

# Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 670

Setembro/2021

## Fibrose Cística

# 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

### ***Elaboração***

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

### **Comitê Gestor**

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

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

### **Grupo Elaborador**

Bárbara Corrêa Krug - Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Candice Beatriz Treter Gonçalves (HAOC)

Gabriela Vilela de Brito (HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Junior (HAOC)

Jessica Yumi Matuoka (HAOC)

Luiz Vicente da Silva Ferreira Filho (HAOC)

Maria Teresa Sanseverino (HAOC)

Nicole Freitas de Mello (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Paula Maria Eidt Rovedder (HAOC)

Paulo Dornelles Picon (HAOC)

Rafael da Veiga Chaves Picon (HAOC)

Rodrigo Abensur Athanzio (HAOC)

Rosângela Maria Gomes (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Sandra Maria Gonçalves Vieira (HAOC)

### **Revisão**

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Substituta CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora 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.



## APRESENTAÇÃO

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 incluem o medicamento ivacaftor, incorporado 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 apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 99ª Reunião Ordinária da Conitec, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

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

## CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 63/2021, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística, foi realizada entre os dias 09/07/2021 e 28/07/2021. Foram recebidas 510 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, provenientes de residentes da região sudeste do país [n=217 (43%)], com faixa etária entre 40 e 59 anos [n=204 (43%)] e realizadas por pessoa física [n=495 (97,05%)].

Dentre as contribuições de pessoa física, a maioria era branca [n=378 (76%)] e do sexo feminino [n=366 (74%)]. Essas contribuições foram provenientes de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes [n=328 (66,26%)], profissionais de saúde [n=100 (20,20%)], pacientes [n=48 (9,69%)] e interessados no tema [n=19 (3,83%)]. Não houve contribuição de especialistas no tema do PCDT.

Das quinhentas e dez opiniões fornecidas, 385 (75%) avaliaram como muito boa a recomendação preliminar da CONITEC, 83 (16%) avaliaram como boa, 30 (6%) como regular, 8 (2%) como ruim e 4 (1%) como muito ruim.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. As referências sugeridas foram avaliadas e consideradas tanto para alterações gerais no texto, com intuito de torná-lo mais claro, quanto para alterações em trechos específicos.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: <  
[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210729\\_CP\\_CONITEC\\_63\\_2021\\_PCDT\\_Fibrose.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210729_CP_CONITEC_63_2021_PCDT_Fibrose.pdf)>.

#### Quadro 1. Contribuição da CP e respectiva resposta

Contribuição	Resposta
<p><b>Diagnóstico</b></p> <p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>"SUGESTÃO DE INCLUIR O EXAME DE ELASTASE PANCREÁTICA FECAL IMPORTANTE NO DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA NO ROL DE PROCEDIMENTOS DO SUS, CONSIDERANDO QUE O CRITÉRIO DE INCLUSÃO PARA USO DA PANCREATINA DEFINIDO É CLÍNICO E LABORATORIAL CONFORME O TEXTO: ""Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC com insuficiência pancreática""</i></p> <p><i>"(...) Métodos diagnósticos necessários nos CR: (1) dosagem da elastase pancreática fecal, para o diagnóstico de insuficiência pancreática exógena."</i></p> <p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>"Apesar da dosagem da elastase fecal ser recomendada como método indireto de eleição para o diagnóstico de insuficiência pancreática na fibrose cística na literatura médica, não há nenhuma menção no texto sobre a incorporação deste exame no rol de exames do SUS. O diagnóstico de insuficiência pancreática feito apenas a partir do diagnóstico de esteatorreia (análise qualitativa da gordura nas fezes/sudam) tem baixa acurácia e baixa</i></p>	<p>Na atualização do PCDT, foi feita uma pergunta PICO para avaliar a inclusão do teste de dosagem de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística. Essa tecnologia está sendo avaliada pela Conitec e, caso incorporada, o PCDT será atualizado contemplando a recomendação.</p>



*especificidade quanto comparado ao padrão-ouro (tubagem duodenal). Esteatorreia é um achado tardio na insuficiência pancreática. Além disso, está presente em diversas outras doenças gastrointestinais mais prevalentes que a fibrose cística em si. Pacientes com suficiência pancreática necessitam de avaliação da função pancreática anualmente, ou se surgirem sintomas sugestivos de insuficiência pancreática. A dosagem da elastase fecal também está indicada nestas situações. Pacientes suficientes pancreáticos e com pancreatites de repetição também necessitam de avaliação periódica da função pancreática com elastase fecal.*

*Com a incorporação do ivacaftor no PCDT, a elastase fecal será necessária para observar se os pacientes em uso da droga estão evoluindo com recuperação da função pancreática, conforme já descrito em série de casos da literatura. Por todos os motivos relacionados acima, é importante que o PCDT da FC inclua esta discussão sobre a necessidade de incorporação da elastase fecal no rol de procedimentos do SUS”.*

Sugestão de inclusão:

“Gostaria de sugerir a inclusão de alguns itens: Métodos diagnósticos necessários nos CR: (...) (2) sequenciamento genético para os casos com Cloreto no suor maior ou igual a 30mMol/L; (3) Culturas respiratórias com meios seletivos para os patógenos relacionados a FC; (4) espirometria, além do teste do suor”.

Sugestão não acatada para os primeiros itens e acatada para o último.

(2) O diagnóstico de FC é acima de 60mMol/L. A definição diagnóstica de FC está explicitada na figura 1. Deve-se realizar genotipagem nas pessoas com valores intermediários (casos duvidosos) de teste do suor. É recomendado que essa avaliação seja feita em CR.

(3) Na SIGTAP, há os procedimentos: 02.02.08.008-0 - Cultura de bacterias p/ identificacao; 02.02.08.012-9 - Cultura para bacterias anaerobicas e 02.02.08.013-7 Cultura para identificacao de fungos. Estes não limitam tampouco mencionam os meios de cultura que podem ser utilizados.

No item 8 do PCDT - Monitorização, consta:

“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 específico.”

(4) A espirometria é um procedimento que não possui CID atrelado, contudo a oferta depende da disponibilidade local.

Sugestão de inclusão:

“Destaco principalmente o reforço do teste do suor como exame diagnóstico e do teste genético para identificação das mutações, porém, ressalto a importância de se avaliar a disponibilização futura deste teste genético gratuitamente para todos os pacientes diagnosticados, considerando sua importância para definições de vários aspectos que envolvem o tratamento da doença. (...)”

O procedimento 02.02.10.011-1 - *Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases (APAC secundária)* é compatível com o procedimento APAC principal 03.0101.019-6 - *Avaliação para diagnóstico de doenças raras - Eixo I - anomalias congênitas ou de manifestação tardia*. Este inclui os códigos CID de Fibrose Cística.

O teste está disponível e a dificuldade é a habilitação. Segundo a SAES, para registrar e faturar o procedimento, o estabelecimento deve ser habilitado como serviço de doenças raras.



	<p>Muitos centros de referência são anteriores a Política Nacional de Doenças Raras e cadastrados pelos estados.</p>
<p><i>Sugestão de consideração:</i></p> <p><i>"(...) como profissional médica quero abordar alguns aspectos que merecem atenção. "Triagem neonatal não exclui o diagnóstico de FC". Correto, porém a média da idade do diagnóstico por sintomas no Brasil é de 4 anos e a cobertura do teste do suor pelo SUS está restrito aos dois primeiros anos de vida, o que dificulta a implantação deste exame, necessário também para avaliação da eficácia do Ivacaftor."</i></p>	<p>Consideração observada.</p> <p>No SUS, existe procedimento (02.02.11.014-1 - DOSAGEM DE CLORETO NO SUOR), no entanto limita a idade de realização para até 2 anos.</p> <p>O exame foi proposto para o monitoramento do ivacaftor (preconizado para pacientes acima de 6 anos), para avaliação da resposta terapêutica, conforme item 8 - Monitorização do PCDT e Relatório de Recomendação do Ivacaftor.</p> <p>"Para o ivacaftor preconiza-se realização de espirometria e controle de peso e altura 30 dias após o início do medicamento, para avaliação da resposta terapêutica. Após 3 meses, é recomendado 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 581/2020"</p> <p>O teste do suor é uma avaliação <i>in vivo</i> da funcionalidade do CFTR no paciente. Já está consagrado na literatura que existe uma excelente correlação entre atividade do CFTR (que pode ser medida através do teste do suor) e resposta clínica aos moduladores do CFTR. A queda dos níveis de cloro pelo uso do ivacaftor se associa claramente com ganho de função pulmonar e melhora nutricional. Inclusive essa é uma forma mais rápida de avaliação da resposta terapêutica ao medicamento do que o seguimento de outras variáveis clínicas como a própria função pulmonar, número de exacerbações, qualidade de vida e melhora do IMC. Essas outras variáveis geralmente precisam de mais tempo de seguimento para adequada avaliação e estão sujeitas a interferências outras que podem influenciar sua adequada interpretação. Assim, a avaliação sem o teste do suor seria mais complexa (que os três meses propostos na incorporação do medicamento) e passaria a ser uma resposta menos objetiva, dependente de variáveis que podem sofrer influência de outros aspectos clínicos do paciente.</p> <p>Pacientes sem melhora nos níveis de cloro no suor após exposição ao ivacaftor não devem continuar recebendo o medicamento pela baixa chance de apresentar resposta clínica.</p>
<p><i>Sugestão de inclusão:</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p>

<p><i>“Gostaria de sugerir que a dosagem do cloreto fosse preferencialmente pelo Cloridrômetro. Que o protocolo sugerisse esse método de eleição”.</i></p>	<p>O Cloridrômetro não consta na RENEM. Como o PCDT visa estabelecer uma política de âmbito nacional, é necessário que o protocolo cite itens que estejam acessíveis em todo o território nacional.</p>
<p><b>Casos Especiais</b></p>	
<p><i>Sugestão de consideração:</i></p> <p><i>“O PCDT em consulta permite melhoria para o tratamento da Fibrose cística (FC), mas ITEM 4 - CASOS ESPECIAIS Assim como foi incluída alfadornase para menores de 6 anos, dever-se-ia incluir a Tobramicina nas situações de isolamento inicial e intermitente de Pseudomonas aeruginosa (Pa) para erradicação. Merece também a análise do Colistimetato sódico amplamente utilizado com este objetivo e composto com a Tobramicina os únicos antibióticos no Brasil aprovados para uso inalatório e permitindo alternância. A prevalência da infecção por Pa aumenta com a idade, com culturas do trato respiratório positivas em cerca de 30% dos lactentes, 30–40% das crianças com 2–10 anos de idade e 60–80% dos adolescentes e adultos com CF, Frequentemente, esses pacientes jovens com infecção precoce por Pa apresentam sintomas mínimos com função pulmonar normal. Isso destaca a necessidade de melhores medidas de desfecho clínico para crianças pequenas, como tomografia de tórax para avaliar bronquiectasia precoce ou testes de função pulmonar em lactentes e pré-escolares para detectar aprisionamento de ar e redução de fluxos nas pequenas vias aéreas. Porém, como evidenciado em ensaios clínicos controlados por placebo para infecção crônica por Pa que demonstram eficácia clínica com a administração de terapia antipseudomonas, é possível que a terapia antipseudomonas administrada durante a infecção precoce e intermitente também tenha um impacto positivo em desfechos como exacerbações e função pulmonar. Também, é possível que o próprio Pa seja menos patogênica durante a infecção inicial e intermitente, e só tenha impacto prejudicial significativo quando a infecção crônica é estabelecida e ao aumentar a densidade bacteriana nas vias aéreas. As crianças com erradicação sustentada após terapia antipseudomonas para Pa recém-adquirida têm resultados microbiológicos de longo prazo significativamente melhores do que aquelas que não conseguiram permanecer livres da Pa, incluindo tempos mais longos para Pa crônica e mucóide. É bem estabelecido que a infecção crônica por Pa acelera o declínio da função pulmonar e que o tratamento da infecção precoce é recomendado, sendo antibióticos inalados como Tobramicina e Polimixina B comumente prescritos para erradicação. O tratamento com TIS (Tobramicina solução inalatória) por 28 e 56 dias em pacientes com idade de &gt; 6 meses é eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção precoce por P. aeruginosa com FC. É recomendado atualmente o uso de terapia baseada em cultura como uma abordagem eficaz para o tratamento da infecção precoce por Pa. Em resumo, existem dados acumulados que sugerem que a terapia antipseudomonas precoce pode erradicar a colonização de Pa nas vias aéreas superiores e inferiores. Infelizmente, faltam evidências convincentes de um benefício clínico da intervenção precoce na evolução da doença a longo tempo. Diretrizes de cuidados de pacientes com FC já incluem a abordagem terapêutica da intervenção precoce, exemplificada abaixo:</i></p> <p><i>Primeiro isolamento - Se cultivado em esfregaço para tosse, realizamos a erradicação - 3 semanas de ciprofloxacina oral (ou antibióticos intravenosos de terapia dupla, se indisposto) - MAIS 1 mês de tobramicina nebulizada duas vezes ao dia.</i></p> <p><i>Se o primeiro isolamento for P aeruginosa mucóide, usamos ciprofloxacina por 3 semanas mais 3 meses de terapia nebulizada (tobramicina /colistina /tobramicina).”</i></p>	<p>Sugestão parcialmente acatada.</p> <p>O colistimetato está sendo avaliado pela Conitec e, caso incorporado, o PCDT será atualizado contemplando a recomendação.</p> <p>O ciprofloxacino consta na RENEM no elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Cada centro usa um protocolo diferente. Assim, foi incluído o trecho:</p> <p><i>“A prevalência da infecção por P. aeruginosa aumenta com a idade, com culturas do trato respiratório positivas em cerca de 30% dos lactentes, 30–40% das crianças com 2–10 anos de idade e 60–80% dos adolescentes e adultos com FC. Frequentemente, esses pacientes jovens com infecção precoce por P. aeruginosa apresentam sintomas mínimos com função pulmonar normal. Isso destaca a necessidade de melhores medidas de desfecho clínico para crianças pequenas, como tomografia de tórax para avaliar bronquiectasia precoce ou testes de função pulmonar em lactentes e pré-escolares para detectar aprisionamento de ar e redução de fluxos nas pequenas vias aéreas. Porém, como evidenciado em ensaios clínicos controlados por placebo para infecção crônica por P. aeruginosa que demonstram eficácia clínica com a administração de terapia antipseudomonas, é possível que a terapia antipseudomonas administrada durante a infecção precoce e intermitente também tenha um impacto positivo em desfechos como exacerbações e função pulmonar. Também, é possível que o próprio P. aeruginosa seja menos patogênica durante a infecção inicial e intermitente, e só tenha impacto prejudicial significativo quando a infecção crônica é estabelecida e ao aumentar a densidade bacteriana nas vias aéreas. As crianças com erradicação sustentada após terapia antipseudomonas para P. aeruginosa recém-adquirida têm resultados microbiológicos de longo prazo significativamente melhores do que aquelas que não conseguiram permanecer livres da P. aeruginosa, incluindo tempos mais longos para P. aeruginosa crônica e mucóide. É bem estabelecido que a infecção crônica por P. aeruginosa acelera o declínio da função pulmonar e que o tratamento da infecção precoce é recomendado, sendo antibióticos inalados como tobramicina comumente prescritos para erradicação. O tratamento com TIS (tobramicina solução inalatória) por 28 e 56</i></p>

	<p>dias em pacientes com idade de &gt; 6 meses é eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção precoce por <i>P. aeruginosa</i> com FC. É recomendado atualmente o uso de terapia baseada em cultura como uma abordagem eficaz para o tratamento da infecção precoce por Pa. O tratamento de erradicação da <i>P. aeruginosa</i> costuma incluir antibióticos inalatórios, associados ou não à antibioticoterapia oral ou intravenosa.</p>
<p><b>Tratamento</b></p>	
<p><b>Tratamento Farmacológico</b></p>	
<p>Sugestão de complementação do texto:</p> <p><i>“Os pacientes com fibrose cística, colonizados por Staphylococcus aureus, podem possuir infecção aguda ou crônica, apresentando condições clínicas estáveis ou exacerbação respiratória aguda. A abordagem terapêutica da infecção por S. aureus tornou-se mais complexa com o surgimento de S. aureus resistente à metilina (MRSA), que emergiu como um patógeno potencialmente prejudicial na fibrose cística, e existem relatos que a infecção pulmonar crônica com MRSA confere a estes pacientes um pior desfecho clínico, podendo resultar em aumento da taxa de declínio da função pulmonar. Portanto, a terapia com antimicrobianos específicos se faz necessária, a fim de melhorar a função pulmonar dos pacientes com fibrose cística. (...)”</i></p>	<p>Sugestão acatada.</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“(...) o protocolo deveria acompanhar o que já vem sendo deferido em alguns estados aos pacientes, deveria ser incluído o tratamento farmacológico com AZITROMICINA e COLISTIMETATO SÓDICO”;</i></p> <p><i>“Deve ser incluído o uso de azitromicina para pacientes com múltiplas exacerbações infecciosas”</i></p> <p><i>“(...) deve prever a inclusão da dos antibióticos Azitromicina e Colistimetato Sódico para o tratamento de colonizações bacterianas persistentes.”</i></p>	<p>Na atualização do PCDT, foi feita uma pergunta PICO para avaliar a inclusão do colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. O medicamento está sendo avaliado pela Conitec para o tratamento de infecções por <i>P. aeruginosa</i>. Caso incorporado, o PCDT será atualizado contemplando a recomendação.</p> <p>A azitromicina consta na Rename no elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, disponível em UBS.</p> <p>Há indicação para pacientes com infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> ou com exacerbações frequentes, na dose de 250 ou 500 mg 3x/sem</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“O protocolo proposto está insuficiente para o tratamento da FC. Deverão ser incluídos os antibióticos inalados: (...), Aztreonam.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>O aztreonam não consta na RENAME.</p> <p>Para que um medicamento conste no PCDT, é necessário que seja solicitada a sua incorporação no SUS, segundo estabelece a Lei nº 12.401/2011:</p> <p>Art. 19-R. A Incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.</p> <p>§ 1º O processo de que trata o caput deste artigo observará, no que couber, o disposto na Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, e as seguintes determinações especiais:</p> <p>I - apresentação pelo interessado dos documentos e, se cabível, das amostras de produtos, na forma</p>

	<p>do regulamento, com informações necessárias para o atendimento do disposto no § 2º do art. 19-Q;</p> <p>II - (VETADO);</p> <p>III - realização de consulta pública que inclua a divulgação do parecer emitido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS;</p> <p>IV - realização de audiência pública, antes da tomada de decisão, se a relevância da matéria justificar o evento.</p> <p>Não houve solicitação de inclusão de aztreonam para a indicação em tela</p>
<p>Sugestão de alteração:</p> <p><i>“Acho que a deveriam ser incluídas outras alternativas de antibióticos inalatórios (como gentamicina).”</i></p> <p><i>“Rever as exclusões realizadas principalmente antibióticos já estabelecidos para o tratamento.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>Apenas consta na RENAME gentamicina oftálmica, nas formas de solução. Como supracitado, para que um medicamento conste no PCDT, é necessário que seja solicitada a sua incorporação no SUS (no caso, em outra apresentação), segundo estabelece a lei 12401/2011. Não houve solicitação de inclusão do fármaco para a indicação em tela.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“A análise para a inclusão de: Solução Salina Hipertônica a 7%, opção de tobramicina inalada na forma de pó seco, como alternativa à solução para nebulização”</i></p>	<p>Não há solução salina 7% em comercialização no Brasil. Há flaconetes de cloreto de sódio 20% que podem ser diluídos com água destilada.</p>
<p>Sugestão de adequação/alteração:</p> <p><i>“Seguem alguns pontos importantes que devem ser revistos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• No texto fala que a tobramicina inalatória deve ser precedida do uso de broncodilatadores, mas não contempla nenhum broncodilatador no PCDT, o mais comumente usado é o sulfato de Sabultamol</i></li> <li><i>• Não existe só a Tobramicina inalatória para tentativa de erradicação ou controle da infecção de pseudomonas nas vias respiratórias, muitas vezes, por resistência ou alergia à Tobramicina é necessário ter outra alternativa medicamentosa, como o Colistimetato Sódico, outro medicamento imprescindível para constar no PCDT de FC.</i></li> </ul>	<p>O presente documento incluiu apenas os medicamentos restritos ao tratamento da FC, contudo, no SUS há broncodilatadores disponíveis.</p> <p>Como supracitado, foi feita pergunta PICO para avaliação do colistimetato, a qual ainda está sendo apreciada pela Conitec.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“O protocolo proposto esta insuficiente para o tratamento da FC. Deverão ser incluídos (...) os moduladores Orkambi (lumacaftor/ivacaftor), Symdeko (Tezacaftor/ivacaftor).”</i></p> <p><i>Gostaria que incluísse o Orkambi (lumacaftor/ivacaftor). Beneficiando pacientes que possuem a mutação delta F508, representando a maior parte de pacientes com Fibrose Cística</i></p>	<p>A associação de lulacaftor + ivacaftor foi avaliada pela Conitec, mas a Comissão deliberou pela sua não incorporação, considerando os benefícios modestos de eficácia do lumacaftor/ivacaftor, assim como da razão de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário, conforme Portaria SCTIE/MS nº 61/2020 – Publicada em 03/12/2020.</p> <p>Contudo, o tezacaftor/ivacaftor não foi priorizado na reunião de escopo que balizou a condução deste PCDT. Ademais, à época, o medicamento ainda não tinha registro sanitário no país, datado de 27/01/2020.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Acredito que deva ser incluída a previsão do medicamento Trikafta, para que o seu fornecimento aos portadores de uma mutação Delf508, maiores de 6 anos de idade, seja autorizado imediatamente após sua aprovação pela Anvisa”.</i></p> <p><i>“(…) Em 21 de outubro de 2019 surgiu o medicamento Trikafta, que consiste numa terapia tripla que tem resultados revolucionários para a maioria das pessoas com FC. O Trikafta demonstrou melhorar significativamente o prognóstico da FC, diminuindo as exacerbações pulmonares e o recurso a</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>Até a presente data, o medicamento ainda não possui registro sanitário no país. Segundo a lei 12401/2011, para que um medicamento seja incorporado (ofertado) no SUS, é necessário o registro na Anvisa.</p>

<p><i>internamentos hospitalares, e melhorando a função respiratória e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, no Brasil, apenas UM paciente dos que são atualmente elegíveis para a terapêutica com Trikafta obteve acesso à mesma. Dada a sua eficácia, é essencial que este medicamento seja rapidamente disponibilizado.”</i></p>	
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“O protocolo deveria indicar, sim, o uso do ácido ursodesoxicólico para pacientes com comprometimento hepático. Ele é largamente prescrito pelos médicos especialistas em fibrose cística, não apenas no Brasil, mas em muitos países. O medicamento, inclusive, é a única opção medicamentosa disponível para desacelerar o comprometimento hepático progressivo. A não indicação pela proposta de PCDT apresentada provavelmente está embasada em avaliação feita pela CONITEC em 2013, portanto totalmente ultrapassada. É necessário incluir o ácido ursodesoxicólico, uma vez que todo o restante do tratamento (para os demais órgãos) pode se tornar inútil para pacientes acometidos de doença hepática se não houver tratamento do fígado. (...)”</i></p> <p><i>“A não recomendação do ácido ursodesoxicólico (AUDC) para Doença hepática relacionada à FC (DHFC) representa burla ao regramento do Ministério da Saúde para análise de incorporação ou não de novos itens ao SUS. Isso porque não se pode utilizar um parecer da CONITEC de 2013 (contrário à incorporação), para fundamentar a não recomendação OITO ANOS DEPOIS, sem que tenha se permitido novo debate e consulta pública sobre a medicação.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>A tecnologia não foi priorizada na reunião de escopo que balizou a atualização desse PCDT. Não foi apenas o parecer da Conitec de 2013 que balizou a não inclusão da tecnologia no presente documento. Há uma revisão da Cochrane 2017 que não recomenda a tecnologia para doença hepato biliar.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Acredito que o uso do Ivacaftor poderia ser estendido a outras mutações que combinadas resultem em resultados idênticos ou semelhantes aos dos gating classe III citados (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R). Ou seja, deixa-se de insistir no atual protocolo que possui pouca eficácia nesses casos e passa-se a utilizar um medicamento já amplamente recomendado pelos Centros de Referência de tratamento de FC, já que no entendimento dos médicos que tratam e estudam a doença, o Ivacaftor é eficaz e satisfaz o critério de custo-efetividade. Além disso seu uso já tem recomendação nesse sentido, tal como descrito pela European Medicines Agency (...)”</i></p> <p><i>“Quero indicar que o medicamento Ivacaftor poderia ser estendido a outras mutações de já comprovada eficácia em outros países e indicado na propria bula do Kalydeco”.</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>A tecnologia foi avaliada para pacientes com FC e mutações de regulação e condutividade classes III ou IV (conforme bula). A única indicação aprovada pela ANVISA, prevista em bula, mas não contemplada no PCDT, foi para pacientes com 18 anos de idade ou mais que apresentam uma mutação R117H (que possui defeitos de <i>gating</i> e condutância).</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“Acredito que ainda seria importante incluir alguns medicamentos de uso contínuo dos pacientes com Fibrose Cística, como, por exemplo, Alenia/Seretide, budesonida (...)”.</i></p>	<p>Para que um medicamento conste no PCDT, é necessário que seja solicitada a sua inclusão no SUS, segundo estabelece a lei 12401/2011:</p> <p>Art. 19-R. A Incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.</p> <p>§ 1º O processo de que trata o caput deste artigo observará, no que couber, o disposto na Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, e as seguintes determinações especiais:</p> <p>I - apresentação pelo interessado dos documentos e, se cabível, das amostras de produtos, na forma do regulamento, com informações necessárias para o atendimento do disposto no § 2º do art. 19-Q;</p>

	<p>II - (VETADO);</p> <p>III - realização de consulta pública que inclua a divulgação do parecer emitido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS;</p> <p>IV - realização de audiência pública, antes da tomada de decisão, se a relevância da matéria justificar o evento.</p> <p>Não houve solicitação de inclusão de fumarato de formoterol + budesonida para a indicação em tela.</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“Gostaria que os tratamentos com psiquiatras, inclusive medicamentos antidepressivos fossem inclusos nos tratamentos para os pacientes com FC, cada dia que passa, vemos mais pacientes depressivos, pois não é fácil lidar com essa doença e considero sim um tratamento importante na vida deles e que teria que ser incorporado ao PCDT.”</i></p>	<p>O presente documento incluiu apenas os medicamentos restritos ao tratamento da FC, contudo, uma vez diagnosticada a depressão, o usuário poderá fazer acompanhamento e tratamento adequados nas UBS e nos CAPS de sua referência.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Segundo este novo PCDT só poderá receber enzima pancreática o paciente com diagnóstico confirmado de fibrose cística. No PCDT vigente, o médico pode prescrever enzimas pancreáticas já na suspeita diagnóstica de fibrose cística quando houver quadro clínico ou laboratorial sugestivo de insuficiência pancreática. Esta mudança constitui um retrocesso, uma vez que o diagnóstico de fibrose cística pode demorar muito para ser confirmado especialmente longe dos grandes centros, ou em casos de recém-nascidos com ileo meconial, que frequentemente permanecem por longos períodos na UTI neonatal, impossibilitados de realizar o teste do suor antes da alta médica. Quanto mais tarde se inicia o tratamento do quadro de má absorção e desnutrição, pior o prognóstico do paciente.”</i></p> <p><i>“Gostaria de incluir a liberação de enzima pancreática no caso de suspeita de IP, até a conclusão da investigação”.</i></p>	<p>Sugestão parcialmente acatada.</p> <p>O uso de enzimas pancreáticas deve ser limitado ao período de investigação diagnóstica.</p> <p>A exceção é nos primeiros meses de vida (casos neonatais) e recomenda-se a confirmação diagnóstica por meio do teste do cloro no suor ou pesquisa genética o quanto antes.</p>
<b>Tratamento não farmacológico</b>	
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“(…) da Oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva (BIPAP) - muitos Estados possuem Protocolos próprios com especificações que não se ajustam aos pacientes de fibrose cística, o que inviabiliza o acesso”;</i></p>	<p>Foi feita pergunta PICO a respeito do uso da Ventilação mecânica não invasiva domiciliar (BiPAP) para pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada - Ampliação de uso no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística. Assim, a VNI está sendo avaliada pela Comissão e, caso a ampliação de uso seja recomendada, o texto do PCDT será atualizado para contemplá-la.</p> <p>BIPAP consta na RENEM em UBS, Hospital, Centro Especializado em Reabilitação, Serviço de Atenção Domiciliar.</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“(…) do nebulizador para utilização nos medicamentos inalatórios (nebulizadores a jato que produza partículas de até 3 micras) - é um absurdo o valor que a União gasta adquirindo Alfadornase e não haver qualquer previsão de fornecimento de aparelho para utilização da medicação (demanda nebulizador específico)”;</i></p> <p><i>“(…) Especificação da forma de disponibilização do nebulizador para utilização nos medicamentos inalatórios (nebulizadores a jato que produza partículas de até 3 micras)”</i></p>	<p>Sugestão não acatada</p> <p>Na RENEM consta Nebulizador Portátil (Inalador, Nebulização) para atenção domiciliar.</p> <p>Foge ao escopo do PCDT prever o fornecimento do nebulizador.</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“Telessaúde para pacientes com FC, Suporte psicossocial e cuidados de transição para a idade adulta”</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>O PCDT visa normatizar condutas em âmbito nacional e telessaúde ainda não é uma prática que</p>

	<p>possa ser estabelecida para todo o país, considerando-se as diferenças regionais e estaduais.</p> <p>Não existem exames ou tratamentos específicos no processo de transição.</p> <p>Contudo, foi incluído o texto</p> <p><i>“Serviços pediátricos e de adultos de fibrose cística são bastante diferentes. Adultos têm o comando e as decisões dos seus cuidados. Centros pediátricos necessitam atender a demandas próprias da infância, tanto na estrutura como nos profissionais de saúde. Centros de adultos necessitam recursos para atender casos de maior complexidade (comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além de gravidez). A passagem do adolescente para um centro de adultos é desafiante, e há evidências de que programas de transição otimizam o processo da transferência para o centro de adultos.”</i></p>
<p>Sugestão de alteração:</p> <p><i>“(…) 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, <b>multiprofissional, podem ser utilizados dispositivos para aquisição de independência e maior adesão, do paciente.</b>”</i></p>	<p>Sugestão acatada. Texto reescrito.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“(…) Por se tratar de uma publicação com repercussão geral e imediata, mencionar apenas as Máscaras - em que pese sua eficácia, e silenciar em relação aos diversos outros Dispositivos - igualmente eficazes, sugere uma distinção que, na prática, é utilizada por seus Fabricantes como um diferencial para promoção do produto”.</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>Esses dispositivos estão contemplados na frase como outros dispositivos de pressão positiva oscilatória.</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“Sugiro maior detalhamento sobre os dispositivos de fisioterapia respiratória (pressão positiva expiratória). Também sinalizo que em recentes revisões da Cochrane, a recomendação de uso da alfadornase por 30 minutos antes da fisioterapia respiratória não tem evidência suficiente. Sugiro maior detalhamento da higienização dos equipamentos, considerando as atuais evidências”.</i></p>	<p>Foi feita pergunta PICO para avaliar a inclusão dos dispositivos de fisioterapia individuais em comparação à convencional para pacientes com FC - Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP para o tratamento da Fibrose Cística. Assim, essa tecnologia está sendo avaliada pela Comissão e, caso a ampliação de uso seja recomendada, o texto do PCDT será atualizado para contemplá-la.</p> <p>Sobre a higienização dos equipamentos, já consta no texto:</p> <p><i>“Recomenda-se a limpeza dos dispositivos para o tratamento da doença pulmonar na fibrose cística após cada uso e desinfecção diária.”</i></p> <p>O material a ser utilizado na assepsia pode variar de acordo com o local e não é alvo de padronização nacional.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Não encontro a periodicidade de fisioterapia para pacientes de FC acredito que seria importante ter um detalhamento do serviço oferecido”.</i></p>	<p>O texto cita fisioterapia diária. O tipo de manobras, exercícios e procedimentos recomendados será definido de acordo com avaliação individual pelo profissional de saúde.</p>

<p>Sugestão de alteração:</p> <p><i>"(...) A fisioterapia tem papel significativo no manejo da fibrose cística (FC), com atuação preponderante e de caráter abrangente e contínuo, desde o nascimento até a fase adulta dos indivíduos acometidos.<sup>1-3</sup> Mesmo com o diagnóstico precoce, o progresso da doença é inevitável. Isso porque a deterioração do sistema respiratório é a causa de maior morbidade na doença, e está presente nos primeiros meses de vida, com remodelamento brônquico e obstrução bronquiolar, os quais evoluem para bronquiectasias, destruição do parênquima pulmonar e consequente diminuição da função pulmonar e da capacidade funcional.<sup>4,5</sup> Nos últimos anos, o diagnóstico e as condutas para o manejo da FC tiveram evolução significativa no mundo e no Brasil.<sup>4</sup> (...) A atuação desse profissional está baseada nos prejuízos funcionais impostos pela doença, no monitoramento de sua evolução, na aplicação/prescrição de recursos fisioterapêuticos e de exercício físico, e também nos cuidados com a terapia inalatória.<sup>3</sup> Sendo assim, é consenso que a atenção fisioterapêutica cientificamente embasada, segura e resolutive, se faz fundamental para melhora da qualidade da assistência destinada aos indivíduos com FC. Portanto, a padronização das equipes de trabalho, a qual inclui o profissional fisioterapeuta, é essencial nos centros referência e serviços de assistência na doença. Devido as especificidades dessa doença rara, é aconselhável que esse profissional seja especialista na área de fisioterapia respiratória, ou que tenha concluído um curso de pós graduação com ênfase nos cuidados dessa doença. O número de profissionais por centro de referência deve ser condicionado ao número de pacientes existentes e das características do atendimento multiprofissional.</i></p> <p><i>Geralmente, recomenda-se que o centro de referência ofereça o acompanhamento fisioterapêutico durante as consultas de seguimento, bem como garanta sessões de tratamento fisioterapêutico ambulatoriais, conforme a necessidade de cada paciente. Além disso, o treinamento de outros fisioterapeutas - externos aos centros - e que desconhecem as particularidades da FC, bem como a organização de um programa de reabilitação pulmonar, se fazem propostas relevantes à serem promovidas pelos centros de referência na FC. (...)"</i></p>	<p>Sugestão parcialmente acatada. Texto reescrito, com alguns trechos incorporados.</p>
<p>Sugestão de alteração:</p> <p><i>"O texto inicia com ""Uma nutricionista..." o que não condiz com o grupo de profissionais dos centros que é composto por homens e mulheres. Sugiro: ""Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas, considerando que há necessidades nutricionais peculiares na doença que incluem dieta hipercalórica[...], que devem ser adequadas de acordo com as necessidades específicas de cada paciente""."</i></p>	<p>Sugestão acatada. Texto reescrito.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>"Como referido no texto, a nutrição é importantíssima nos pacientes com fibrose cística, pois está relacionada a sobrevida desses pacientes. Entretanto, acredito que foi dada pouca ênfase ao tratamento nutricional, considerando ser um documento de referência técnica, a parte nutricional está sucinta demais. Portanto, sugiro que um nutricionista de referência escreva o texto de forma mais completa".</i></p> <p><i>"A importância da nutrição foi citada de maneira muito breve. Gostaria de reforçar a importância e essencialidade de ofertar os suplementos de maneira igualitária para todo o Brasil."</i></p> <p><i>"(...) diretrizes especializadas em nutrição em todo o mundo incentivam a triagem nutricional para identificar fatores de risco e possibilitar a intervenção nutricional precoce (...)"</i></p> <p><i>"(...) é preciso enfatizar melhor a importância do estado nutricional para estes pacientes: o estado nutricional tem uma importante relação com a evolução</i></p>	<p>Sugestão acatada. Texto reescrito</p>





*da doença pulmonar a longo prazo, estando relacionado com a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes. Crianças e adultos com melhor índice de massa corporal (IMC) e maior massa muscular apresentam melhor função pulmonar e sobrevida. Com base nestas informações, se faz necessário garantir os SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS (para uso via oral e enteral, os quais serão criteriosamente indicados pelo profissional nutricionista) para esta população, que por motivos inerentes a própria doença, apresentam muita dificuldade de atingir suas necessidades nutricionais (...)"*

*(...) A avaliação nutricional é diferenciada e não segue padrões da população normal, necessitando frequentemente de suplementação e quase sempre a reposição de vitaminas lipossolúveis."*

*"(...) da reposição das vitaminas lipossolúveis específicas e minerais, para pacientes com fibrose cística deveria constar no PCDT, pois é parte importantíssima do tratamento da insuficiência pancreática exócrina."*

*"Devem ser incluídas informações referentes a intervenções nutricionais, como uso de suporte nutricional, com indicação/contraindicação de suplementos nutricionais (...)"*

*"Devem ser incluídas dosagens recomendadas de vitaminas lipossolúveis específicas na FC e as particularidades de suplementação de minerais e oligoelementos com relação a reposição enzimática, dada relação de aumento/ diminuição de absorção".*

Sugestão de complementação do texto:

*"O paciente de Fibrose Cística deve ter seu estado nutricional avaliado desde o diagnóstico da patologia, tendo como premissa a conduta nutricional ideal para se atingir a ingestão nutricional total, incluindo consumo de energia (calorias), necessidades nutricionais estimadas e terapêuticas de substituição enzimática pancreática em casos necessários. Os problemas pancreáticos apresentados por esta população levam o paciente a apresentar má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas A, D, K e E, bem como deficiências de outros minerais. O estado nutricional debilitado e o pouco crescimento somático levam o paciente a outros acometimentos como a diminuição da função pulmonar e a resposta à doença pulmonar. Por sua vez as infecções bacterianas, recorrentes nesta população afetam o apetite, prejudicando o crescimento linear e aumentam o gasto energético. A suplementação vitamínica é obrigatória a todos pacientes com fibrose cística com insuficiência pancreática. Para isso é indicado a prescrição de suplementos de vitaminas lipossolúveis para fibrose cística, que devem ser ingeridos em refeições nas quais são utilizadas as enzimas pancreáticas, para maior absorção destas e manutenção do estado nutricional do paciente. Para atendimento a estas especificidades é recomendado uso de complexos vitamínicos lipossolúveis A, D, E e K. (...)"*

Sugestão acatada. Texto reescrito.

Sugestão de complementação do texto:

*"É importante ressaltar que a necessidade calórica é maior em pacientes com FC, ficando em torno de 110 a 200% do valor calórico recomendado para a população saudável, considerando idade e sexo. Desse valor calórico, deve-se considerar o aporte de 40 a 45% de carboidratos, 20% ou mais de proteínas (para manutenção e aumento de massa magra e contribuição na força de músculos respiratórios) e 35 a 40% de lipídeos. Esse volume de nutrientes muitas vezes é difícil de ser atingido somente pela alimentação, devido frequente inapetência e limitação da capacidade gástrica dos pacientes, sobretudo as crianças. Neste caso são indicadas terapias nutricionais enterais, como uso de suplemento oral ou terapia nutricional via gastrostomia, com administração de dietas industrializadas hipercalóricas*

Sugestão parcialmente acatada. Texto reescrito.



para atingir a demanda calórico-proteica. Para a prescrição de tais suplementos são utilizados critérios (...)

- Peso para estatura abaixo de 85% de adequação,
- Perda de peso por um período superior a dois meses,
- Não ganho de peso por dois a três meses (< de cinco anos),
- Não ganho de peso por seis meses (> de cinco anos).

Para lactentes, um esforço maior deve ser realizado em manter uma oferta hipercalórica, visto que vários estudos vêm mostrando que a boa evolução nutricional nos 2 primeiros anos promove melhor saúde pulmonar em longo prazo. Deste modo o aleitamento materno deve ser incentivado de maneira exclusiva até 6 meses de idade, e oferta hipercalórica deve ser garantida desde a alimentação complementar.”

“Os pacientes com fibrose cística necessitam de uma taxa calórica maior em relação a indivíduos sem a enfermidade. Os protocolos internacionais recomendam uma ingestão energética de 110 a 200% das necessidades para a idade para o ganho de peso. As necessidades nutricionais aumentam dependendo do grau de má absorção, função pulmonar, inflamação crônica e exacerbações pulmonares agudas. Recomenda-se que a criança com FC consuma cerca de 35-40% da energia na forma de lipídios, 20% da proteína e 40-45% dos carboidratos. A necessidade proteica também é maior no paciente com fibrose cística. Um aumento de 1,5 a 2 vezes a recomendação diária de proteína para a idade é sugerido nestes pacientes. Pacientes com FC precisam de acompanhamento nutricional frequente, com monitoramento do crescimento e identificação precoce das deficiências. O uso de suplementos orais no intervalo de refeições, nunca em substituição às mesmas, atua como coadjuvante no fornecimento de calorias e proteínas e auxiliam no ganho de peso de crianças e adultos. É sabido que a desnutrição piora a doença, podendo contribuir para a falência do quadro pulmonar, aumento da susceptibilidade a infecções, internações prolongadas, aumento da morbidade e mortalidade. Assim, são necessárias avaliações periódicas feita por uma equipe multidisciplinar para identificar as situações de risco e tratar as complicações e, diante da falta de ganho de peso com suplementação oral, a terapia nutricional enteral deve ser instituída.”

“(…) considerando que a dieta hipercalórica: 120% a 150% do valor energético total (VET); Carboidratos: 40% a 50% VET; Lipídios: 40% VET; Proteínas: 15% a 20% VET; Atenção especial deve ser dada cálcio, magnésio, ferro, zinco e sódio; Vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).”

“(…) Cerca de 85% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática que leva a dificuldade na absorção de macronutrientes, principalmente lipídios, precisando de reposição de vitaminas lipossolúveis. Apesar do uso da suplementação de enzimas pancreáticas, as dificuldades na digestão e absorção não ficam completamente corrigidas. Os pacientes em todas as fases (lactentes, pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos) podem apresentar recusa e outros problemas relacionados a alimentação, prejudicando o ganho de peso e gerando situações de estresse para os pais, principalmente porque a condição nutricional caminha junto com a saúde pulmonar. (...)”

Sugestão de complementação do texto:

“As recomendações para manejo nutricional da FC incluem: aumentar ingestão de energia (110-200% das recomendações), de gorduras (35 a 40% do VET) e de proteína (para 20% do VET), para manutenção da massa magra e melhora dos desfechos em longo prazo; aumentar a ingestão de ácidos graxos essenciais (ex. linoléico), para melhor crescimento e sobrevida; e aconselhamento nutricional para todos, com intervenção se peso e estatura inferiores ao P50. Pessoas com insuficiência pancreática também precisam

Sugestão parcialmente acatada. Texto reescrito.

<p>receber suplementos com vitaminas A, D, E e K. Estas recomendações estão mais detalhadas a seguir: Pessoas com estado nutricional normal devem receber aconselhamento nutricional preventivo. O estado nutricional normal é classificado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Até 24 meses de idade: peso e altura &gt; ou = ao P50,</li> <li>• 2 a 18 anos: IMC &gt; ou = ao P50,</li> <li>• Adultos: IMC 18,5 a 22 (mulheres) e 18,5 a 23 (homens) ou ausência de perda de peso.</li> </ul> <p>Pessoas com estado nutricional comprometido devem receber suporte nutricional especial, com modificação da dieta e/ou introdução de suplementos nutricionais orais. O estado nutricional comprometido é classificado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Até 24 meses de idade: peso e altura entre P10 e P50,</li> <li>• 2 a 18 anos: IMC entre P10 e P50 ou perda de peso nos últimos 2 a 4 meses ou falta de ganho de peso nos últimos 2 meses,</li> <li>• Adultos: IMC &lt;18,5 ou perda de peso de 5% nos 2 meses anteriores.</li> </ul> <p>A nutrição enteral (via sondas) é recomendada para pessoas com subnutrição, classificada como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Até 24 meses de idade: peso e altura &lt; P10,</li> <li>• 2 a 18 anos: IMC se mantendo &lt; P10 ou perda de peso de 2 pontos percentis desde a última consulta e parada do ganho de altura, Adultos: IMC se mantendo &lt;18,5 ou persistência da perda de peso (&gt;5%) e baixa estatura" <p>"(...) É necessário deixar claro e evidente quais são os critérios para intensificar o suporte nutricional para pacientes com fibrose cística: o guideline ESPEN-ESPGHAN recomenda o uso de modificações da dieta ou suplementos nos lactentes com peso e estatura entre os percentis 10 e 50 e nos pacientes de 2-18 anos com IMC entre os percentis 10 e 50, perda de peso ou falta de ganho de peso recentes (ponto de corte para intervenção abaixo do Percentil 50)."</p> <p>"(...) uso de dietas por sonda ou GTT é recomendado nos lactentes com peso e estatura abaixo do percentil 10; pacientes de 2-18 anos com IMC persistentemente abaixo do P10, perda de peso de 2 percentis desde a última consulta e baixa estatura."</p> <p>"(...) O uso de suplementos orais no intervalo de refeições, nunca em substituição às mesmas, atua como coadjuvante no fornecimento de calorias e proteínas e auxiliam no ganho de peso de crianças e adultos. Fórmula polimérica hipercalórica (1,5kcal/mL) é bem tolerada na maior parte dos pacientes e para menores de 1 ano, necessitam de mais calorias com fórmula 1.0kcal/ml."</p> </li></ul>	
<p>Sugestão de consideração:</p> <p>"(...) Gostaria que fosse mais detalhado no texto referente à Nutrição, descrevendo melhor os casos de necessidade de uma dieta hipercalórica, hiperprotéica e hiperlipídica, sugerindo fluxogramas dessa suplementação, sendo dividido entre lactentes, crianças, adolescentes e adultos."</p>	<p>Sugestão não acatada</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p>"O protocolo proposto esta insuficiente para o tratamento da FC. Deverão ser incluídos (...) Multivitaminico especifico para a FC: DEKAS plus liquid, Dekas plus softgel."</p> <p>"A volta do polivitaminico DEKAS nas farmácias do governo".</p>	<p>Sugestão não acatada</p> <p>Para que uma tecnologia em saúde conste no PCDT, é necessário que seja solicitada a sua inclusão no SUS, segundo estabelece a lei nº. 12.401/2011. Não houve solicitação de inclusão dos polivitamínicos em tela para fibrose cística. Contudo, alguns estados fornecem de forma suplementar polivitamínicos.</p>

	Atualmente, não há no mercado nacional complexo vitamínico apropriado (formulação específica) para a doença.
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“Constipação intestinal é uma manifestação clínica muito prevalente na fibrose cística. Está associada a quadros importantes de dor abdominal e de impactação fecal, por vezes motivando a internações hospitalares. Outra manifestação gastrointestinal importante que leva a internações hospitalares é a síndrome da obstrução intestinal distal. Estas complicações estão também presentes após o transplante pulmonar. Pacientes com fibrose cística e constipação intestinal e/ou síndrome da obstrução intestinal distal devem receber tratamento com laxantes osmóticos, muitas vezes continuamente. O laxante mais utilizado na fibrose cística é o polietilenoglicol (PEG) 4000 ou 3350, pois é eficaz e está relacionado a menos efeitos colaterais. É muito importante que o PCDT de fibrose cística inclua o PEG como tratamento para a constipação intestinal e da síndrome da obstrução intestinal distal”.</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>A técnica laxativa a ser utilizada pode variar de acordo com o local de atendimento.</p> <p>Foge ao escopo padronizá-la.</p> <p>O PEG é uma opção para o manejo da síndrome de obstrução intestinal distal - DIOS, uma complicação da FC.</p>
<p>Comentário:</p> <p><i>“O PCDT deve seguir a diretrizes Brasileiras de Tratamento da Fibrose Cística.”</i></p>	<p>O PCDT visa estabelecer uma política nacional, no âmbito do SUS, para atenção integral da pessoa com fibrose cística.</p> <p>As Diretrizes Brasileiras de Tratamento da Fibrose Cística não possuem a mesma finalidade, por isso os documentos não têm a mesma abrangência.</p> <p>Cabe destacar que os PCDT são documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem, para várias doenças, como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento preconizado (com critérios de inclusão e exclusão definidos para recebimento deste) e o acompanhamento dos pacientes no SUS. Nesses casos, o cuidado é protocolado, de modo que as tecnologias constantes nesses documentos não sejam apenas recomendadas, mas disponibilizadas e cobertas pelo SUS a todos aqueles que destas necessitarem, segundo os critérios estabelecidos. Isto é, são documentos que orientam a dispensação de medicamentos e produtos para a saúde, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas dispostas, promovendo a assistência terapêutica integral.</p>
<b>Outras considerações</b>	
<p>Considerações sobre atualização do PCDT:</p> <p><i>“que as atualizações dos PCDTs da Fibrose Cística sejam feitas com periodicidade menor (cada 2 anos)”</i></p>	Sugestão considerada. Esse realmente é o prazo legal para revisão dos PCDT.
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Precisamos que os Centros de Referência existentes sejam credenciados pelo Ministério da Saúde e que seja feito um mapeamento para abrir novos CR’s, também que sejam abertos CR’s para os pacientes que ficam adultos, existem poucos no país, visto que a atenção da FC sempre ficou com a pediatria e os adultos passam a ficar desassistidos ou assistidos inadequadamente”.</i></p> <p><i>“Esta rede deverá estar organizada a partir das necessidades de saúde desta população específica, de forma integral nos diversos pontos de atenção.”</i></p>	<p>Sugestão considerada.</p> <p>Para essa política é importante destacar que os centros de referência (CR) são anteriores à política nacional de doenças raras, não são cadastrados pelo Ministério da Saúde (MS), mas sim pelos Estados.</p>
<p>Sugestão de inclusão:</p> <p><i>“Definição de Centros de Referência, com regulamentação orientadora para organização dos Estados e ajustes dos CR’s de FC existentes à Política Nacional de Doenças Raras - todos os CR’s de FC foram criados antes da PNDR e por isso não estão habilitados no MS como serviços de referência. Muitos estão na estrutura dos Estados. É preciso possibilitar os ajustes necessários”.</i></p>	<p>Sugestão considerada.</p> <p>Para essa política, é importante destacar que os centros de referência (CR) são anteriores à política nacional de doenças raras, não são cadastrados pelo Ministério da Saúde (MS), mas sim pelos estados.</p>

<p><i>“Definição de Centros de Referência, com regulamentação orientadora para organização dos Estados e ajustes dos CR’s de FC existentes à Política Nacional de Doenças Raras”.</i></p> <p><i>“(…) definição de Centros de Referência, com possibilidade de ajustes dos CR’s existentes para habilitação no Ministério da Saúde, conforme a Política Nacional de Doenças Raras.”</i></p>	
<p>Sugestão de complementação do texto:</p> <p><i>“Especificação da equipe multidisciplinar do Centro de Referência - a ausência de especificação compromete o serviço, já que em muitos Estados existe somente um médico pneumologista”.</i></p> <p><i>“Especificação da equipe multidisciplinar do Centro de Referência. A afirmação no sentido de que o CR “necessita de adequação quantitativa e qualitativa” nada acrescenta à realidade, diante da ausência de definição da composição básica da equipe;”</i></p> <p><i>“Equipe multidisciplinar mínima para um Centro de Referência (CR) em FC: Pneumologista adulto e/ou pediatra, gastroenterologista adulto e/ou pediatra, Enfermeiro, Psicólogo, Fisioterapeuta respiratório, Nutricionista, Assistente Social e Farmacêutico clínico (alguns deles já estão contemplados no texto, mas gostaria de reforçar outros que não estão, mas têm um papel fundamental à equipe FC. De preferência com uma atuação INTERdisciplinar. O geneticista, o endocrinologista e outras áreas, a depender das complicações que os pacientes apresentem, são importantes também estarem na retaguarda”.</i></p> <p><i>“Deve ser obrigatória no centro de referência uma equipe multidisciplinar completa para tratamento de pacientes com fibrose cística: médico pediatra, pediatra pneumologista, pediatra gastroenterologista, pneumologista adulto, gastroenterologista adulto, enfermeiro, psicólogo, assistente social, fisioterapeuta e nutricionista.”</i></p> <p><i>“Incluir a obrigatoriedade de uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas, farmacêuticos e nutricionistas. Visto que esses profissionais são fundamentais para um acompanhamento humanizado com boa adesão ao tratamento, redução do desperdício de medicações e otimização dos resultados.”</i></p> <p><i>“(…) Equipes contendo médicos, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos, enfermeiros, assistentes sociais, todos fundamentais no tratamento e manejo dos cuidados com os pacientes com fibrose cística”.</i></p> <p><i>“(…) que os centros de FC contassem com uma equipe multiprofissional mínima com assistentes sociais, psicólogos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, pediatras, pneumologistas e gastroenterologistas.... visto o caráter multissistêmico da doença e se pautando no conceito de saúde ampliado”.</i></p> <p><i>“Nesse PCDT deve ser abordado a importância da equipe multiprofissional para uniformizar a assistência por todo o Brasil. É essencial que conste cada um dos profissionais que estão envolvidos no manejo da fibrose cística.”</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>Conforme item gestão e controle, o PCDT preconiza a necessidade de o paciente ser acompanhado por uma equipe multiprofissional. No entanto, de acordo com a organização do SUS, cada ente tem autonomia para definir a equipe.</p> <p>Item 9 do PCDT - GESTÃO E CONTROLE: O diagnóstico dos pacientes com FC, assim como seu tratamento, devem ocorrer preferencialmente em Serviços de Atenção Especializada ou CR. 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.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Acredito que os profissionais de educação física têm muito a colaborar junto a ciência, pacientes e familiares. Portanto que seja incluído essa categoria no PCDT. Criando programas de reabilitação em fibrose cística a exemplo dos programas de reabilitação cardíaca”</i></p>	<p>Sugestão considerada. Inserido um parágrafo contemplando.</p>

<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“A rede de reabilitação respiratória é fundamental também em âmbito domiciliar pois muitos têm dificuldade de deslocamento até os serviços de fisioterapia.”</i></p>	<p>Sugestão considerada no estabelecimento da política.</p>
<p>Sugestão de consideração:</p> <p><i>“Creio que as evidências de mundo real devem ser consideradas prioritariamente é que a jornada do paciente seja ouvida e respeitada! Os médicos que acompanham estas crianças durante uma vida inteira de desafios, de riscos de morte eminente a todo momento, o pavor de toda a família!! O sofrimento profundo do paciente que pode ser dramaticamente atenuado com o suporte adequado: médico, nutri, e sobretudo a assistência farmacêutica, O acesso aos medicamentos e procedimentos é crucial para a manutenção de uma qualidade de vital aceitável para os pacientes de FC.”</i></p>	<p>A consulta pública tem a finalidade exatamente de permitir oitiva social. Os documentos da CONITEC vêm buscando agregar evidências de mundo real para alicerçar e fundamentar a tomada de decisão.</p>
<p><b>Elogios e críticas ao documento</b></p>	
<p><i>“O protocolo foi uma grande conquista para a comunidade. Ficou muito bom!”</i></p> <p><i>“(…) Está excelente.”</i></p> <p><i>“Indiquei como “muito boa” a proposta de atualização do PCDT da Fibrose Cística pois, após análise do documento e comparação com o protocolo vigente, foi possível constatar que diversos itens que envolvem o diagnóstico e tratamento da fibrose cística foram acrescentados.”</i></p>	<p>Agradecemos os elogios.</p>
<p><i>“Indignada! Pensem em salvar vidas!”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p>

## DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 101ª reunião do Plenário, realizada nos dias 01 e 02 de setembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 666/2021.

## DECISÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 25, de 27 de dezembro de 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO



## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA

#### 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes<sup>1</sup>. Estima-se que existam mais de 90.000 doentes com FC no mundo<sup>2</sup>, e a incidência no Brasil é amplamente variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, sendo entre 1:1.000 nos estados da região sul até 1:10.000 em São Paulo<sup>3</sup>. Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram a incidência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2004 a 2008<sup>4</sup>. O rastreamento obrigatório da FC pelo teste de triagem neonatal, com dosagem do tripsinogênio imunorreativo, vem ampliando e consolidando esses dados.

Cerca de 6.000 pacientes estão atualmente cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), base de dados proveniente da atuação de profissionais da saúde de mais de 50 centros de referência (CR) distribuídos pelo País<sup>5</sup>. O registro tem acesso protegido e conta com dados demográficos, diagnósticos, genéticos, terapêuticos e de evolução da doença, com divulgação periódica. O REBRAFC mostra uma distribuição heterogênea de pacientes no País, com maior número de casos nas regiões sudeste e sul (68% dos casos). O número de novos diagnósticos tem oscilado entre 250 e 300 casos por ano. A maioria dos pacientes brasileiros é jovem, com mediana de idade de 12,7 anos, mas o número de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos vem crescendo, compreendendo mais de 25% do total de casos em 2018<sup>5</sup>.

A fisiopatologia da FC decorre de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene *CFTR*, codificador da proteína *CFTR*, um canal de cloreto e bicarbonato presente na superfície apical das células epiteliais do organismo e que bombeia substratos de forma ativa através das membranas. Defeitos na sua síntese ou função resultam em manifestações clínicas variáveis, incluindo insuficiência pancreática exócrina e má absorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida dos pacientes<sup>1,6-8</sup>.

Existem mais de 2.000 mutações identificadas no gene *CFTR*, registradas na base de dados *Cystic Fibrosis Mutation Database*<sup>9,10</sup>. Essas mutações são classificadas conforme o tipo de defeito que



causam na proteína *CFTR* (maior ou menor expressão ou alteração de sua função nas células epiteliais). As apresentações clínicas serão dependentes desses defeitos quantitativos ou qualitativos, que exigirão soluções terapêuticas específicas<sup>1,11</sup>.

As mutações do gene *CFTR* são categorizadas em seis classes distintas:

- Classe I (produção): ausência da proteína ou proteína truncada, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína *CFTR*;
- Classe II (processamento): síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Nesta classe, a mutação mais frequente é a *Phe508del*.
- Classe III (regulação): a regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de *CFTR*;
- Classe IV (condução): a condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da *CFTR*, com função residual da proteína na membrana; pode levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica;
- Classe V (síntese reduzida): síntese da *CFTR* parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Podem levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica; e
- Classe VI (degradação acelerada): proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz do que a observada com a proteína selvagem.

Um grande aumento do conhecimento sobre o perfil genético dos pacientes ocorreu no Brasil nos últimos anos. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes cadastrados na base de dados do REBRAFC contaram com estudo de genotipagem<sup>5</sup>.

No século XX, o conhecimento acerca da doença e para o atendimento de pacientes com FC era limitado e, assim, poucos deles atingiam a idade adulta. Com os avanços nos conhecimentos sobre a doença, o diagnóstico precoce e as melhorias no cuidado, atualmente, a população pediátrica corresponde a menos da metade dos pacientes com FC em alguns países, sendo a idade mediana de morte de 50 anos. Assim, muitos pacientes com essa doença chegam à idade adulta, têm a oportunidade de obter grau de instrução mais alto, trabalhar e constituir família, gozando de boa qualidade de vida<sup>12-14</sup>.

Apesar desses avanços, a FC está associada a morbidade significativa e elevada mortalidade<sup>12-14</sup>, e o acesso a serviços de saúde para o seu diagnóstico e tratamento é heterogêneo<sup>14</sup>.

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

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

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

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

## 3. DIAGNÓSTICO

### 3.1. TRIAGEM NEONATAL

O diagnóstico da FC pode ser feito a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) ou quando há suspeita clínica, conforme o fluxograma da Figura 1<sup>14-16</sup>. 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 vida<sup>14</sup>. Os valores de corte da dosagem dos níveis de TIR são definidos pelos laboratórios responsáveis. Frente a duas dosagens elevadas (positivas), está indicado o teste do suor, para confirmação ou exclusão diagnóstica 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 Brasil (duas dosagens de TIR) é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC<sup>14,16</sup>.

### 3.2. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

#### Teste do Suor

O teste do suor (dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor) é o método de escolha no Brasil para o diagnóstico dos casos positivos na triagem neonatal. Trata-se de um exame

relativamente simples, mas que, no entanto, demanda treinamento e equipamento adequados para sua correta realização e interpretação<sup>14,17</sup>.

O teste do suor envolve quatro etapas:

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

São elegíveis para este teste os indivíduos com idade superior a duas semanas e peso superior a 3 kg<sup>17</sup>. 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 topiramato<sup>18</sup>. Resultados falso-negativos também são descritos por questões técnicas ou em pacientes com desnutrição grave.

O teste do suor é considerado **positivo** quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L e **negativo**, quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados **inconclusivos** e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado, para testes adicionais (genéticos, por exemplo). Preconiza-se o controle de qualidade interno e externo dos laboratórios responsáveis por esse teste, com o mínimo de 100 testes/ano (mínimo de dez testes/ano/técnico) e com, no máximo, 5% das amostras totais com coleta insuficiente<sup>17</sup>. 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 suor<sup>17</sup>.

Etapa	Descrição
<b>Estímulo da sudorese</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Por meio da iontoforese, utilizando-se nitrato de pilocarpina na concentração de 2-5 g/L da solução ou discos de pilocarpina em gel.</li><li>• Corrente máxima: quatro mA</li><li>• Tempo de estímulo: cinco minutos.</li></ul>
<b>Coleta do suor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Em papel filtro ou gaze esterilizada sem cloretos ou em microtúbulos (espirais de plástico/<i>macroduct</i>).</li><li>• Tempo máximo de coleta: 30 minutos.</li><li>• Quantidade mínima da amostra: 75 mg ou 15 microlitros.</li><li>• Armazenamento da amostra: pode ser feito em tubos plásticos para microcentrífuga ou testes de biologia molecular por até 72 horas.</li></ul>

Etapa	Descrição
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não se devem misturar amostras distintas (oriundas de cada um dos braços, por exemplo).</li> </ul>
<b>Análise do suor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosagem quantitativa de cloreto*               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cloridrômetro (técnica de eleição).</li> <li>○ Titulometria (método de <i>Schales&amp;Schales</i>) – abandonada em diversos países porque emprega mercúrio com risco ao profissional, além de estar associada a erros frequentes.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Laudos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação do paciente e do médico requisitante.</li> <li>• Dia e horário da coleta e do resultado.</li> <li>• Peso ou volume do suor coletado.</li> <li>• Método de análise do suor.</li> <li>• Valor de cloreto (mmol/L).</li> <li>• Valores de referência da normalidade.</li> </ul>

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

A análise qualitativa ou medida da condutividade do suor, apesar de demonstrar alta concordância com a dosagem quantitativa do cloro, ainda é considerada um teste de triagem para a FC. Tem como vantagens a fácil execução e o resultado imediato. Preconiza-se a realização do teste quantitativo quando os resultados de condutividade forem  $\geq 50$  mmol/L<sup>19</sup>.

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

### Teste Genético

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

atípicas da FC e para estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação, em casais de risco<sup>16</sup>.

Métodos de biologia molecular estão cada vez mais acessíveis e, no caso da FC, possibilitam a pesquisa de variantes patogênicas no gene *CFTR*. Apesar de já descritas mais de 2.000 variantes do gene, um número bem menor de variantes representa a maior proporção dos pacientes. Entretanto, um teste genético positivo para a variante mais frequente (*F508del*) é capaz de definir o diagnóstico em apenas 25% dos pacientes brasileiros<sup>5</sup>.

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

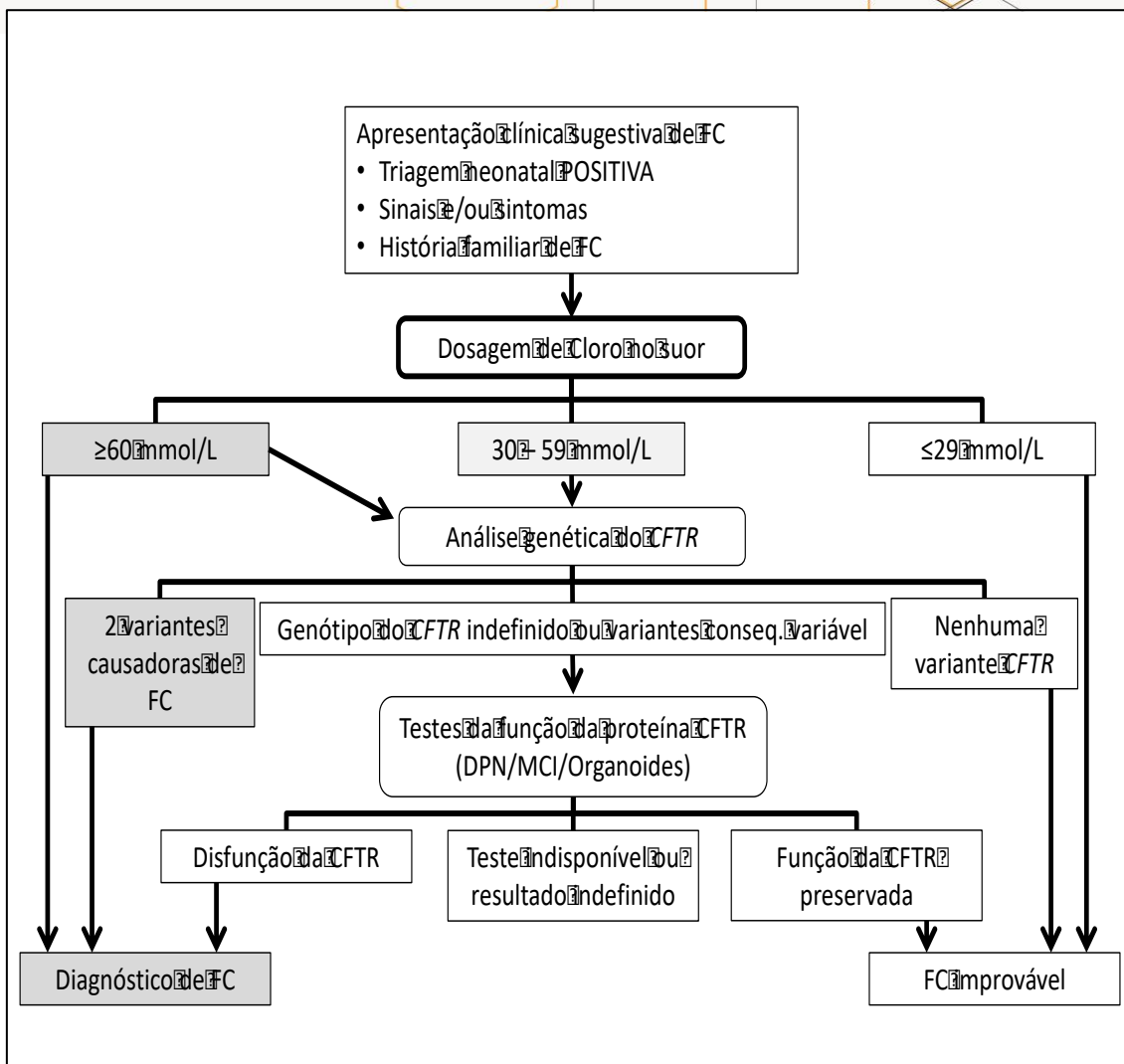


Figura 1: Fluxograma para o diagnóstico de fibrose cística<sup>14,15</sup>

### 3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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



As manifestações clínicas gastrointestinais costumam ocorrer precocemente. O íleo meconial representa a primeira manifestação clínica em 15% a 20% dos casos<sup>16,21</sup>. Pode ocorrer intraútero, com polidrâmio, peritonite meconial e distensão ileal vistos à ultrassonografia pré-natal ou, nas primeiras 48 horas de vida, com ausência de eliminação de fezes, distensão abdominal e vômitos (abdômen agudo obstrutivo). Pode estar associado a atresia intestinal ou a quadro de perfuração de alças, com grave risco à vida<sup>21</sup>. A ocorrência de íleo meconial no período neonatal deve, invariavelmente, indicar investigação de FC pelo teste do suor e encaminhamento a um CR especializado em FC, já que muitos pacientes com essa manifestação apresentam teste do pezinho negativo, com valores normais do tripsinogênio<sup>16</sup>.

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

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 neonatal<sup>22</sup>. 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 enterócitos<sup>23</sup>. A manifestação clínica é de diarreia crônica, com fezes volumosas, gordurosas, pálidas e de odor característico, que pode levar à desnutrição energético-proteica, se não tratada adequadamente<sup>22</sup>.

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 crônicas<sup>22</sup>. A desnutrição pode ser agravada por anorexia, pelo refluxo gastroesofágico ou tosse, por piora da infecção respiratória crônica e por estresse psicossocial. A destruição progressiva do parênquima pancreático pode levar a alterações da sua

função endócrina, sendo que cerca de 20% dos adolescentes e 40% dos adultos desenvolvem diabetes melito. Pode haver prejuízo da mineralização óssea, vista na densitometria óssea, mesmo durante a infância, com necessidade de tratamento nos casos graves. Todas essas manifestações pioram a qualidade de vida e aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes<sup>24</sup>.

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

A doença hepática associada à FC (DHFC) é uma forma incomum de doença hepática, com lesão predominante de colangiócitos, arquitetura hepática preservada e acometimento portal heterogêneo<sup>26</sup>. Há grande variabilidade clínica e lenta progressão para colangiopatia obstrutiva crônica, cirrose biliar focal e cirrose multilobular<sup>26-28</sup>. A maioria dos pacientes é assintomática ou oligossintomática, tanto clínica quanto laboratorialmente<sup>26-29</sup>, mas impactos negativos ocorrem sobre a nutrição, a função respiratória e a sobrevida geral<sup>29-31</sup>. Na doença hepática avançada, pode haver hipertensão portal, com hepatoesplenomegalia, ruptura de varizes gastroesofágicas, ascite, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar<sup>27,28,32</sup>. O diagnóstico precoce é essencial, com adoção de condutas que evitem a progressão para cirrose.

A doença pulmonar representa a principal causa de morbidade e mortalidade para os indivíduos com FC. Alterações estruturais das vias aéreas podem ser observadas já ao nascimento<sup>33</sup>. O mecanismo de lesão envolve a viscosidade excessiva das secreções respiratórias, que vão obstruindo os bronquíolos e produzindo o preenchimento de vias aéreas com impactação, que evoluem invariavelmente para aprisionamento aéreo regional e formação de bronquiectasias<sup>34</sup>. Esta evolução é acompanhada de inflamação e processos infecciosos significativos, tipicamente causados pelos microrganismos já citados. Os neutrófilos têm papel relevante na FC pulmonar e representam o subsídio teórico à resposta clínica observada ao tratamento com alfadornase e azitromicina<sup>35-37</sup>.



A cronicidade das infecções por *P. aeruginosa*, um dos patógenos envolvidos nas infecções respiratórias em caso de FC, causa preocupação por estar associada ao agravamento acelerado da função pulmonar, mais inflamação com maiores níveis de elastase neutrofílica no lavado broncoalveolar, maior risco de bronquiectasias e pior prognóstico<sup>34,38,39</sup>. Preconiza-se conduta agressiva no isolamento inicial dessa bactéria e sua erradicação, pelos riscos relevantes que constitui<sup>40</sup>.

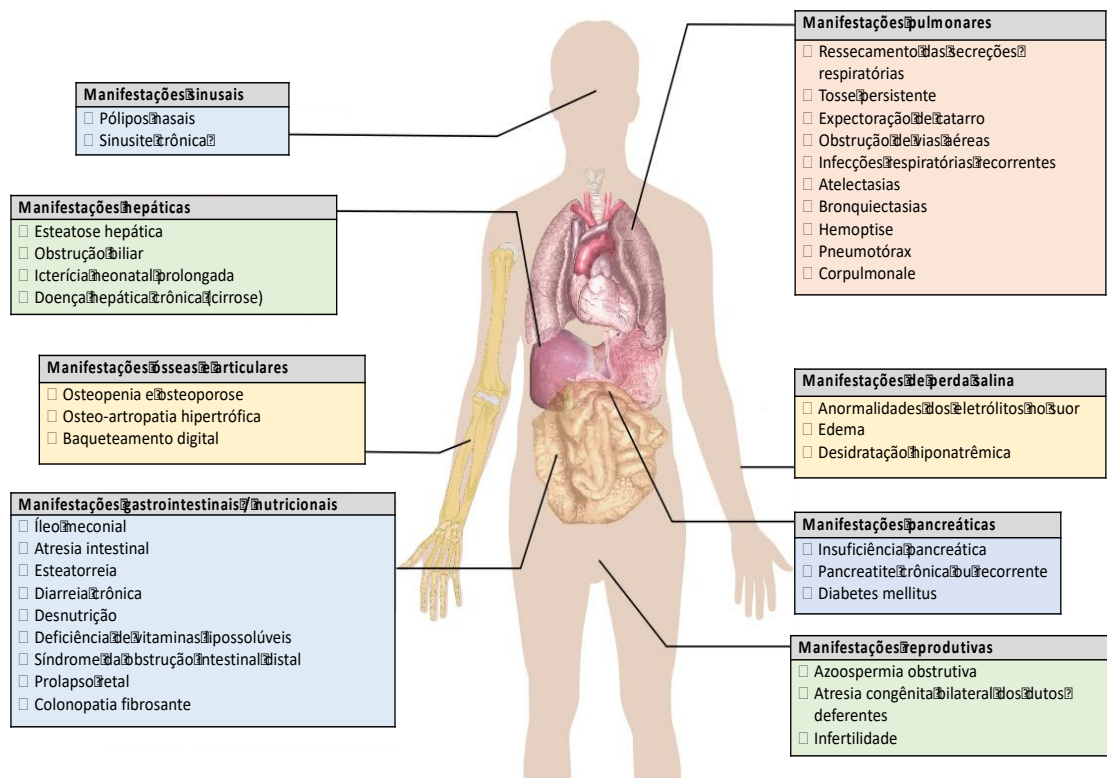
Infecções do trato respiratório por outros microrganismos peculiares, como *Staphylococcus aureus* e sua versão resistente à metilina (MRSA, sigla em inglês), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, complexo *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, são frequentes e têm seu tratamento individualizado, dependente da condição clínica dos pacientes<sup>14</sup>. Apesar do conhecimento do defeito genético básico e como este interfere nas características das secreções pulmonares da FC, não se sabe o motivo da susceptibilidade dos pacientes às infecções pulmonares crônicas, por patógenos específicos. Sabe-se que esses pacientes não apresentam qualquer tipo de defeito imunológico sistêmico detectável e, excetuando-se as infecções respiratórias, não apresentam maior susceptibilidade dos pacientes a infecções em outros locais quando comparados aos indivíduos da mesma idade sem FC.

Os pacientes com FC colonizados por *Staphylococcus aureus* podem ter infecção aguda ou crônica, apresentando condições clínicas estáveis ou exacerbação respiratória aguda. A conduta terapêutica da infecção por *S. aureus* tornou-se mais complexa com o surgimento de MRSA, que emergiu como um patógeno potencialmente prejudicial na FC, e existem relatos que a infecção pulmonar crônica pelo MRSA confere a estes pacientes um pior desfecho clínico, podendo resultar em aumento da taxa de declínio da função pulmonar<sup>41-44</sup>. A terapia com antimicrobianos específicos é necessária, a fim de melhorar a função pulmonar dos pacientes com FC<sup>45</sup>.

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 sono<sup>14</sup>.

Manifestações nasossinusais da FC são comuns, principalmente a obstrução nasal por polipose nasal e rinossinusite 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 hospedeiro<sup>38</sup>, razão pela qual alguns centros recomendam intervenções cirúrgicas de seios paranasais, precocemente em pacientes com FC<sup>46</sup>.

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 deferentes<sup>14</sup>.



**Figura 2:** Manifestações clínicas da fibrose cística<sup>47</sup>.

## 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<sup>48,49</sup>. Trata-se de situação mais frequente em países que incorporaram os testes genéticos no algoritmo de triagem neonatal<sup>48</sup>.

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

**Quadro 2:** Critérios diagnósticos de *CRMS/CFSPID*<sup>48,49</sup>.

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

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



## 4.2. Crianças com menos de 6 anos de idade

### 4.2.1. Uso da alfadornase

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

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

A prevalência da infecção por *P. aeruginosa* aumenta com a idade, com culturas bacterianas do trato respiratório positivas em cerca de 30% dos lactentes, 30%–40% das crianças com 2–10 anos de idade e 60%–80% dos adolescentes e adultos com FC. Frequentemente, os pacientes jovens com infecção precoce por *P. aeruginosa* apresentam sintomas mínimos com função pulmonar normal. Isso destaca a necessidade de melhores medidas de desfecho clínico para crianças pequenas, como tomografia de tórax para avaliar bronquiectasia precoce ou testes de função pulmonar em lactentes e pré-escolares para detectar aprisionamento de ar e redução de fluxos nas pequenas vias aéreas<sup>51</sup>. Porém, como evidenciado em ensaios clínicos controlados por placebo sobre infecção crônica por *P. aeruginosa* que demonstram eficácia clínica com a administração de terapia antipseudomonas, é possível que essa terapia, administrada durante a infecção precoce e intermitentemente, também tenha um impacto positivo em desfechos como exacerbações e função pulmonar. Ainda é possível que a própria *P. aeruginosa* seja menos patogênica durante a infecção inicial e intermitente, e só tenha impacto prejudicial significativo quando a infecção crônica é estabelecida e ao aumentar a densidade bacteriana nas vias aéreas.

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

É bem estabelecido que a infecção crônica por *P. aeruginosa* acelera o declínio da função pulmonar e que o tratamento da infecção precoce é preconizado, sendo antibióticos inalados como a tobramicina comumente prescritos para a erradicação. O tratamento com TIS (tobramicina solução inalatória) por 28 ou 56 dias em caso de doentes de FC é eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção precoce por *P. aeruginosa* com FC<sup>51–54</sup>. É recomendado

atualmente o uso de terapia baseada na cultura bacteriana como uma conduta eficaz para o tratamento da infecção precoce por *P. aeruginosa*. O tratamento de erradicação da *P. aeruginosa* costuma incluir antibióticos inalatórios, associados ou não à antibioticoterapia por via oral ou por via intravenosa<sup>45</sup>.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

### 5.1. Alfadornase

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

### 5.2. Tobramicina

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

- Isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória. A primeira identificação desse germe em culturas de secreção respiratória deve ser seguida de tentativa de erradicação (tratamento por 28 dias com tobramicina inalatória, 300 mg duas vezes ao dia) para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências clínicas agudas e em longo prazo, que podem influir negativamente no prognóstico da doença<sup>13</sup>; ou
- Infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa*. Em caso de falha da erradicação da *Pseudomonas aeruginosa*, a infecção é considerada crônica, e o tratamento em longo prazo com tobramicina inalatória deve ser iniciado<sup>13,37</sup>.



## 5.3. Pancreatina

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

## 5.4. Ivacaftor

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

## 5.5 Transplante

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

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

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



## 7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

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

Serviços pediátricos e de adultos de FC são bastante diferentes. Adultos têm o comando e as decisões dos seus cuidados. Centros pediátricos necessitam atender a demandas próprias da infância, tanto na estrutura como na disponibilidade dos profissionais da saúde. Centros de adultos necessitam recursos para atender casos de maior complexidade (comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além de gravidez). A passagem do adolescente para um centro de adultos é desafiante, e há evidências de que programas de transição otimizam o processo dessa transferência<sup>14</sup>.

### 7.1. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

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



## 7.2. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

### Fisioterapia

A fisioterapia tem papel significativo no tratamento da FC, com atuação preponderante e de caráter abrangente e contínuo, desde o nascimento até a fase adulta dos indivíduos acometidos<sup>60-62</sup>. Mesmo com o diagnóstico precoce, a progressão da doença é inevitável. Isso porque a deterioração do sistema respiratório é a causa de maior morbidade da doença, e está presente nos primeiros meses de vida, com remodelamento brônquico e obstrução bronquiolar, os quais evoluem para bronquiectasias, destruição do parênquima pulmonar e consequente diminuição da função pulmonar e da capacidade funcional<sup>45,63</sup>. Nos últimos anos, o diagnóstico e as condutas para o gerenciamento da FC tiveram evolução significativa no mundo e no Brasil<sup>63</sup>.

A fisioterapia respiratória (FR) diária é preconizada para todos os pacientes com FC, mesmo para os assintomáticos. A FR tem benefícios clínicos comprovados quando comparada à ausência dessa intervenção, sem evidência de superioridade entre as diferentes técnicas. Na criança com até 3 anos de idade, é imprescindível o treinamento dos pais para as técnicas manuais de desobstrução brônquica. Com o crescimento da criança e as avaliações periódicas pela equipe multiprofissional, podem ser utilizados dispositivos para aquisição de independência e maior adesão do paciente, como máscaras de pressão expiratória positiva<sup>14</sup>. A atenção fisioterapêutica cientificamente embasada, segura e resolutiva, se faz fundamental para melhora da qualidade da assistência destinada aos indivíduos com FC.

A atividade física regular tem demonstrado benefícios para pacientes com FC e deve ser preconizada para todos os pacientes nas diferentes faixas etárias, com frequência de três a cinco vezes na semana<sup>14</sup>. 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 cardiovascular<sup>64</sup>. 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 vida<sup>65</sup>. Revisão recente mostra que pacientes com FC e  $VO_2$  menor que 82% do previsto têm risco cinco vezes maior de



mortalidade, assim como melhores valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e de índice de massa corporal (IMC) estão associados à maior sobrevida nessa população<sup>66</sup>.

A recomendação de atividade física deve contemplar tanto o treinamento de força muscular quanto o treinamento aeróbico para esses pacientes<sup>64</sup>. Estudos mostram melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida e pequena redução no declínio da função pulmonar<sup>67-69</sup>.

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 país<sup>68</sup>. A indicação de reabilitação pulmonar deve, portanto, ser considerada em pacientes com doença pulmonar avançada<sup>70</sup>. Nesses casos, os profissionais de educação física podem auxiliar.

### **Nutrição**

Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas, considerando que há necessidades nutricionais peculiares na doença que incluem dieta hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com reposição das vitaminas lipossolúveis e de sais minerais, que devem ser adequadas de acordo com as necessidades específicas de cada paciente<sup>71</sup>. Lactentes até os dois anos de idade devem receber reposição de cloreto de sódio (NaCl) na dose de 2,5 mEq/kg/dia (1 g de sal = 17 mEq de NaCl) para evitar desidratação hiponatrêmica.

O paciente com FC deve ter seu estado nutricional avaliado desde o diagnóstico da patologia, tendo como premissa a conduta nutricional ideal para se atingir a ingestão nutricional total, incluindo consumo de energia (calorias), necessidades nutricionais estimadas e reposição enzimática pancreática quando necessário. O acometimento pancreático da FC pode levar a má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas A, D, K e E, bem como deficiências de outros minerais<sup>72,73</sup>. Além disso, o estado nutricional debilitado e o pouco crescimento somático levam o paciente a outros acometimentos como a diminuição da função pulmonar e a resposta à doença pulmonar. Por sua vez, as infecções bacterianas, recorrentes nesta população, afetam o apetite, prejudicando o crescimento linear, e aumentam o gasto energético<sup>74</sup>. Por isso, os pacientes com FC necessitam de uma taxa calórica maior em relação aos indivíduos sem a enfermidade, ficando em torno de 110% a 200% do valor calórico recomendado para a população saudável, considerando idade e sexo<sup>75</sup>.

As necessidades nutricionais aumentam dependendo do grau de má absorção, função pulmonar, inflamação crônica e exacerbações pulmonares agudas. Preconiza-se que a criança com FC consuma cerca de 35%-40% da energia na forma de lipídios, 20% da proteína e 40%-45% dos carboidratos, assim como aumente a ingestão de ácidos graxos essenciais (ex. Linoleico), para melhor crescimento e sobrevida<sup>76,77</sup>. A necessidade proteica também é maior no paciente com FC, para manutenção e aumento de massa magra e contribuição na força de músculos respiratórios. Um aumento de 1,5 a 2 vezes a recomendação diária de proteína para a idade é sugerido nestes pacientes<sup>76,78</sup>. Esse volume de nutrientes muitas vezes é difícil de ser atingido somente pela alimentação, devido à frequente inapetência e à limitação da capacidade gástrica dos pacientes, sobretudo as crianças<sup>79</sup>.

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

Pessoas com estado nutricional normal devem receber aconselhamento nutricional preventivo.

O estado nutricional normal é classificado como:

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

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

- Idade até 24 meses de idade: peso e altura abaixo do percentil 10 (P10);
- Idade de 2 a 18 anos: IMC se mantendo abaixo do P10 ou perda de peso de 2 pontos percentis desde a última consulta e parada do ganho de altura; e
- adultos: IMC se mantendo abaixo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> ou persistência da perda de peso (acima de 5%) e baixa estatura<sup>76</sup>.

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

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

### 7.3. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

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

#### **Insuficiência pancreática:**

Enzimas pancreáticas são indicadas com o objetivo de aumentar a absorção de gordura e demais nutrientes, reduzir a frequência de evacuações, melhorar a consistência das fezes e favorecer ganho ponderal desses pacientes<sup>80-89</sup>. As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno e, para não sofrerem inativação pelo ácido do estômago após uso por via oral, a maioria é apresentada na forma de grânulos ou microesferas revestidas externamente para assegurar sua proteção, permitindo a dissolução somente em pH acima de 5,5, em nível duodenal<sup>90,91</sup>. 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<sup>87-89,92-94</sup>. Para pacientes que persistem com esteatorreia, apesar do uso de doses elevadas de enzima, está indicado investigar outras causas, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar.

#### **Doença hepática relacionada à FC (DHFC):**

Preconiza-se vigilância e intervenção nutricional para pacientes com DHFC. Não se preconiza o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) para esses pacientes, frente às evidências clínicas e experimentais atuais do mecanismo fisiopatológico da doença<sup>95-98</sup>: não há colestase à microscopia eletrônica e a fibrose ductal não está acompanhada de atividade inflamatória significativa<sup>96-100</sup>. Os estudos concluíram pela ausência de efeitos significativos do uso de AUDC na DHFC, com exceção de discreta redução nas atividades das enzimas hepáticas<sup>100</sup>, além de mostrarem que ele não evitou o desenvolvimento de doença hepática grave, observada em 5% dos pacientes<sup>101</sup>, o que é compatível com a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) de 2013, pela não incorporação desse medicamento para o tratamento da DHFC no SUS<sup>102</sup>.



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%<sup>14</sup>. As nebulizações com cloreto de sódio devem ser realizadas de duas a três vezes por dia.

A solução salina hipertônica, mucocinética, atua como hidratante das vias aéreas e provoca tosse, auxiliando na eliminação das secreções pulmonares. É administrada na concentração de 7%, reduzindo exacerbações respiratórias, melhorando a função pulmonar e a qualidade de vida<sup>103,104</sup>. A utilização é geralmente segura e bem tolerada, mas deve ser precedida pela inalação de broncodilatadores, já que pode causar broncoespasmo<sup>14</sup>. É complementar ao tratamento com alfadornase, exceto para crianças que ainda não iniciaram seu uso<sup>105</sup>. A dose preconizada é de 4 mL por inalação 2 vezes ao dia. Aconselha-se fisioterapia respiratória após a nebulização, para otimização de clareamento das secreções pulmonares<sup>103,104</sup>.

A alfadornase é utilizada pela via inalatória com o objetivo de reduzir a viscosidade do muco das vias aéreas dos pacientes com FC, facilitando a expectoração e contribuindo para a desobstrução das vias aéreas<sup>81-92</sup>. 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<sup>36,106-109</sup>. Deve ser considerada nos pacientes mais jovens com sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)<sup>50</sup>.

#### **Tratamento das infecções respiratórias:**

O tratamento de erradicação na infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* visa eliminar a bactéria e postergar a infecção crônica. Existem diversas possibilidades terapêuticas, não havendo superioridade de uma em relação à outra. O uso de

antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica, oferecendo alternativa relevante de tratamento na FC<sup>110</sup>. O uso regular retarda a deterioração da função pulmonar em pacientes cronicamente infectados pela *P.aeruginosa*<sup>37,111–114</sup>.

A tobramicina é o antibiótico mais estudado<sup>114–116</sup>, com uso inalatório preconizado para pacientes acima dos 6 anos com infecção crônica por *P. aeruginosa*, independentemente da gravidade da doença. A recomendação de uso da terapia de supressão em meses alternados tem por objetivo evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, mas em casos mais graves, pode-se preconizar uso contínuo ou alternância de antimicrobianos. É uma alternativa consistente, podendo ou não ser associada ao ciprofloxacino por via oral. Antibioticoterapia intravenosa por duas semanas pode ser a opção em casos selecionados, sempre seguida da antibioticoterapia inalatória. Sucesso na erradicação é definido como ausência da bactéria por um ano nas culturas subsequentes ao término do tratamento. O tratamento de erradicação, além dos benefícios clínicos significativos, pode ser custo efetivo<sup>117–120</sup>.

#### **Modulação da proteína CFTR:**

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

O medicamento ivacaftor é um potencializador da proteína *CFTR*, facilitando o transporte de cloreto ao aumentar a probabilidade de abertura do canal, com efeito dependente da quantidade de proteína *CFTR* na superfície celular e de sua responsividade à ação do fármaco. Seu uso foi avaliado pela Conitec e recomendada a sua incorporação ao SUS, conforme Relatório de Recomendação nº 581 de dezembro de 2020<sup>135</sup>. Assim, o ivacaftor foi incorporado para tratamento de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R<sup>125</sup>.

A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas e elevada razão de custo-efetividade<sup>126</sup>.



### **Doença Pulmonar Avançada:**

A despeito de toda assistência terapêutica da FC disponível, alguns pacientes podem evoluir com deterioração clínica progressiva. Diante deste cenário, devem-se abordar e oferecer as opções de cuidados com doença pulmonar avançada e os cuidados paliativos, com princípios básicos de analgesia, sedação e conforto concomitantes. O desejo do paciente e de sua família devem ser respeitados, também, quanto às intervenções nas situações de emergência e de final de vida<sup>127</sup>.

### **Transplante Pulmonar:**

O transplante pulmonar deve ser considerado nos pacientes com FC conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, do Ministério da Saúde<sup>128</sup>. Está indicado quando a expectativa de vida prevista é menor do que 50% em dois anos e com limitações funcionais de classe III ou IV, na classificação *New York Heart Association*. A queda do VEF1 abaixo de 30% está relacionada a uma mortalidade em dois anos em torno de 40% no sexo masculino e 55%, no sexo feminino. Como o tempo médio de espera em lista é de cerca de dois anos, os pacientes adultos com FC devem ser encaminhados com as seguintes condições: VEF1 menor que 30%; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos menor que 400 metros; piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino; hipoxemia ou hipercapnia (PaO<sub>2</sub> menor que 60mmHg / PaCO<sub>2</sub> maior que 50 mmHg); e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maior que 35 mmHg. Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente. Quanto à faixa pediátrica, os resultados de longo prazo são menos consistentes e, apesar dos critérios de encaminhamento serem semelhantes aos citados, a indicação deve ser individualizada, levando-se em conta a disponibilidade e *expertise* da equipe de transplante responsável<sup>14</sup>.

### **Outras manifestações:**

**Diabete melito** – 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 assintomática<sup>139</sup>. Preconiza-se que todo paciente com FC acima de 10 anos de idade submeta-se ao teste de tolerância oral à glicose anualmente, preferencialmente em momento de estabilidade clínica, quando há piora clínica inexplicável, antes de transplante, quando em uso de corticoide sistêmico, antes e durante a gestação e quando em uso de alimentação enteral<sup>14</sup>. Não há consenso definido quanto ao tratamento da intolerância à glicose. Os critérios para diagnóstico são os mesmos do diabete melito (DM) não relacionado à FC e o tratamento deve seguir os PCDT do DM 1 e do DM 2, do Ministério da Saúde<sup>132</sup>.



Doença óssea: A baixa densidade mineral óssea é comum na FC, podendo ocorrer desde a infância. Preconiza-se a realização da densitometria óssea a partir de 8 a 10 anos e repetida a cada 1 a 5 anos, dependendo da apresentação clínica. Os resultados devem ser ajustados para sexo, idade e etnia<sup>14</sup>. O tratamento deve seguir o PCDT da Osteoporose do Ministério da Saúde<sup>132</sup>.

Doença dos seios nasais: Todo paciente com FC deve ser orientado quanto à realização de lavagem nasal de alto volume com cloreto de sódio 0,9%, diariamente, o que auxilia na eliminação de secreções nos seios paranasais, melhora os sintomas locais e previne complicações infecciosas. Em casos refratários, preconiza-se também o uso de soluções hipertônicas, como cloreto de sódio a 3%. Pode ser considerado o tratamento com anti-inflamatórios, antibióticos e corticosteroide tópicos. A intervenção cirúrgica deve ser considerada na persistência da obstrução nasal após tratamento clínico otimizado, na obstrução anatômica, na relação com exacerbações pulmonares, em casos de transplante pulmonar ou se os sintomas afetam a qualidade de vida<sup>14</sup>.

#### **Imunização:**

Todo paciente com FC deve ser encaminhado para a vacinação preconizada no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, a partir do nascimento<sup>132</sup>. Além disso, pacientes com FC devem ser imunizados contra hepatite B, devido ao risco de hepatopatia relacionada à doença, assim como contra influenza e pneumococo, devido à doença pulmonar crônica apresentada por esses indivíduos.

## **7.4. FÁRMACOS**

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

## **7.5. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

- Alfadornase: 2,5 mg uma vez ao dia, com nebulizador apropriado (sistema a jato ou malha vibratória)<sup>134-136</sup>. Pacientes com doença pulmonar mais grave ou com exacerbações

frequentes podem se beneficiar com inalação duas vezes ao dia<sup>137</sup>. Deve ser inalada, no mínimo, 30 minutos antes da fisioterapia respiratória, para melhores resultados<sup>134,135,138,139</sup>. 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<sup>140,141</sup>.

- Ivacaftor: 1 comprimido a cada 12 horas, com dose diária total de 300 mg, nos casos de paciente com idade igual ou maior que 6 anos e pesando pelo menos 25 kg;
- Pancreatina: 500 a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, ajustando para mais se a resposta terapêutica não for satisfatória (persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal), sendo a dose inicial estimada pelo peso do paciente e pelo grau de ingestão de gordura da dieta. A dose máxima não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pelos riscos de colonopatia fibrosante<sup>142-144</sup>.

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

**Tabela 1.** Recomendações para o uso de enzima pancreática<sup>145,146</sup>

- 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<sup>147</sup>;
- Alguns alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente (frutas, vegetais, mel e geleia, exceto abacate, batata, feijão e ervilha). Para pacientes com persistência dos sinais e sintomas de má-absorção intestinal apesar de doses altas de enzimas, considerar o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H2 da histamina, para redução da acidez gástrica e da inativação da enzima no estômago<sup>148,149</sup>, monitorando-se a resposta clínica<sup>150</sup>.

- Tobramicina: 300 mg (uma ampola), inalados duas vezes durante 28 dias, após a fisioterapia respiratória<sup>110</sup>. 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<sup>151-155</sup>, além de redução dos sintomas respiratórios e do número de exacerbações pulmonares<sup>162-164</sup>.
- Ivacaftor: É preconizado o uso contínuo. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de terapia. O tratamento deve ser interrompido se o paciente apresentar elevação de aminotransferases/transaminases (ALT/TGP; AST/TGO) séricas acima de 3 vezes o limite superior da normalidade ou se os objetivos de eficácia preconizados não sejam atingidos após 3 meses, quais sejam: redução de, pelo menos, 30 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro) e aumento do VEF1 igual ou maior a 5% do valor prévio. Se o paciente apresentar exacerbação pulmonar infecciosa nos primeiros 3 meses de tratamento, o uso deve ser mantido e a reavaliação postergada por 30 dias<sup>125</sup>.
- Pancreatina: O tratamento deve ser mantido indefinidamente.
- Tobramicina: A antibioticoterapia com tobramicina para a erradicação da *P.aeruginosa* deve ser prescrita por um período de 28 dias. Caso a bactéria seja novamente isolada em culturas de secreção respiratória ao final deste período, a prescrição pode ser repetida<sup>117-119</sup>. Então, a antibioticoterapia continua a ser feita em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina. O tratamento somente deverá ser suspenso se o paciente permanecer sem *P. aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano<sup>110</sup>.

## 7.7. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Crescimento e desenvolvimento saudável.
- Melhora da função pulmonar e da qualidade de vida.
- Manutenção da saúde respiratória e nutricional.
- Aumento da sobrevida.
- Redução de exacerbações e de complicações.

As terapias preconizadas para o tratamento da FC, apesar da eficácia comprovada na sobrevida, sobrecarregam os pacientes ao interferir na sua qualidade de vida, com adesão problemática pela complexidade dos esquemas terapêuticos. Estratégias e intervenções psicossociais devem ser implementadas para melhorar a adesão e solucionar os problemas inerentes a cada núcleo familiar, visando a benefícios clínicos expressivos<sup>14</sup>.

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

A coleta de secreção respiratória para cultura pode ser feita por ocasião das consultas, com intervalo máximo de três meses, nas exacerbações pulmonares agudas e após tratamento de erradicação de patógenos. Preconiza-se triagem anual para micobactérias e fungos nos casos de paciente que expectora ou quando a evolução clínica é desfavorável<sup>14,111</sup>. O escarro é o espécime de escolha. Podem também ser utilizados a secreção faríngea ou o aspirado de nasofaringe após tosse ou inalação de solução salina hipertônica (cloreto de sódio a 5%) com *swab* ou, ainda, lavado em caso de crianças. As amostras coletadas devem ser entregues imediatamente no laboratório ou mantidas sob refrigeração, por até 3 horas<sup>14</sup>. A análise microbiológica inclui o cultivo em meios seletivos, com atenção para os patógenos de maior relevância para os pacientes com FC (*S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*). O cultivo de espécies do complexo *Burkholderia cepacia* depende de meio específico<sup>159</sup>. Além disso, a identificação das espécies bacterianas, por métodos fenotípicos ou automatizados, pode ser realizada<sup>14</sup>.

Para a monitorização da saúde respiratória, a espirometria deve ser procedida a partir dos cinco anos de idade em toda consulta ou, no mínimo, duas vezes ao ano. Testes pré- e pós-broncodilatadores são preconizados. O VEF1 é fundamental para avaliar a evolução e prognóstico da FC e a detecção precoce de exacerbações pulmonares agudas, correlacionando-se também com a qualidade de vida dos pacientes. O forçado médio na faixa intermediária na CVF, isto é, entre 35% e 75% (FEF25-75) deve ser valorizado, pois pode estar alterado mais cedo.

A oximetria de pulso é um exame simples e não invasivo e deve ser procedida em toda consulta, para avaliar a saturação de oxigênio do paciente<sup>14</sup>.

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<sup>160,161</sup>. 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 normal<sup>162-164</sup>. O benefício da realização de TC em lactentes é questionável, com obstáculos técnicos inerentes a esta faixa etária<sup>165</sup>. A ressonância magnética (RM) de tórax pode ser uma opção nestes casos, por ser isenta de radiação<sup>166</sup>. Apesar da falta de consenso, preconiza-se uma radiografia de tórax anual. Por sua vez, deve-se indicar TC de tórax de alta resolução na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. Ainda, seguimento periódico, individualizado, com TC de tórax a cada dois a quatro anos, pode ser indicado. Nos quadros de exacerbação, radiografia e TC de tórax podem ser utilizadas, tendo em mente a menor dose de radiação possível<sup>167,168</sup>.

Pacientes com FC têm maior risco de câncer de colorretal<sup>169</sup>.

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

Para o uso de 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 três meses, são preconizados espirometria, teste do suor (cloridômetro), peso e altura para avaliação da eficácia e para decisão da continuidade do tratamento, além de exames laboratoriais da função hepática para avaliação de segurança. Ressalta-se que o ivacaftor será reavaliado quanto à sua efetividade três anos após a sua disponibilização no SUS, segundo o Relatório de Recomendação nº 581/2020, da Conitec<sup>125</sup>.

Doses altas de pancreatina aumentam o risco de colonopatia fibrosante<sup>142-144</sup>.

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 persistentes<sup>110</sup>. É aconselhável que a primeira dose seja realizada sob supervisão médica e que um broncodilatador de rotina seja administrado antes da sua aplicação, especialmente se isso fizer parte do esquema terapêutico do doente. A tobramicina inalatória é contraindicada em pacientes com asma.

## 9. GESTÃO E CONTROLE

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

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

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

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

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento

dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

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

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

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

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

## **10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

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

## 11. REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015/05/14. 2015;1:15010.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2019/09/27. 2020;8(1):65–124.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2007/06/04. 2008;7(1):15–22.
4. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(5):360–7.
5. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - 2018. 2020.
6. Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, 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: HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. *Nat Med*. 2001;7(3):292–3.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database.
10. Welcome to CFTR2 | CFTR2.
11. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65.
12. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2018 Mar;17(2):218–27.
13. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–78.
14. Athanzio RA et al, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219–45.
15. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1.
16. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/11/03. 2019;40(6):701–14.
17. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85–9.
18. Siddaiah R, Thau E, Graff G. Effect of topiramate on sweat chloride level while screening for cystic fibrosis. *BMJ Case Rep*. 2018/09/05. 2018;2018.
19. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde F V. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2014/01/31. 2014;13(5):528–33.
20. da Silva Filho LVRF, Maróstica PJC, 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. Lo, David KH; Muhlebach, Marianne S; Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(7)(CD009650).
42. Zobell, Jeffery T; Epps, Kevin L; Young DC et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50((6)):552–9.
43. Muhlebach, Marianne Sponer; Thompson, Valeria; Popowitch E et al. Microbiologic Efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomized controlled trial. *Thorax.* 2017;72((4)):318–326.
44. Esposito, Susanna; Pennoni, Guido; Mencarini V et al. Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* in Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2019;10:849.
45. Hospital RB. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. Edition 8 th, editor. 8 th edition. 2020.
46. Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(1):e1-4.
47. Mansour G. Cystic fibrosis. *Pulmonology Advisor.* 2019.
48. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr.* 2017;181S:S45-S51.e1.
49. Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros.* 2019/04/24. 2019;18(6):778–80.
50. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with

- mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813–20.
51. Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, Deseyne S, De Baets F. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2013 Jan;12(1):1–8.
  52. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2017 May;16(3):395–400.
  53. Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Gibson RL, Williams J, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study'. *Contemp Clin Trials*. 2009 May;30(3):256–68.
  54. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso FJ, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Jul;42(7):610–23.
  55. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S3-22.
  56. Okumura MJ, Kleinhenz ME. Cystic Fibrosis Transitions of Care: Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2015/12/23. 2016;37(1):119–26.
  57. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2015/10/09. 2016;47(2):420–8.
  58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
  59. BRASIL. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentiv. *Diário Of da União*. 2014;
  60. Donadio MVF et al. Respiratory physical therapy techniques recommended for patients with cystic fibrosis treated in specialized centers. *Brazilian J Phys Ther*. 2019;
  61. A. WL et al. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;24(1):1–6.
  62. ASSOBRAFIR CIÊNCIA. Recomendação Brasileira na Fibrose Cística: um Guia das Boas Práticas Clínicas. São Paulo. 10:25–8.
  63. Athanazio RA et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219–45.
  64. Rovedder PM, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SS, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respir Med*. 2014/06/26. 2014;108(8):1134–40.
  65. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
  66. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, da Silva JS, Perez Ruiz M, Donadio MVF. Peak Oxygen Uptake and Mortality in Cystic Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2018/09/11. 2019;64(1):91–8.
  67. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*. 2011/05/26. 2011;38(6):1336–42.
  68. Jastrzebski D, Ochman M, Ziora D, Labus L, Kowalski K, Wyrwol J, et al. Pulmonary rehabilitation in patients referred for lung transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:19–25.
  69. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011/09/03. 2012;11(1):18–23.
  70. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020/02/27. 2020;19(3):344–54.
  71. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jójkić-Pavkov D, et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):131–43.
  72. Turck et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults



- with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35:557–77.
73. Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral; Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Associação Brasileira de Nutrologia. Terapia nutricional na fibrose cística.
  74. AMBROSIO, Valéria Laguna Salomão; PALCHETTI, Cecília Zanin; NERI, Lenyca de Cassya Lopes; NICOLOSI SPZ. Protocolo de atendimento nutricional em fibrose cística. [Internet]. São Paulo. Available from: [https://www.spsp.org.br/spsp\\_2008/download/Protocolo - Fibrose.pdf](https://www.spsp.org.br/spsp_2008/download/Protocolo - Fibrose.pdf)
  75. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 108:832e9.
  76. Turck D, Braegger CP, Colombo C et al. ESPENESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557–77.
  77. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1:51e75.
  78. Colombo C, Nobili RM AG. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Exp Rev Respir Med.* 2019;13(6):533–44.
  79. CHAVES, Célia Regina M. M.; CUNHA ALP. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev. paul. pediatri., São Paulo* . p. v. 30, n. 1, pages 131-138,.
  80. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2002;1(4):265–8.
  81. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):658–66.
  82. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pr.* 2010;2010:898193.
  83. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 2000/08/19. 2000;95(8):1932–8.
  84. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(11–12):1365–71.
  85. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas.* 2009;38(6):693–9.
  86. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig Liver Dis.* 2000;32(5):406–11.
  87. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period cross. *Clinical therapeutics; 2010.* p. 351–64.
  88. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):89–103.
  89. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):57–72.
  90. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35–49.
  91. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(2):158–66.
  92. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008227.
  93. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE(R) for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011/06/03. 2011;10(5):350–6.
  94. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation

- of pancrelipase delayed-release capsules (CREON®) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: An open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(6):351–64.
95. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020/11/14. 2020;21(22).
  96. Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and in Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019/05/07. 2019;8(2):197–207.
  97. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(2):88–92.
  98. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012/10/17. 2012;10:CD000222.
  99. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014/12/15. 2014;(12):CD000222.
  100. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017/09/11. 2017;10(12):CD000222.
  101. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology.* 2018/07/31. 2019;69(4):1648–56.
  102. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 38. Ácido ursodesoxicólico para tratamento de doença hepática associada à fibrose cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
  103. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229–40.
  104. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/09/27. 2018;9:CD001506.
  105. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019/06/06. 2019;7(9):802–9.
  106. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest.* 2005;128(4):2327–35.
  107. Ratjen F, Paul K, Van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: Influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol.* 2005;
  108. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/09/06. 2018 Sep;9(9):CD001127.
  109. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griesse M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar;169(6):719–25
  110. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 217. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
  111. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
  112. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;
  113. Cystic Fibrosis Trust. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23] Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition. May 2009. 2009.
  114. Silva Filho LVR da, Ferreira F de A, Reis FJC, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol.* 2013 Jun;39(4):495–512.
  115. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 1993 Jun;328(24):1740–6.
  116. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 1999 Jan;340(1):23–30.
  117. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in

- people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr;
118. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013 Jan;12(1):29–34.
  119. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010 Apr;65(4):286–91.
  120. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative Efficacy and Safety of 4 Randomized Regimens to Treat Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children With Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011 Sep;165(9):847.
  121. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013 Apr;1(2):158–63.
  122. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014/09/26. 2014;13(6):674–80.
  123. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jul;190(2):175–84.
  124. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros.* 2016 Jan;15(1):116–22.
  125. BRASIL.Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 581/2020. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Brasília; 2020.
  126. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 579 - Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del. Brasília; 2020.
  127. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10:S37–44.
  128. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 - Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília; Oct, 2009.
  129. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related Mortality in Adults with Cystic Fibrosis. Role of Genotype and Sex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan;191(2):194–200.
  130. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 17 de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 1. Brasília; 2019.
  131. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS No 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. Brasília; 2020.
  132. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SAS/MS Nº 451, de 9 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília; 2014.
  133. Alvo G. CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO/2020/PNI/MS Vacinas BCG Hepatite B DTP VIP e VOP Tríplice Viral HPV Protege contra Hepatite B Rotavírus Poliomielite Varicela HPV.
  134. Van Der Giessen LJ, De Jongste JC, Gosselink R, Hop WCJ, Tiddens HAWM. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol.* 2007;
  135. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013.
  136. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G, group consensus working. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009/06/25. 2009;8(5):295–315
  137. Shah PL et al. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51:119–25.
  138. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov;2018(11).
  139. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(4).
  140. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax.* 1995 Dec;50(12):1319–23.
  141. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O'Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001

- May;31(5):383–8.
142. Hausler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S, Meilicke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut*. 2001/02/24. 2000;47(4):598.
  143. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(1):80–4.
  144. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995;127(5):681–4.
  145. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(7):813–7.
  146. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008/04/30. 2008;108(5):832–9.
  147. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):61–4.
  148. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999/02/26. 1999;28(2):129–36.
  149. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):760–3.
  150. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016/08/22. 2016;(8):CD003424.
  151. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889–95.
  152. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1998 Sep;26(3):155–61.
  153. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Apr;37(4):305–10.
  154. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016/04/04. 2016;4:CD001127.
  155. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme®) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006 Sep;95(9):1070–4.
  156. Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007/08/29. 2007;176(10):957–69.
  157. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A Case-Controlled Study with Dornase Alfa to Evaluate Impact on Disease Progression over a 4-Year Period. *Respiration*. 2001;68(2):160–4.
  158. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV 1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;
  159. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med*. 2014/04/12. 2014;34(2):197–217.
  160. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007.
  161. De Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, De Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;
  162. Ernst CW, Basten IA, Ilsen B, Bult N, Van Gompel G, De Wachter E, et al. Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis: Assessment with Chest CT at Chest Radiography Dose Levels. *Radiology*. 2014 Nov;273(2):597–605.
  163. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest Computed Tomography Scores of Severity Are

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



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### ALFADORNASE, IVACAFTOR, PANCREATINA, TOBRAMICINA

Eu, \_\_\_\_\_(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de alfadornase, ivacaftor, pancreatina, tobramicina para o tratamento da Fibrose Cística.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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

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

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

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

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los 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 os medicamentos.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim

( ) Não

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

( ) alfadornase

( ) ivacaftor

( ) pancreatina

( ) tobramicina

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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



## APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### 1. Escopo e finalidade do Protocolo

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fibrose Cística iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) da atualização do texto e das referências dos PCDT vigentes (Fibrose Cística – Manifestações pulmonares e Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática). Foi consenso entre os presentes a junção destes dois PCDT, resultando no PCDT com o título: Fibrose Cística, com todas as suas manifestações. 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 e administradores, metodologistas, médicos e farmacêuticas do grupo elaborador de PCDT do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Os trabalhos foram conduzidos tendo como base os PCDT vigentes (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 seis 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 nos PCDT vigentes.

### 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.

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

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

### **4. Consulta pública**

A Consulta Pública nº 63/2021, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística, foi realizada entre os dias 09/07/2021 e 28/07/2021. Foram recebidas 510 contribuições, que podem ser verificadas em [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210729\\_CP\\_CONITEC\\_63\\_2021\\_PCDT\\_Fibrose.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210729_CP_CONITEC_63_2021_PCDT_Fibrose.pdf)

### **5. Buscas da evidência e recomendações**

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



**Questões PICOS:**

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

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

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

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

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

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

**COLISTIMETATO SÓDICO**

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

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

**TESTE DE ELASTASE PANCREÁTICA FECAL**

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

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

**MODULADORES DO GENE CFTR\***
**1) IVACAFTOR\***

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

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

Ver o Relatório de Recomendação nº 581/2020, disponível em <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231\\_Relatorio\\_581\\_Ivacaftor\\_Fibrose-Cistica.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf)>

## 2) IVACAFTOR + LUMACAFTOR\*

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

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

Ver o Relatório de Recomendação nº 579 /2020, disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203\\_Relatorio\\_Lumacaftor\\_Ivacaftor\\_para\\_Fibrose\\_Cistica\\_579.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf)



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

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL