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.
 136. 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.
137. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann.* 1999/02/26. 1999;28(2):129–36.
 138. 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. 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.
 142. 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.
 143. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016/04/04. 2016;4:CD001127.
 144. 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.
 145. 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.
 146. 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;
 147. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med.* 2014/04/12. 2014;34(2):197–217.
 148. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. In: *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007.
 149. 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;
 150. 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.
 151. 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.
 152. 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.
 153. 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.
 154. 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.
 155. 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.
 156. 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.
 157. 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.
 158. 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.

Alfadornase, Ivacaftor, Pancreatina, 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 da medicação 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 este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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 de um ou mais dos seguintes medicamentos:

() 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: _____			

1. Escopo e finalidade da Diretriz

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

Os trabalhos foram conduzidos tendo como base o PCDT atual (Portaria SAS/MS nº 08 – 15/08/2017) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Nessa reunião, acordou-se entre o grupo elaborador e o Comitê Gestor que essa atualização abordaria todas as manifestações clínicas da condição, não sendo mais separado em “manifestações pulmonares” e “manifestações pancreáticas”. 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 6 novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT e a relatoria do novo texto ficou a cargo dos especialistas presentes. Esses profissionais referenciaram as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizaram os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde 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.

[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), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O texto foi aprovado pela Subcomissão Técnica para avaliação pela Conitec.

3. Buscas da evidência e recomendações

Na reunião de escopo, foram elencadas questões de pesquisa para a revisão deste PCDT para as quais foram elaborados PTCs específicos pelo Grupo Elaborador.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL