



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 5, DE 30 DE ABRIL DE 2024.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a fibrose cística no Brasil e as 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 889, o Relatório de Recomendação nº 892, de Março de 2024, o Registro de Deliberação nº 772, o Registro de Recomendação nº 775, de outubro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

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

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

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da fibrose cística, os critérios de diagnóstico e tratamento e os mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/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 (efeitos ou eventos adversos) 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 suas competências 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 Conjunta SAES/SECTICS nº 25, de 27 de dezembro de 2021, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 245, de 29 de dezembro de 2021, seção 1, página 172 e 173

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

ADRIANO MASSUDA  
CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**ANEXO**  
**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**  
**FIBROSE CÍSTICA**

## **1. INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico<sup>1</sup>. Decorre de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene Regulador de Condutância Transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* – *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.

Existem mais de 2 mil mutações identificadas no gene *CFTR* registradas na base de dados *Cystic Fibrosis Mutation Database*<sup>2</sup>. Essas mutações são classificadas em seis classes distintas, conforme o tipo de defeito que causam na proteína CFTR, de maior ou menor expressão ou alteração de sua função nas células epiteliais:

- 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;
- Classe V (síntese reduzida): síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Podem levar a fenótipo de menor gravidade; 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<sup>3-5</sup>.

Estima-se que existe, em todo o mundo, mais de 105 mil doentes com FC<sup>6</sup>. No Brasil, o rastreamento obrigatório da FC pelo teste de triagem neonatal, com dosagem do tripsinogênio imunorreativo, tem aumentado o diagnóstico, com diminuição da mediana da idade de diagnóstico para menos de 3 meses, e elevado o conhecimento sobre o perfil genético dos pacientes<sup>7</sup>. Anualmente, são diagnosticados em torno de 300 casos e mais de 6,4 mil pacientes estão cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), dos quais 69% residem nas regiões Sudeste e Sul do Brasil<sup>7,8</sup>. A incidência da doença na população brasileira é amplamente variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, variando entre 1:1.000 nos estados da região Sul até 1:10.000 em São Paulo<sup>9</sup>. Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram prevalência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2005 a 2008<sup>10</sup>. Além disso, dados de 2021 mostraram que a maior parte das pessoas com a doença são crianças e adolescentes, com uma média de idade de 13,43 anos, sendo que 25,64% do total dos casos é de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos<sup>7</sup>.

Os avanços nesse campo de conhecimento, a possibilidade de diagnóstico precoce e as melhorias no cuidado têm aumentado a expectativa de vida dos pacientes. Em alguns países, a população pediátrica corresponde a menos da metade das pessoas com FC, cuja idade mediana de morte é de 50 anos.

Contudo, a FC está associada a morbidade significativa e elevada mortalidade<sup>11-13</sup>. Defeitos na síntese ou função da proteína CFTR resultam em manifestações clínicas variáveis, que exigem condutas terapêuticas específicas<sup>1,14</sup>. Em sua forma grave, as manifestações multissistêmicas são observadas, incluindo doença pulmonar, insuficiência pancreática exócrina e outras manifestações gastrointestinais, sinusite crônica, diabetes, entre outros sintomas. Já em quadros mais leves, as manifestações são mais tardias ou observadas em apenas um sistema, tal como a obstrução de ducto deferente em homens com infertilidade, sendo

muitas vezes referido como doença relacionada ao CFTR, má absorção de nutrientes, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos <sup>1,15-17</sup>.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. As pessoas com FC que chegam à idade adulta têm a oportunidade de obter grau de instrução mais alto, trabalhar e constituir família, gozando de boa qualidade de vida.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos, terapêuticos e de acompanhamento dos indivíduos com fibrose cística no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O público-alvo deste Protocolo é composto por profissionais da saúde envolvidos no cuidado integral desses indivíduos, no âmbito da atenção primária e da atenção especializada à saúde, bem como gestores da saúde, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes. A metodologia de busca e avaliação das evidências está detalhada 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**

O diagnóstico de FC é realizado com base na triagem neonatal ou suspeita clínica devido a manifestações clínicas sugestivas da doença, com ou sem histórico familiar positivo para FC. O diagnóstico é confirmado pelo teste do suor ou pela análise molecular do gene *CFTR*.

O diagnóstico precoce é fundamental para adequar o tratamento e oferecer melhor qualidade de vida às pessoas com FC. A triagem neonatal possibilita o diagnóstico de pacientes com FC assintomáticos, e está incluído nas situações que devem sinalizar a suspeita de fibrose cística <sup>19-21</sup>:

### **1. Triagem neonatal bioquímica**

- a. Elevação da dosagem de tripsinogênio imunorreativo em papel filtro

### **2. Manifestações clínicas**

- a. Sintomas respiratórios persistentes como tosse e sibilos
- b. Pneumonias frequentes
- c. Infecção respiratória por *Pseudomonas aeruginosa* ou outro germe gram-negativo atípico, aspergilose broncopulmonar
- d. Doença pulmonar crônica sem causa definida
- e. Bronquiectasia ou atelectasias inexplicadas
- f. Pólipos nasais
- g. Íleo meconial
- h. Síndrome de obstrução intestinal distal
- i. Prolapso retal
- j. Esteatorréia
- k. Insuficiência pancreática exócrina
- l. Pancreatite de repetição
- m. Déficit de crescimento pondero-estatural

- n. Deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).
- o. Síndrome perdedora de sal: desidratação aguda ou alcalose metabólica crônica
- p. Homens com azoospermia obstrutiva
- q. Suor salgado
- r. Baqueteamento digital

### 3.1 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da FC são bastante variáveis (**Figura 1**) e são decorrentes essencialmente de 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 suscetibilidade 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.

Todas as manifestações clínicas envolvidas na FC, como descrito a seguir, pioram a qualidade de vida e aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes <sup>22</sup>.

As manifestações clínicas gastrointestinais e nutricionais costumam ocorrer precocemente. O íleo meconial representa a primeira manifestação clínica em 15% a 20% dos casos <sup>21,23</sup>. Pode ocorrer intraútero, com polidrâmnio, 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>23</sup>.

A desnutrição e o déficit de crescimento são frequentes na FC 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>24</sup>. A desnutrição pode ser agravada por anorexia, pelo refluxo gastroesofágico ou tosse, por piora da infecção respiratória crônica e por estresse psicossocial.

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>24,25</sup>. No adolescente e no adulto jovem, pode ser observada colonopatia fibrosante e risco aumentado de câncer colorretal com o tempo <sup>25</sup>.

Manifestações de perda salina incluem a perda de cloreto de sódio pelo suor e pela superfície corporal, trazendo risco de desidratação e distúrbios eletrolíticos nos lactentes com FC, mesmo sem perdas aparentes. Hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia, com alcalose metabólica e desidratação podem ser apresentações iniciais da doença, com apatia ou irritabilidade, taquipneia, prostração e potencial risco de vida <sup>13,21</sup>.

Manifestações pancreáticas são comuns e 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 <sup>24</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>25</sup>. Clinicamente, os indivíduos manifestam diarreia crônica, com fezes volumosas, gordurosas, pálidas e de odor característico, que pode levar à desnutrição energético-proteica, se não tratada adequadamente <sup>24</sup>.

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.

Indivíduos para os quais se apresenta a dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina podem ser submetidos ao teste de elastase pancreática fecal. Contudo, a realização desse exame pode ser dispensada em indivíduos com sinais clínicos inequívocos de má-absorção. Casos suspeitos entre indivíduos com FC incluem íleo meconial, evidência qualitativa ou semiquantitativa de aumento de gorduras nas fezes, e lactentes amamentados ao seio que apresentam elevada frequência de evacuações. A dosagem da elastase fecal é realizada em uma amostra de fezes e não exige a interrupção do tratamento com enzimas pancreáticas, sendo valores abaixo de 200 mcg/g indicativos de insuficiência pancreática<sup>26-28</sup>

Manifestações hepáticas associada à FC (ou doença hepática associada à fibrose cística – DHFC) é uma forma incomum de doença hepática, com lesão predominante de colangiócitos, arquitetura hepática preservada e acometimento portal heterogêneo<sup>29</sup>. Há grande variabilidade clínica e lenta progressão para colangiopatia obstrutiva crônica, cirrose biliar focal e cirrose multilobular<sup>29-31</sup>. A maioria dos indivíduos é assintomática ou oligossintomática, tanto clínica quanto laboratorialmente<sup>29-32</sup>, mas impactos negativos ocorrem sobre a nutrição, a função respiratória e a sobrevida geral<sup>32-34</sup>. Manifestações hepáticas e biliares têm frequência variável, podendo haver “barro biliar” assintomático e litíase biliar<sup>25,35</sup>. Na doença hepática avançada, pode haver hipertensão portal, com hepatoesplenomegalia, ruptura de varizes gastroesofágicas, ascite, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar<sup>30,31,36</sup>. O diagnóstico precoce é essencial, com adoção de condutas que evitem a progressão para cirrose.

Manifestações pulmonares representam a principal causa de morbidade e mortalidade para os indivíduos com FC. Alterações estruturais das vias aéreas podem ser observadas já ao nascimento<sup>37</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>38</sup>. Esta evolução é acompanhada de inflamação e processos infecciosos significativos, tipicamente causados pelos microrganismos patógenos envolvidos nas infecções respiratórias da FC. A cronicidade das infecções por *P. aeruginosa*, um dos patógenos envolvidos nas infecções respiratórias em casos de FC, é preocupante por estar associada ao agravamento acelerado da função pulmonar, inflamação com maiores níveis de elastase neutrofílica no lavado broncoalveolar, maior risco de bronquiectasias e pior prognóstico<sup>38-40</sup>.

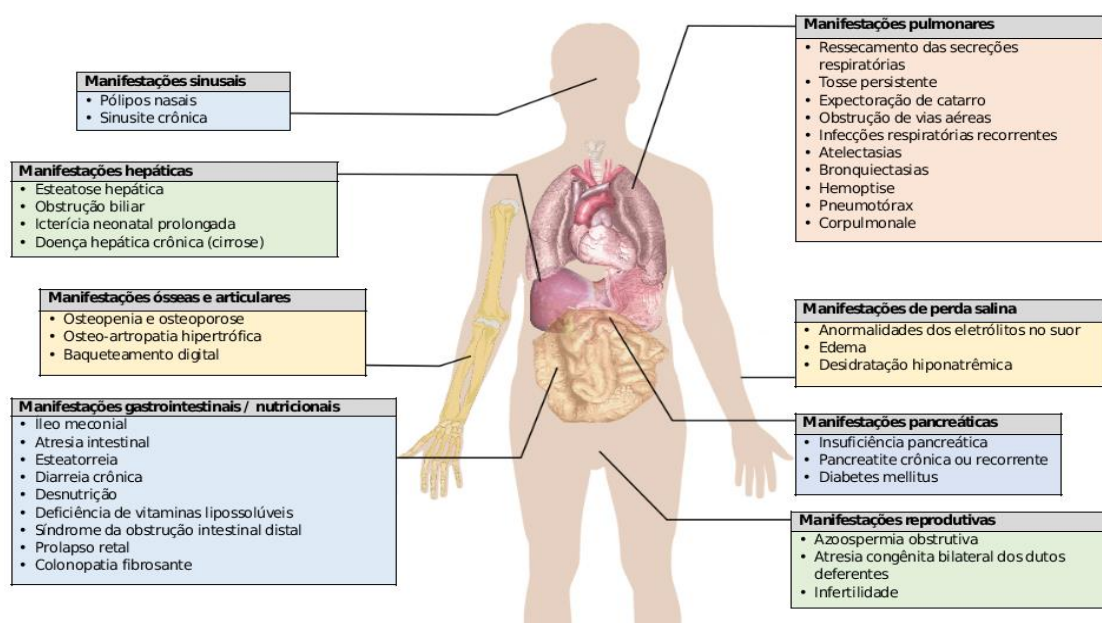
A doença pulmonar da FC tem caráter progressivo e cursa com bronquiectasias e exacerbações respiratórias recorrentes. Em conjunto com a desnutrição, os pacientes desenvolvem alterações da conformação torácica, baqueteamento digital e progressiva dificuldade respiratória, com hipoxemia<sup>13</sup>.

Manifestações nasossinusais da FC são comuns, principalmente a obstrução nasal por polipose nasal e rinosinusite crônica. A extensão da doença nasossinusal pode não se correlacionar com os sintomas. Alguns autores consideram os seios paranasais como um dos principais sítios de adaptação da *P. aeruginosa* ao trato respiratório do hospedeiro<sup>39</sup>, razão pela qual alguns centros recomendam intervenções cirúrgicas de seios paranasais, precocemente, em pacientes com FC<sup>41</sup>.

Manifestações reprodutivas, como infertilidade ou subfertilidade em ambos os sexos, costumam acompanhar a FC. Enquanto a infertilidade feminina parece estar relacionada ao espessamento do muco cervical, no sexo masculino relaciona-se à ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes<sup>13</sup>.

Manifestações ósseas com prejuízo da mineralização óssea, vista na densitometria óssea, mesmo durante a infância, têm necessidade de tratamento nos casos graves.

**Figura 1** – Manifestações clínicas da fibrose cística.



**Fonte:** Adaptado de Mansour, 2019 <sup>42</sup>

### 3.2 Triagem neonatal

A suspeita da FC pode ser feita a partir da triagem neonatal, por meio do teste do pezinho (**Figura 2**) <sup>13,21,43</sup>. Neste exame, os níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) são quantificados em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida <sup>13</sup>. Os valores de referência e limiares dos níveis de TIR são definidos conforme método empregado pelos laboratórios diagnósticos. Dois resultados elevados (positivos) indicam suspeita de FC e os indivíduos devem ser encaminhados para confirmação ou exclusão diagnóstica da FC.

Ressalta-se 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 baseado em dosagens de TIR é bastante alto. Alguns dos fatores que elevam o TIR no período neonatal incluem recém-nascido com baixo peso (menos que 2.500 g), hipóxia neonatal, infecções, estresse fisiológico, comprometimento respiratório, hipoglicemia, cirurgia cardíaca, circulação extra-corpórea, atresia de vias biliares e anomalias cromossômicas <sup>21,44</sup>. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui a hipótese da FC. Cabe ressaltar que o íleo meconial é um quadro clínico frequentemente associado a falso-negativo no exame do TIR <sup>13,21</sup>.

### 3.3 Confirmação diagnóstica

Como a apresentação clínica da FC pode ser bastante variável, a observação de todos os aspectos envolvidos na suspeita da doença e o encaminhamento diagnóstico são fundamentais para evitar um diagnóstico tardio, com graves consequências para a saúde do indivíduo. No Brasil, mesmo entre profissionais da saúde, o conhecimento sobre a FC ainda é relativamente escasso. Isso resulta na diferença da mediana de idade ao diagnóstico observada de quatro meses entre os indivíduos diagnosticados a partir da triagem neonatal e de quatro anos entre os diagnosticados clinicamente <sup>45</sup>

Preconiza-se a realização do teste do suor para recém-nascidos com triagem positiva para FC no teste do pezinho e para indivíduos em qualquer idade, com sinais e sintomas sugestivos da doença, ou ainda, que tenham familiares de primeiro grau com FC <sup>13,21</sup>. Para a confirmação ou a exclusão diagnóstica, o teste genético para FC é realizado, conforme indicação.

### 3.3.1 Teste do suor

O teste do suor, com dosagem quantitativa de cloreto no suor, é o método laboratorial de escolha para o diagnóstico dos casos de triagem neonatal positiva no Brasil. Além disso, conforme manifestações clínicas, a ocorrência de íleo meconial no período neonatal deve, invariavelmente, indicar investigação de FC pelo teste do suor e encaminhamento a um centro de referência especializado em FC, já que muitos indivíduos com essa manifestação apresentam resultado de triagem neonatal negativo, com valores normais do tripsinogênio <sup>21</sup>.

Trata-se de um exame relativamente simples, mas que demanda treinamento da equipe e equipamentos adequados para sua correta realização e interpretação dos achados <sup>13,46</sup>, conforme as quatro etapas de sua execução:

- 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 em miligramas ou microlitros; e
- IV. Análise quantitativa da concentração de cloro no suor.

Para a realização desse teste, os indivíduos devem ter mais de duas semanas de vida e peso superior a 3 kg <sup>46</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 do suor. Resultados falso-positivos do teste do suor são incomuns, estando associados a questões técnicas do exame e, raramente, a hipotireoidismo, pseudo hipoaldosteronismo ou uso de topiramato <sup>47</sup>. Resultados falso-negativos também são descritos por questões técnicas ou em indivíduos com desnutrição grave.

Para assegurar a precisão diagnóstica, os controles de qualidade interno e externo dos laboratórios responsáveis por esse teste devem ser observados. Estes devem realizar o mínimo de 100 testes por ano ou o mínimo de dez testes por ano/técnico responsável e apresentar, no máximo, 5% das amostras totais com coleta insuficiente <sup>46</sup>. As recomendações para garantir a qualidade do teste encontram-se descritas no **Quadro 1**.

**Quadro 1** – Recomendações para assegurar a qualidade na realização do teste do suor

<b>Etapa</b>	<b>Descrição</b>
<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><li>• Não se devem misturar amostras distintas, por exemplo, oriundas de cada um dos braços.</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></ul>

Etapa	Descrição
	<ul style="list-style-type: none"> <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.

Fonte: LeGrys et al (2007)<sup>46</sup>.

A avaliação qualitativa ou medida da condutividade do suor, apesar de demonstrar alta concordância com a dosagem quantitativa do cloro, é uma técnica utilizada como triagem até a realização da avaliação quantitativa. Tem menor custo e resultado mais rápido, mas não necessariamente precede a quantitativa. Ainda é considerada um teste de triagem para a FC por ser de fácil execução e resultado imediato, mas não é aceita pelas diretrizes internacionais como prova diagnóstica para FC. Preconiza-se a realização do teste quantitativo quando os resultados de condutividade forem  $\geq 50$  mmol/L<sup>48</sup>.

O resultado do teste do suor quantitativo é considerado **positivo** quando a dosagem de cloreto é igual ou maior que 60 mmol/L e **negativo** quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 mmol/L e 59 mmol/L são considerados **inconclusivos** e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado, para avaliação adicional.

### 3.3.2 Teste genético

O teste genético para a identificação das variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *CFTR* é preconizado para todos os indivíduos com resultado do teste do suor positivo ou inconclusivo<sup>13,21</sup>. O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico-laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor, além de prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática. Assim, ressalta-se que mesmo os pacientes que apresentem teste do suor positivo e, portanto, já possuem diagnóstico confirmado, devem realizar o teste genético.

Pacientes que apresentam triagem neonatal positiva e a dosagem de cloreto do suor inferior a 30 mmol/L possuem diagnóstico improvável de fibrose cística. Porém, naqueles indivíduos com manifestações clínicas sugestivas de FC que apresentarem triagem neonatal positiva e a dosagem de cloreto do suor inferior a 30 mmol/L, o teste genético pode ser realizado para confirmação diagnóstica.

Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes elegíveis, com pelo menos 6 anos de idade, que poderão se beneficiar dessas tecnologias terapêuticas<sup>13,21</sup>. Além disso, é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de quadros leves ou de menor gravidade da FC e para elaboração de estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação de embriões no útero para casais com histórico de FC.

Das mais de 2 mil variantes do gene *CFTR*, aproximadamente 300 variantes estão associadas à FC. Bancos de dados internacionais, como o CFTR2, podem ser consultados para confirmar as variantes como causadoras ou não da FC. Ainda, entre os bancos de dados disponíveis, existe o “*Cystic fibrosis mutations database*” e o LOVD<sup>3</sup> - “*Leiden open variation Database*”.

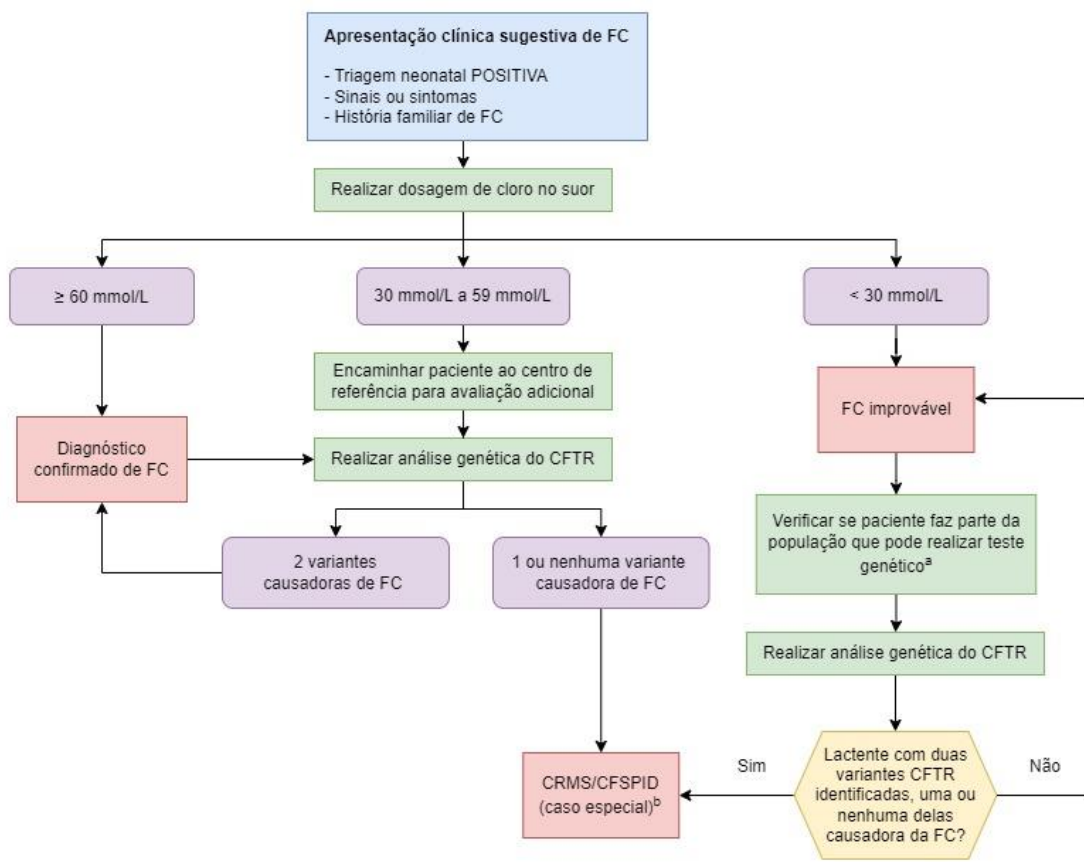
Embora a variante mais comum em pessoas de origem europeia e americana seja a F508del, a situação é diferente no Brasil. Dados mostram que as cinco variantes mais frequentes no mundo (F508del, o.G542X, p.N1303K, p.G551D e p.R553X) são encontradas em apenas 56% dos casos brasileiros. Ainda, a variação entre os estados brasileiros é grande para as variantes; por exemplo, a F508del tem frequência de 50% em São Paulo e de apenas 8% na Bahia<sup>49,50</sup>. Por este motivo, o uso de “painéis de variantes”, ou seja, testes que buscam por um conjunto de variantes específicas, não é recomendado para pacientes brasileiros, sendo a análise molecular completa do gene *CFTR* o exame de escolha<sup>51</sup>.



A análise molecular do gene *CFTR* deve ser feita inicialmente com DNA genômico, que pode ser originário de diversas fontes, tais como sangue, saliva, líquido amniótico ou vilos coriais. Considerando que a maioria dos pacientes apresenta mutações pontuais, iniciar a avaliação por técnicas de sequenciamento é útil; assim, tanto o sequenciamento de nova geração quanto o sequenciamento de Sanger podem ser utilizados. No entanto, o sequenciamento de nova geração tem como vantagem uma maior rapidez e menor custo para alcançar resultados. Cabe ressaltar que nenhuma das técnicas é capaz de resolver todos os problemas relacionados ao sequenciamento deste gene, tendo cada uma delas vantagens e limitações <sup>51</sup>.

Nos casos em que apenas uma variante causadora da FC foi encontrada, a busca por grandes deleções ou duplicações deve ser realizada. Em alguns casos, tais variantes poderão ser identificadas pela técnica de sequenciamento de nova geração. No entanto, muitas vezes técnicas complementares serão necessárias, dentre elas a *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) ou a hibridização genômica comparativa de alta resolução com oligonucleotídeos (array-CGH) <sup>51</sup>.

Figura 2 – Algoritmo para o diagnóstico de fibrose cística <sup>52</sup>



<sup>a</sup> Pacientes que apresentam triagem neonatal positiva e a dosagem de cloreto do suor inferior a 30 mmol/L possuem diagnóstico improvável de fibrose cística. Porém, naqueles indivíduos com manifestações clínicas sugestivas de FC que apresentem triagem neonatal positiva e a dosagem de cloreto do suor inferior a 30 mmol/L, o teste genético pode ser realizado para confirmação diagnóstica.  
<sup>b</sup> Lactente precisa ter apresentado triagem neonatal positiva para ser considerado caso especial.

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse PCDT todos os pacientes com diagnóstico confirmado de FC de acordo com critérios clínicos e laboratoriais.

Para o uso de **pancreatina**, os pacientes também devem apresentar um dos seguintes critérios:

- diagnóstico de FC com insuficiência pancreática; ou

- indivíduos com FC e suspeita de insuficiência pancreática (representada pela presença de íleo meconial ou em razão de evidência qualitativa ou semi-quantitativa de aumento de gorduras nas fezes) até a exclusão de insuficiência pancreática por meio do teste de elastase fecal, quando o uso do medicamento deverá ser suspenso; caso haja a confirmação do diagnóstico após a realização do teste de elastase fecal o tratamento deverá ser mantido; ou

- indivíduos nos primeiros meses de vida, em período de investigação diagnóstica da FC até a sua confirmação e posterior avaliação de insuficiência pancreática por meio do teste de elastase fecal, com manutenção da pancreatina, mediante sinais clínicos inequívocos de má absorção.

Para o uso de **alfadornase**, os pacientes também devem apresentar um dos seguintes critérios:

- mais de 6 anos e diagnóstico clínico e laboratorial de FC; ou
- menos de 6 anos e doença pulmonar precoce, como descrito no item Tratamento em populações específicas.

Para o uso de **tobramicina**, os pacientes também devem apresentar uma das seguintes situações:

- ter menos de 6 anos de idade, como descrito no item Tratamento em populações específicas;

- ter 6 ou mais anos de idade e isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória. A primeira identificação desse germe em culturas de secreção respiratória deve ser seguida de tentativa de erradicação, que consiste em tratamento por 28, 56 ou 84 dias com tobramicina inalatória, 300 mg duas vezes ao dia, para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências agudas e em longo prazo, que poderão influir negativamente no prognóstico da doença<sup>53</sup>; ou

- ter 6 ou mais anos de idade e 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>53,54</sup>.

Para o uso de **colistimetato de sódio**, serão incluídos pacientes com diagnóstico de FC com manifestações pulmonares da doença e com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

Para o uso de **ivacaftor**, os pacientes também devem apresentar idade igual ou maior do que 6 anos, pelo menos 25 kg de peso corporal e uma das seguintes mutações de *gating* (classe III) no gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

Adicionalmente, para o uso de **elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor**, os pacientes também devem apresentar idade igual ou maior do que 6 anos de idade e pelo menos uma mutação F508del no gene *CFTR*.

Adicionalmente, para a realização de **teste de elastase pancreática fecal**, serão incluídos pacientes com FC e dúvida diagnóstica para insuficiência pancreática exócrina.

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

Para o uso de **ventilação não invasiva (VNI)**, serão elegíveis os pacientes com FC que apresentam insuficiência respiratória avançada e hipercapnia refratárias ao tratamento padrão disponível no SUS. O tratamento padrão inclui técnicas e manobras de intervenções fisioterapêuticas, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios. A VNI com pressão positiva em dois níveis na via aérea (*bi-level*) poderá ser utilizada como coadjuvante à terapia de desobstrução brônquica ou utilizada durante o sono ou em períodos ao longo do dia em pacientes com hipercapnia crônica após avaliação criteriosa do sono, se disponível<sup>55,56</sup>.

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo pacientes com bronquiectasias ou insuficiência pancreática exócrina de outras etiologias que não FC, bem como pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos respectivos medicamentos preconizados neste Protocolo.

## 6. CASOS ESPECIAIS

### 6.1 Casos inconclusivos de fibrose cística (CRMS/CFSPID)

Crianças com teste de triagem neonatal positiva e com diagnóstico inconclusivo são classificadas como “síndrome metabólica relacionada a regulador transmembrana”, (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome* – CRMS) ou “fibrose cística com triagem neonatal positiva e diagnóstico inconclusivo” (*Cystic Fibrosis screen-positive, inconclusive diagnosis* – CFSPID). A maioria das crianças nestas condições permanecerá sem sinais e sintomas, mas algumas poderão evoluir com manifestações de doença relacionada à FC ou mesmo sinais e sintomas clássicos da FC (**Figura 2**)<sup>57,58</sup>. Trata-se de situação mais frequente em países que incorporaram os testes genéticos no algoritmo de triagem neonatal<sup>57</sup>.

A definição desse diagnóstico de casos especiais é estabelecida em lactentes com um teste de triagem neonatal positiva e um teste do suor normal (menor que 30 mmol/L), com duas variantes do gene *CFTR* identificadas no teste genético, uma ou nenhuma delas classificada como causadora da FC OU um teste do suor de valor inconclusivo (entre 30 mmol/L e 59 mmol/L) e um teste genético com apenas uma ou nenhuma variante causadora da FC identificada (**Quadro 2**)<sup>57,58</sup>.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos de CRMS/CFSPID<sup>57,58</sup>.

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

A importância 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 laboratórios com experiência bem demonstrada e que o indivíduo seja avaliado e acompanhado em centro de referência especializado em FC. Esse acompanhamento pode ser diferente do que se recomenda para indivíduos com diagnóstico estabelecido de FC, com menor frequência de consultas e de exames subsidiários<sup>57,58</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>57</sup>, restritos às instituições de pesquisa. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como CRMS/CFSPID.

## 7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da FC é complexo e deve ser realizado em centro de referência por equipe multidisciplinar, logo após a confirmação diagnóstica. O acometimento multissistêmico e crônico da FC demanda um tratamento abrangente e eficaz, que resulte em aumento da expectativa de vida dos pacientes. A abordagem terapêutica inclui aconselhamento genético, condutas não medicamentosas e medicamentosas para todas as fases da doença.

Serviços pediátricos e de adultos com FC são bastante diferentes. Centros de saúde pediátricos precisam atender às demandas próprias da infância, tanto na estrutura como na disponibilidade dos profissionais da saúde. Ao atingir a fase adulta, o tratamento dos pacientes requer adequação quantitativa e qualitativa dos centros de referência, pela complexidade inerente à

doença<sup>13,45,59-61</sup>, em virtude de comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além da possibilidade de atender e acompanhar pacientes durante a gestação.

Além disso, a passagem do adolescente para um centro de saúde para adultos é desafiadora e há evidências de que programas de transição otimizam o processo dessa transferência<sup>13</sup>. Uma vez adultos, os pacientes compartilham e participam das decisões sobre os seus cuidados em saúde.

## **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 o aparecimento da doença, bem como as opções reprodutivas. Idealmente essa abordagem deve ser ofertada aos indivíduos com diagnóstico de FC e a seus familiares por equipe multidisciplinar habilitada que inclua geneticista clínico<sup>62,63</sup>.

## **7.2 Tratamento não medicamentoso**

O tratamento não medicamentoso da FC deve ser estabelecido conforme a fisiopatologia da doença e as manifestações clínicas, nas necessidades do paciente, na promoção do seu engajamento com o seguimento clínico e na adesão ao tratamento, por equipe multiprofissional e multidisciplinar em Centros de Referência. As principais manifestações clínicas da FC e suas opções de tratamento são descritas a seguir. Ressalte-se que nem todos os pacientes necessitam de todas as intervenções citadas, podendo haver mudanças de severidade das manifestações clínicas com o curso da doença. Dessa forma, a realização das terapias não medicamentosas e a sua frequência devem atender às necessidades conforme acometimento da doença.

### **7.2.1 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>64-66</sup>. Mesmo com o diagnóstico precoce, a progressão da doença é inevitável. A deterioração do sistema respiratório é a causa de maior morbidade da doença e está presente desde os primeiros meses de vida, com remodelamento brônquico e obstrução bronquiolar, os quais evoluem para bronquiectasias, destruição do parênquima pulmonar e, conseqüentemente, diminuição da função pulmonar e da capacidade funcional<sup>13,67</sup>.

A realização diária das intervenções fisioterapêuticas de desobstrução brônquica é preconizada para todos os pacientes com FC, mesmo para os assintomáticos, mostrando 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 multiprofissional, podem ser utilizados dispositivos para aquisição de independência e maior adesão do paciente, como máscaras de pressão expiratória positiva<sup>13</sup>. A atenção fisioterapêutica cientificamente embasada, segura e resolutiva, se faz fundamental para melhora da qualidade da assistência destinada aos indivíduos com FC.

Embora não tenha mostrado superioridade em relação às técnicas tradicionais de fisioterapia sem o uso de equipamentos auxiliares, a fisioterapia com equipamento fisioterápico PEP/EPAP tem o potencial de reduzir o número de sessões de fisioterapia necessárias, além de promover a autonomia do paciente. Assim, o uso de PEP/EPAP pode ser considerado no cuidado do indivíduo com FC a partir dos 3 anos de idade, com o objetivo de mobilizar secreções pulmonares e melhorar a função pulmonar<sup>68</sup>.

Os dispositivos geradores de pressão positiva expiratória podem ser utilizados de forma oscilatória (*flutter/shaker*), com a possibilidade de variação manual da pressão expiratória (PEP/EPAP) durante a execução, ou de forma contínua. Os dispositivos de PEP/EPAP devem ser utilizados para a realização de exercícios respiratórios diários. Estes exercícios consistem na respiração

através de um dispositivo de PEP dependente de fluxo acoplado a uma máscara facial, com sistema fechado, criando uma pressão expiratória positiva entre 10 a 20 cm H<sub>2</sub>O, durante 12 a 15 respirações. A máscara PEP pode ser removida do rosto do indivíduo e ele, então, realiza duas a três manobras de *huffing*, também conhecidas como expiração forçada. Após o descanso, este procedimento pode ser repetido e a pressão expiratória positiva pode ser aumentada em uma nova série de exercícios. Por exemplo, se o paciente iniciou o exercício com PEP de 5 cm H<sub>2</sub>O, na segunda série ele pode aumentar para 10 cm H<sub>2</sub>O, conforme indicação do fisioterapeuta e adaptação do paciente.

Os dispositivos PEP/EPAP são de fácil uso e manutenção. Entretanto, pacientes e cuidadores devem ser orientados quanto à sua assepsia e manuseio, suas contraindicações, bem como quando deve ocorrer a troca da máscara. Essas instruções possuem caráter crítico na assistência, uma vez que pacientes com FC são susceptíveis a infecções do trato respiratório superior <sup>68</sup>.

A fisioterapia com estes dispositivos foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) <sup>68</sup> para o tratamento de pacientes em respiração espontânea, utilizando o circuito de máscara facial com coxim de silicone, conector T, válvula unidirecional, válvula de PEEP e fixador de silicone.

Para pacientes com doença respiratória avançada e insuficiência hipercápnica, a VNI pode ser utilizada como coadjuvante da terapia de desobstrução brônquica. Além disso, a VNI noturna também deve ser considerada para pacientes com hipercapnia crônica, após avaliação criteriosa do sono, se disponível <sup>55,56</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>69</sup>. Contudo, a atividade física regular é importante para a manutenção da capacidade funcional e da função pulmonar. 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>13</sup>, respeitando-se os limites físico e a tolerância de cada um. Indivíduos com FC fisicamente mais ativos possuem um consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) dentro do previsto durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e apresentam melhor condicionamento físico, função pulmonar normal e melhor qualidade de vida <sup>70</sup>. Pacientes com FC e VO<sub>2</sub> menor que 82% do previsto têm risco cinco vezes maior de mortalidade, enquanto melhores valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e índice de massa corporal (IMC) adequado estão associados à maior sobrevida nessa população <sup>71</sup>.

A recomendação de atividade física deve contemplar tanto o treinamento de força muscular quanto o treinamento aeróbico para esses pacientes <sup>69</sup>. Estudos mostram melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida e pequena redução no declínio da função pulmonar <sup>72-74</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 transplantadores <sup>73</sup>. A indicação de reabilitação pulmonar com o auxílio de profissionais de educação física deve, portanto, ser considerada em pacientes com doença pulmonar avançada <sup>55</sup>.

### 7.2.2 Nutrição

Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas, considerando que há necessidades nutricionais peculiares na doença as quais incluem dieta hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com reposição das vitaminas lipossolúveis e de sais minerais, que devem ser adequadas às necessidades específicas de cada paciente <sup>75</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, tendo como premissa ideal atingir a ingestão de nutrientes totais, incluindo consumo de energia (calorias), necessidades estimadas e reposição enzimática

pancreática, quando necessário. O acometimento pancreático da FC pode levar à má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras e vitaminas A, D, K e E, bem como deficiências de outros minerais<sup>76,77</sup>. Por este motivo, os pacientes precisam ser monitorados quanto ao seu estado nutricional e fazer a suplementação de vitaminas, caso haja deficiência. Recomenda-se dosagem sérica pelo menos uma vez ao ano. Além disso, estado nutricional debilitado e pouco crescimento somático causam prejuízos à função pulmonar e à resposta ao tratamento. Por sua vez, as infecções bacterianas, recorrentes nesta população, afetam o apetite, prejudicando o crescimento linear e aumentando o gasto energético<sup>78</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>79</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% na forma de proteínas e 40%-45% na forma de carboidratos, assim como aumente a ingestão de ácidos graxos essenciais (ex. ácido linoleico), para melhor crescimento e sobrevida<sup>76,80</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 na recomendação diária de proteína para a idade é sugerido nestes pacientes<sup>76,81</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>82</sup>.

A desnutrição aumenta a severidade da doença, podendo contribuir para a piora do quadro pulmonar, aumento da suscetibilidade a infecções, internações prolongadas, aumento da morbidade e mortalidade. Dessa forma, mesmo indivíduos com estado nutricional adequado devem receber aconselhamento nutricional preventivo. O estado nutricional adequado é classificado da seguinte forma:

- crianças até 24 meses de idade: peso e altura maior ou igual ao percentil 50 (P50);
- crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade: IMC maior ou igual ao P50;
- adultos: IMC entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> a 22 kg/m<sup>2</sup>, para indivíduos do sexo feminino, e 18,5 kg/m<sup>2</sup> a 23 kg/m<sup>2</sup> para indivíduos do sexo masculino, ou ausência de perda de peso.

A nutrição por sonda nasointestinal é preconizada para pessoas com subnutrição, com a seguinte classificação do estado nutricional:

- crianças até 24 meses de idade: peso e altura abaixo do percentil 10 (P10);
- crianças e adolescentes de 2 a 18 anos: IMC se mantendo abaixo do P10 ou perda de peso de 2 pontos percentis desde a última consulta clínica 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, é primordial que se mantenha uma oferta hipercalórica, visto que vários estudos têm demonstrado que a boa evolução nutricional nos primeiros dois anos de vida promove melhor saúde pulmonar no longo prazo. O aleitamento materno deve ser incentivado de maneira exclusiva até 6 meses de idade e a oferta hipercalórica deve ser garantida desde o início da introdução alimentar. Devem ser feitas modificações na dieta ou inclusão de suplementos alimentares para os lactentes com peso e estatura entre os percentis 10 e 50 e nos pacientes de 2 a 18 anos de idade 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>.

### 7.2.3 Controle do tabagismo

Sabe-se que a exposição ao tabaco é um fator de risco importante para a doença pulmonar crônica e para o câncer de pulmão. Em pessoas com fibrose cística isso não é diferente e a exposição ao tabaco, ainda que de forma passiva, pode levar à piora da função pulmonar. Este dado é relevante no manejo crônico de pessoas com FC<sup>83,84</sup>. A orientação da família para evitar

o tabagismo deve ser feita a partir do momento do diagnóstico e as recomendações do Programa Nacional de Controle do Tabagismo podem ser de grande auxílio.

Outro ponto importante é a abordagem deste tema com adolescentes e adultos com fibrose cística. Alguns estudos mostram que o consumo de tabaco nestes grupos é uma realidade e a equipe multidisciplinar precisa estar atenta<sup>85,86</sup>.

#### **7.2.4 Transplante pulmonar**

O transplante pulmonar deve ser considerado nos pacientes com FC, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente, do Ministério da Saúde<sup>87</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* (NYHA)<sup>67,88,89</sup>. 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 de transplante 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); 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 para adultos, a indicação deve ser individualizada, levando-se em conta a disponibilidade e experiência da equipe de transplante responsável<sup>13</sup>.

#### **7.2.5 Conduas a partir das manifestações clínicas**

##### Diabete melito

Com o desenvolvimento de diabete relacionado à FC, há piora da nutrição e da função pulmonar, aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mesmo em sua fase assintomática<sup>90</sup>. Preconiza-se que todo paciente com FC acima de 10 anos de idade submeta-se anualmente ao teste de tolerância oral à glicose, 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>91</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 as recomendações preconizadas nos PCDT de DM 1 e DM 2 do Ministério da Saúde<sup>92,93</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 de idade e repetida a cada 1 a 5 anos, dependendo da apresentação clínica. Os resultados devem ser ajustados para sexo, idade e etnia<sup>13</sup>. O tratamento deve seguir as recomendações do PCDT da Osteoporose, do Ministério da Saúde<sup>94</sup>.

##### Doença dos seios nasais

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>13</sup>.

##### 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>. Trata-se a presente, portanto, de conduta compatível com a recomendação da Conitec pela não incorporação desse medicamento para o tratamento da DHFC no SUS<sup>102</sup>.

### 7.3 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso da FC envolve manifestações dos sistemas digestório e respiratório, mas pode envolver ainda manifestações sistêmicas secundárias a disfunção da proteína CFTR.

#### Insuficiência pancreática

Para indivíduos com insuficiência pancreática são indicadas enzimas pancreáticas 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>103-112</sup>. As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno e, para não sofrerem inativação pelo ácido do estômago após seu 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>113,114</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 e, portanto, recomendado por este Protocolo<sup>110-112,115-117</sup>. Para pacientes que persistem com esteatorreia, apesar do uso de doses elevadas de enzima pancreática, está indicada a investigação de outras causas para o problema, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar.

#### 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.

#### Doença pulmonar - Fluidificação e eliminação de secreções respiratórias

O tratamento diário da doença pulmonar da FC deve incluir sempre nebulizações, quer seja de solução salina hipertônica ou de medicamentos, com nebulizadores adequados para cada tipo de medicamento. 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>13</sup>. As nebulizações devem ser realizadas de duas a quatro vezes por dia, conforme orientação médica.

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 3% a 7%, conforme tolerância do indivíduo. Espera-se que com seu uso ocorra a redução das exacerbações respiratórias, melhorando a função pulmonar e a qualidade de vida<sup>118,119</sup>. A utilização é geralmente segura e bem tolerada, mas deve ser iniciada sob supervisão médica. Caso ocorra broncoespasmo, deve ser precedida pela inalação de broncodilatadores<sup>13</sup>. É complementar ao tratamento com alfadornase, exceto para crianças que ainda não iniciaram seu uso<sup>120</sup>. A dose preconizada é de 4 mL por inalação 2 vezes ao dia. Aconselha-se fisioterapia respiratória após a nebulização, para otimização da remoção das secreções pulmonares<sup>118,119</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>121-133</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>127,129,132-134</sup>. Deve ser considerada nos pacientes mais jovens com sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)<sup>135</sup>.



### Tratamento das infecções respiratórias

O tratamento de erradicação da infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* visa a 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>136</sup>. O uso regular retarda a deterioração da função pulmonar em pacientes cronicamente infectados pela *P.aeruginosa* <sup>137-141</sup>. Os neutrófilos têm papel relevante na doença pulmonar e representam o subsídio teórico à resposta clínica observada ao tratamento com alfadornase e azitromicina <sup>142-144</sup>. Em casos de cronicidade das infecções por *P. aeruginosa* preconiza-se conduta agressiva no isolamento inicial dessa bactéria e sua erradicação, pelos riscos relevantes que constitui <sup>145</sup>.

Infecções do trato respiratório por outros microrganismos peculiares, como *Staphylococcus aureus* e sua versão resistente à meticilina (MRSA, sigla em inglês), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Achromobacter xylosoxidans*, são frequentes e têm seu tratamento individualizado, dependente da condição clínica dos pacientes <sup>91</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 suscetibilidade 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 suscetibilidade a infecções em outros locais quando comparados aos indivíduos da mesma idade sem FC.

Os indivíduos 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, existindo 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>146-149</sup>. A terapia com antimicrobianos específicos é necessária, a fim de melhorar a função pulmonar dos pacientes com FC <sup>150</sup>.

A tobramicina é o antibiótico mais estudado <sup>141,151,152</sup>, com uso inalatório preconizado para pacientes acima dos 6 anos com infecção crônica por *P. aeruginosa*, independentemente da gravidade da doença.

O colistimetato de sódio, também conhecido como polimixina E, é um agente de superfície que penetra e rompe a membrana da célula bacteriana, sendo opção de tratamento viável para infecções de diversas origens e podendo ser administrado pelas formas inalatória ou intravenosa <sup>153-156</sup>. A via inalatória tem como principal indicação o tratamento da colonização e infecções do pulmão causadas por *P. aeruginosa* suscetíveis ao medicamento em pacientes com FC e, nessa via, os resultados são semelhantes aos da tobramicina inalatória <sup>153-156</sup>. A sua administração endovenosa é indicada para o tratamento de infecções agudas ou crônicas devido às linhagens suscetíveis de certos bacilos Gram-negativos. Assim, antibioticoterapia intravenosa por duas semanas pode ser a opção em casos selecionados, sempre seguida da antibioticoterapia inalatória.

Preconiza-se a terapia de supressão em meses alternados para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, mas, em casos mais graves, pode-se preconizar seu uso contínuo ou alternância de antimicrobianos. Esta é uma alternativa consistente, podendo ou não ser associada ao ciprofloxacino por via oral. A escolha entre os dois antimicrobianos depende de tolerância e perfil de sensibilidade dos isolados de *P. aeruginosa* do indivíduo.

As terapias de erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* na FC envolvem o uso de tobramicina inalatória, por 28, 56 ou 84 dias, ou colistimetato de sódio inalatório, por 30 dias a 3 meses, este último sempre associado a ciprofloxacino via oral. Em situações específicas, antibióticos intravenosos anti-*Pseudomonas* podem ser necessários. Quando a infecção é considerada crônica, recomenda-se a terapia inalatória de supressão com tobramicina em meses alternados (28 dias com, 28 dias sem), ou com colistimetato de sódio de forma contínua, ou seja, todos os dias. Nos casos mais graves, pode-se alternar 28 dias de inalação

com tobramicina com 28 dias de colistimetato. Para melhor efetividade recomenda-se que as nebulizações sejam realizadas após as sessões de fisioterapia respiratória.<sup>157-161</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>162-165</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 medicamento. Seu uso foi avaliado e recomendado pela Conitec (Relatório de Recomendação nº 581, de dezembro de 2020)<sup>166</sup> e ele foi incorporado ao SUS 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>167</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>168</sup>.

A associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor é um produto modulador da proteína CFTR, na qual o elexacaftor e o tezacaftor atuam como corretores e o ivacaftor como potencializador da proteína CFTR. Seu uso foi avaliado e recomendado pela Conitec para tratamento de pacientes acima de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del no gene *CFTR*<sup>169</sup>.

Na ocorrência de sobreposição de mutações (presença de variante F508del com uma variante Classe III), é aconselhável que pacientes que não estejam em tratamento o iniciem com a associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor<sup>161,170</sup>. Caso o paciente já esteja em uso do ivacaftor e apresente falha da terapêutica (conforme tempo de tratamento e critérios de interrupção), a transição para associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor deve ser realizada.

### 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>171</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>172</sup>. Além disso, pacientes com FC devem ser imunizados contra hepatite A e 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 Tratamento em populações específicas**

### **7.4.1 Crianças com menos de 6 anos de idade**

#### 7.4.1.1 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>135</sup>.

#### 7.4.1.2 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, em 30% a 40% das crianças com idades de 2 a 10 anos e em 60% a 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>173</sup>. Apesar de ensaios clínicos controlados por placebo<sup>174</sup> mostrarem eficácia clínica com a administração de terapia anti-pseudomonas na infecção crônica, é possível que essa terapia administrada durante a infecção precoce, de modo intermitente, 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, com o aumento da densidade bacteriana nas vias aéreas.

As crianças, com erradicação sustentada após terapia para *P. aeruginosa* recém-adquirida, têm resultados microbiológicos de longo prazo significativamente melhores do que aquelas que não conseguiram permanecer livres da bactéria, incluindo tempos mais longos de erradicação em pacientes com a infecção crônica e com *P. aeruginosa* mucoide. É bem estabelecido que a infecção crônica 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 sua erradicação. O tratamento com tobramicina solução inalatória (TIS) por 28 dias ou 56 dias em pacientes com FC é eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção precoce<sup>173,175-177</sup>. Atualmente, é recomendado 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 costuma incluir antibióticos inalatórios, associados ou não à antibioticoterapia por via oral ou por via intravenosa<sup>67</sup>.

## 7.5 Medicamentos

- Alfadornase: solução para inalação de 1 mg/mL.
- Colistimetato de sódio: pó para solução injetável ou inalatória contendo 80 mg (1 milhão de UI) e 160 mg (2 milhões de UI).
- Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: comprimidos revestidos de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor e comprimidos revestidos de 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor.
- Ivacaftor: comprimidos de 150 mg.
- Pancreatina: cápsulas com 10.000 UI e 25.000 UI de lipase.
- Tobramicina: solução inalatória de 300 mg.

## 7.6 Esquemas de administração

– Alfadornase: 2,5 mg uma vez ao dia, com nebulizador apropriado em sistema a jato ou malha vibratória<sup>123,178,179</sup>. Pacientes com doença pulmonar mais grave ou com exacerbações frequentes podem se beneficiar com inalação duas vezes ao dia<sup>122</sup>. A inalação deve ocorrer 30 minutos antes ou 30 minutos após a fisioterapia, conforme preferência do paciente, para melhores resultados. 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>178-183</sup>

– Colistimetato de sódio: para uso inalatório, preconiza-se o uso de 1 milhão a 2 milhões de UI, inalada duas ou três vezes ao dia, de acordo com a severidade, o tipo de infecção e com a função renal do paciente. Deve ser administrado após a fisioterapia respiratória e outros tratamentos inalatórios para maior eficácia, quando utilizados, podendo seu uso ser estendido por 2 a 3 meses. O paciente deve utilizar broncodilatador antes da nebulização com colistimetato para prevenção de broncoespasmo. Para o uso por via intravenosa, preconiza-se doses de 50.000 UI/kg/dia (4 mg/kg/dia) até 75.000 UI/kg/dia (6 mg/kg/dia) para pacientes até 60 kg, divididas em 3 administrações e, para pacientes com peso superior a 60 kg, deve ser administrada dose de 1.000.000 - 2.000.000 UI a cada 8 horas (dose máxima de 6.000.000 UI, 480 mg).

– Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a dose é de acordo com o peso e a idade do paciente, dividido em 2 administrações diárias por via oral, conforme **Quadro 3**. Os comprimidos devem ser ingeridos com alimentos contendo gordura, com aproximadamente 12 horas de intervalo entre as administrações.

**Quadro 3** – Esquemas de administração do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Idade/peso	Dose da manhã (2 comprimidos)	Dose da noite (1 comprimido)
Pacientes de 6 anos a 11 anos de idade pesando menos de 30 kg	50 mg elexacaftor/25 mg tezacaftor/37,5 mg ivacaftor	ivacaftor 75 mg
Pacientes de 6 anos a 11 anos de idade pesando 30 kg ou mais	100 mg elexacaftor/50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor	ivacaftor 150 mg
Pacientes com 12 anos de idade ou mais	100 mg elexacaftor/50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor	ivacaftor 150 mg

– 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 UI a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, ajustando para mais se a resposta terapêutica não for satisfatória, dada persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal. A dose inicial é 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>184-186</sup>.

Algumas recomendações para o uso de pancreatina estão dispostas no Quadro 4.

**Quadro 4** – Recomendações para o uso de enzima pancreática<sup>79,187</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. Inspecionar a boca após as refeições e retirar as microesferas, se necessário. Não devem ser dissolvidas ou trituradas, para não diminuir sua eficácia<sup>188</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>189,190</sup>, monitorando-se a resposta clínica<sup>191</sup>.

---

- Tobramicina: 300 mg (uma ampola), inalados duas vezes ao dia, após a fisioterapia respiratória para maior eficácia no pulmão com menor quantidade de secreção. Recomenda-se nebulizar com broncodilatador antes da tobramicina, caso ocorra broncoespasmo. Caso necessário, os esquema de erradicação podem ser estendido até atingir 56 ou 84 dias<sup>161</sup>. O tratamento de infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa* é feito em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina.

### 7.7 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>179,181-183,192</sup>, além de redução dos sintomas respiratórios e do número de exacerbações pulmonares<sup>193-195</sup>. Indivíduos tratados com moduladores da CFTR podem evoluir com expressiva diminuição das secreções respiratórias e da tosse e poderão, a critério dos profissionais de centros especializados, ter o medicamento descontinuado.- Colistimetato de sódio: o tratamento, por via inalatória, de erradicação da *P. aeruginosa* deve ser realizado por um período de 21 dias, com ou sem associação com ciprofloxacino por via oral. Após 21 dias do término do tratamento, se a *P. aeruginosa* for novamente isolada em culturas de secreção respiratória, repetir o tratamento, no qual a dose poderá ser aumentada para 2.000.000 UI três vezes ao dia por até 3 meses, em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral. O tratamento da colonização pulmonar crônica (três ou mais culturas positivas em um período de 6 meses) por *P. aeruginosa* deve ser realizado de 12/12h, continuamente, e pode ser necessária a administração de antibióticos orais ou parenterais para tratar as exacerbações agudas das infecções pulmonares. O tratamento por via intravenosa deve ter o período mínimo de 5 dias. Deve-se suspender o tratamento apenas se o paciente permanecer sem *P. aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano<sup>13</sup>.

- Ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: é preconizado o uso contínuo. O tratamento deve ser temporariamente interrompido no caso de elevação de aminotransferases/ transaminases (ALT/TGP; AST/TGO) para mais de 5 vezes o limite superior do normal (LSN), ou AST acima de 3 vezes o LSN com bilirrubina acima de 2 vezes o LSN, com os testes laboratoriais monitorados até normalização, permitindo a reintrodução de forma gradual e controlada; **ou** na presença de reação alérgica com necessidade de dessensibilização. A interrupção definitiva do tratamento deve ser considerada caso ocorram efeitos colaterais graves, como elevação das transaminases (ALT/TGP; AST/TGO) para mais de 8 vezes o LSN, ou ALT ou AST acima de 3 vezes o LSN, com bilirrubina acima de 2 vezes o LSN; **ou** reação alérgica com falha nas tentativas de dessensibilização. Considera-se falha de resposta terapêutica se os objetivos de eficácia preconizados não forem atingidos após 12 meses, quais sejam:

- Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor prévio;
- Redução do número de exacerbações pulmonares e hospitalizações em relação ao ano anterior;
- Ausência de melhora ou estabilização dos sintomas respiratórios;
- Ausência de melhora do estado nutricional, medido pelo IMC adequado à idade, exceto se houver outra explicação; e
- Redução da concentração do cloreto no suor igual ou superior a 20% ou 20 mmol/L em relação a teste pré modulador.

O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado a grave deve ser considerado quando houver uma necessidade médica evidente. Considera-se com comprometimento hepático moderado pacientes com Classe B de Child-Pugh e com comprometimento hepático grave os com Classe C de Child-Pugh<sup>170,196,197</sup>.

- Pancreatina: O tratamento deve ser mantido indefinidamente, desde que a insuficiência pancreática persista. Indivíduos jovens tratados com moduladores de CFTR podem ter as necessidades de terapia de reposição de enzimas pancreáticas reduzidas.

Há descrição de casos de recuperação da função pancreática, evidenciada pelo aumento dos níveis de elastase pancreática fecal, que podem indicar a descontinuidade da terapia.

- 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 até duas vezes, totalizando 56 ou 84 dias de tratamento<sup>157-159</sup>. Então, a antibioticoterapia continua a ser feita em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina. Recomenda-se nebulizar com broncodilatador antes da tobramicina, caso ocorra broncoespasmo. O antibiótico inalatório deve ser administrado após a fisioterapia respiratória para maior eficácia no pulmão com menor quantidade de secreção. 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>136</sup>.

## 7.8 Resistência bacteriana

De acordo com o Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR), o monitoramento da suscetibilidade de microrganismos aos antimicrobianos no âmbito da saúde humana é imprescindível para orientar protocolos clínicos e avaliar tendências epidemiológicas.

Assim, tendo em vista que a FC é uma condição clínica cujo tratamento envolve medicamentos com atividade antibacteriana, são preconizadas análises microbiológicas a cada consulta e nas exacerbações, o que permitiria um controle da resistência bacteriana e adequação terapêutica de acordo com os resultados<sup>198,199</sup>

## 7.9 Benefícios esperados

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

## 8. MONITORAMENTO

As terapias preconizadas para o tratamento da FC, apesar da eficácia comprovada na sobrevida, interferem na rotina diária dos pacientes e em sua qualidade de vida. Além disso, a complexidade dos esquemas terapêuticos pode resultar em baixa adesão. Dessa forma, estratégias e intervenções psicossociais devem ser implementadas para melhorar a adesão terapêutica e solucionar os problemas inerentes a cada núcleo familiar, visando benefícios clínicos expressivos<sup>13</sup>.

Preconiza-se monitorizar a resposta terapêutica com controle clínico periódico a cada dois ou três meses, com avaliação a cada consulta das doses dos medicamentos em uso, nebulizador utilizado, horário de administração dos medicamentos, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado dos medicamentos e realização de terapias não medicamentosas. Deve-se ressaltar o cuidado especial com o uso dos nebulizadores, que devem ser limpos e desinfetados, 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>13,121</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>13</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. Além disso, a identificação das espécies bacterianas, por métodos fenotípicos ou automatizados, pode ser realizada <sup>13</sup>.

Para a monitorização da saúde respiratória, as tentativas e treinamento para a realização da espirometria devem ser feitas a partir dos cinco anos de idade em toda consulta ou, no mínimo, duas vezes ao ano. Testes pré- e pós-broncodilatadores são recomendados, embora o teste pós-broncodilatador não necessite ser realizado a cada exame. 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>13</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>200,201</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>202-204</sup>. O benefício da realização de TC em lactentes é questionável, com obstáculos técnicos inerentes a esta faixa etária <sup>205</sup>. A ressonância magnética (RM) de tórax pode ser uma opção nestes casos, por ser isenta de radiação <sup>206</sup>. Por sua vez, deve-se indicar TC de tórax de alta resolução na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. Ainda, pode ser indicado seguimento periódico e individualizado, com TC de tórax a cada dois a quatro anos. Nos quadros de exacerbação, radiografia e TC de tórax podem ser utilizadas, tendo em mente a menor dose de radiação possível <sup>207,208</sup>.

Pacientes com FC têm maior risco de câncer de colorretal <sup>209</sup>, sendo este estimado em 6 vezes maior do que a população em geral. Os dados sobre câncer colorretal e outros tumores malignos do trato gastrointestinal em pessoas com FC ainda são escassos; no entanto, estes tumores costumam ocorrer em idades mais precoces (antes de 50 anos) em pessoas com FC do que na população em geral. As recomendações atuais são para iniciar colonoscopia em pessoas com FC a partir de 40 anos e realizar o exame a cada 5 anos (intervalos menores poderão ser aplicados dependendo de achados do exame). Para pacientes imunocomprometidos ou submetidos a transplante, a recomendação é iniciar o rastreamento aos 30 anos e realizá-lo a cada 3 anos. Em ambas as situações, iniciar o rastreamento é uma decisão compartilhada entre a equipe e o paciente e deve-se levar em consideração o estado clínico da pessoa com FC <sup>209,210</sup>.

As reações adversas da alfadornase são raras e incluem rouquidão, erupção cutânea, faringite, laringite, dor torácica e conjuntivite <sup>211-213</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>132,214</sup>.

Para o uso dos moduladores de CFTR ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, preconiza-se realização de hemograma, exames de função hepática (transaminases, bilirrubina e gama-glutamilttransferase), creatina-fosfoquinase, determinação de tempo e atividade da protrombina, espirometria, cultura de material respiratório e medida do peso, estatura e pressão arterial antes do início do tratamento. Após 30 dias, deve-se repetir os exames séricos de avaliação da segurança (especialmente, na presença de alterações das provas de função hepática). Avaliação clínica completa incluindo medida do peso, da estatura e da pressão arterial, coleta de culturas e avaliação de efeitos colaterais devem seguir as consultas de rotina de 3 a 4 vezes ao ano. Entre três e 12 meses de tratamento é preconizado coleta do teste do suor (mesmo método utilizado na dosagem basal)<sup>170</sup>. Para pacientes com histórico de doença hepática ou elevações de transaminase, deve-se considerar monitoramento mais frequente e ajustes de dose, se necessário <sup>67,215</sup>. 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>167</sup>.

As reações adversas mais comuns dos moduladores são cefaleia, infecções respiratórias, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea e aumento das transaminases hepáticas <sup>215</sup>.

Os moduladores da proteína CFTR ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor possuem interações medicamentosas importantes com medicamentos indutores do CYP3A (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e erva de São João), inibidores do CYP3A (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina), entre outros medicamentos. Ajustes de doses dos medicamentos podem ser necessários <sup>215</sup>. Portanto, todos os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados para possíveis interações medicamentosas antes de iniciar a terapia. Além disso, os pacientes devem ser alertados para evitar ao longo do tratamento o uso de automedicação.

Outro aspecto a ser monitorado é contracepção em mulheres que iniciam o uso do destes medicamentos. Portanto, avaliação ginecológica quanto à contracepção em mulheres adultas é mandatória antes e durante o uso do medicamento.

O uso de lipase em crianças de doses acima de 10.000 U/kg/dia e, no adulto, acima de 300.000 U/dia foram associadas ao quadro de uma colonopatia fibrosante<sup>184-186</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>136</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 paciente. A tobramicina inalatória é contraindicada em pacientes com asma.

As reações adversas do colistimetato, mediante o uso inalatório, podem incluir tosse, aperto no peito, broncoconstrição, broncoespasmo, dor de garganta, feridas na boca e rash cutâneo. Caso ocorram reações de hipersensibilidade, tais como erupções cutâneas, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser interrompido. Casos de dor de garganta ou feridas na boca podem ser ocasionados por hipersensibilidade ou superinfecção com *Candida sp.* <sup>13</sup> Considerando o uso intravenoso, a reação adversa mais comumente relatada é o comprometimento da função renal e, mais raramente, insuficiência renal, geralmente após o uso de doses superiores às recomendadas em pacientes com função renal normal ou à incapacidade de reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou, ainda, quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a interrupção da terapia, mas, raramente, terapia de substituição renal pode ser necessária. Tem sido relatado que concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio podem ser associadas a uma superdosagem ou falha na redução da dose em pacientes com insuficiência renal e, também, podem causar efeitos neurotóxicos, tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia. O uso concomitante de relaxantes musculares não despolarizantes e de antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também pode causar neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas.

## **9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão descritos neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamentos prescritas e dispensadas e a adequação de uso e do acompanhamento durante o tratamento. Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao 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.

Pessoas com fibrose cística devem ser atendidas em serviços especializados ou em centros de referência em fibrose cística para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. Preconiza-se o acompanhamento em centros de referência por equipe multidisciplinar e multiprofissional (pneumologista, gastroenterologista, fisioterapeuta, nutricionista ou nutrólogo, enfermeiro, psicólogo, assistente social, farmacêutico) logo após o diagnóstico e durante o processo de investigação após a triagem neonatal, já que, frequentemente, os testes do suor são realizados em laboratórios com diagnósticos vinculados a esses centros de acompanhamento.



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 Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente 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**

Recomenda-se informar o 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 Primers* [Internet]. 2015/05/14. 2015;1:15010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189798>
2. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). [Internet]. U.S. CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children. [citado 19 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://cfr2.org/>
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2016/04/29. 2016;388(10059):2519–31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140670>
4. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. Vol. 15, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2017.
5. Farinha CM, Matos P. Repairing the basic defect in cystic fibrosis - One approach is not enough. Vol. 283, *FEBS Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 246–64.
6. Fibrosis Foundation C. 2022 Patient Registry Annual Data Report.
7. REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA-REBRAFC [Internet]. Disponível em: [www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)
8. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1º de maio de 2022;21(3):456–62.
9. 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* [Internet]. 2008;7(1):15–22. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544945>
10. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(5):360–7.
11. 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*. março de 2018;17(2):218–27.
12. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):153–78.
13. Athanazio RA et al, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017;43(3):219–45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28746534>
14. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013;22(127):58–65. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23457166>
15. 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* [Internet]. 1992;68(4):809–18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371239>
16. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* [Internet]. 2006;440(7083):477–83. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16554808>
17. Quinton PM. The neglected ion: HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. *Nat Med* [Internet]. 2001;7(3):292–3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231624>
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS [Internet]. Disponível em: [www.gov.br/conitec/pt-br/](http://www.gov.br/conitec/pt-br/)
19. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am*. 1º de agosto de 2016;63(4):599–615.

20. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. Em: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, organizadores. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Disponível em: [ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181474737](http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181474737)
21. 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* [Internet]. 2019/11/03. 2019;40(6):701–14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679154>
22. 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* [Internet]. 2019/11/03. 2019;40(6):810–24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679155>
23. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017;16 Suppl 2:S32–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986020>
24. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019/10/28. 2019;40(6):775–91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31659726>
25. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019/10/28. 2019;40(6):825–41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31659728>
26. Ministério da saúde. Teste de Elastase Pancreática Fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística [Internet]. Brasil; 2022 p. 101p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220317\\_relatorio\\_711\\_teste\\_elastase\\_pancreatica\\_fecal\\_fibrosecistica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220317_relatorio_711_teste_elastase_pancreatica_fecal_fibrosecistica.pdf)
27. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017/03/17. 2017;62(5):1119–30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315028>
28. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018/01/31. 2018;16(8):1220-1228.e4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374614>
29. Rowland M, Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2011;17(6):461–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881510>
30. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2019/02/21. 2019;23(2):263–77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30947876>
31. Dana J, Girard M, Debray D. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2020;36(3):192–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32097175>
32. 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.
33. Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Al Naamani K, Sultan R. Cystic Fibrosis Liver Disease: Know More. *Oman Med J* [Internet]. 2019;34(6):482–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31745411>
34. 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* [Internet]. 2017;23(6):562–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28837442>
35. 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* [Internet]. 2017;65(4):443–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753176>

36. 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* [Internet]. 2018;66(1):122–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28906321>
37. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(16):1574–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875271>
38. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 de maio de 2013;368(21):1963–70. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301725>
39. 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* [Internet]. 2012/11/13. 2012;10(12):841–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147702>
40. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018/08/29. 2018;31(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30158299>
41. Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2013;27(1):e1-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406585>
42. George Mansour. Cystic Fibrosis. *Pulmonology Advisor*. February 25, 2019. Disponível em: *Cystic fibrosis physician - Pulmonology Advisor*. Acesso em 18/12/2023.
43. 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* [Internet]. 2017;181S:S4-S15.e1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129811>
44. de Normas Técnicas Rotinas M. TRIAGEM NEONATAL [Internet]. 2016. Disponível em: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas)
45. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - 2018 [Internet]. 2020 [citado 28 de dezembro de 2020]. Disponível em: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf)
46. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* [Internet]. 2007;151(1):85–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17586196>
47. Siddaiah R, Thau E, Graff G. Effect of topiramate on sweat chloride level while screening for cystic fibrosis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2018/09/05. 2018;2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185452>
48. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde F V. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014/01/31. 2014;13(5):528–33. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485874>
49. Faucz FR, Souza DAS, Olandoski M, Raskin S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: Historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. Vol. 55, *Journal of Human Genetics*. 2010. p. 71–6.
50. da Silva Filho LVRF Athanazio RA, Reis FJC, Damaceno N, Paes AT, Hira AY, Schlesinger D, Kok F, Amaral MD MPJC. Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry Contributors Team. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. Vols. S1569-1993. *J Cyst Fibros*.; 2020. p. 30822–5.
51. Deignan JL, Astbury C, Cutting GR, del Gaudio D, Gregg AR, Grody WW, et al. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 1º de agosto de 2020;22(8):1288–95.

52. Sinha A, Southern KW. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (Crms/cfspid). Vol. 17, *Breathe*. European Respiratory Society; 2021.
53. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Vol. 17, *Journal of Cystic Fibrosis*. Elsevier B.V.; 2018. p. 153–78.
54. 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* [Internet]. 2013;187(7):680–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540878>
55. 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* [Internet]. 2020/02/27. 2020;19(3):344–54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32115388>
56. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 713 - Ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística [Internet]. Brasília; 2022 [citado 3 de janeiro de 2024]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220401\\_relatorio\\_713\\_vni\\_fibrosecistica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220401_relatorio_713_vni_fibrosecistica.pdf)
57. 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* [Internet]. 2017;181S:S45-S51.e1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129812>
58. 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* [Internet]. 2019/04/24. 2019;18(6):778–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31027826>
59. 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* [Internet]. 2014;13 Suppl 1:S3-22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856776>
60. Okumura MJ, Kleinhenz ME. Cystic Fibrosis Transitions of Care: Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2015/12/23. 2016;37(1):119–26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857773>
61. 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* [Internet]. 2015/10/09. 2016;47(2):420–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453627>
62. Ministério da Saúde. 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 incentivos financeiros de custeio. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014; 2014.
63. 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 / Ministério da Saúde. [Internet]. 2014 [citado 3 de janeiro de 2024]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes\\_atencao-doencasraras.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes_atencao-doencasraras.pdf)
64. Donadio MVF, Campos NE, Vendrusculo FM, Stofella AM, Almeida AC da S, Ziegler B, et al. Respiratory physical therapy techniques recommended for patients with cystic fibrosis treated in specialized centers. *Braz J Phys Ther*. 1º de novembro de 2020;24(6):532–8.
65. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane systematic reviews. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
66. Schivinski CIS. . AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA. Vol. 10, Maio. 2019.

67. Hospital RB. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis [Internet]. Disponível em: [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
68. BRASIL - Ministério da saúde. Relatório de Recomendação nº 714 - Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística [Internet]. 2022 [citado 3 de janeiro de 2024]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220401\\_relatorio\\_714\\_pep\\_epap\\_fibrosecistica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220401_relatorio_714_pep_epap_fibrosecistica.pdf)
69. 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* [Internet]. 2014/06/26. 2014;108(8):1134–40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002195>
70. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
71. 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* [Internet]. 2018/09/11. 2019;64(1):91–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30206131>
72. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J* [Internet]. 2011/05/26. 2011;38(6):1336–42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622589>
73. 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* [Internet]. 2013;755:19–25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22826045>
74. 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* [Internet]. 2011/09/03. 2012;11(1):18–23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890433>
75. 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* [Internet]. julho de 2018;67(1):131–43. Disponível em: <http://journals.lww.com/00005176-201807000-00023>
76. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* [Internet]. 2016/03/15. 2016;35(3):557–77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068495>
77. Diretrizes P. Terapia Nutricional na Fibrose Cística.
78. Laguna Salomão Ambrosio V, Zanin Palchetti C, de Cassya Lopes Neri L, Pereira Zanatta Nicolosi S, Nóbrega da Silva V, Paula Brigatto Simões A, et al. PROTOCOLO DE ATENDIMENTO NUTRICIONAL EM FIBROSE CÍSTICA. 2012.
79. 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.
80. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Vol. 1, *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002.
81. Colombo C, Nobili RM, Alicandro G. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 3 de junho de 2019;13(6):533–44.
82. Chaves CRMM, Cunha ALP. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. *Revista Paulista de Pediatria*. 2012;30(1):131–8.

83. Verma A, Clough D, McKenna D, Dodd M, Webb AK. Smoking and Cystic Fibrosis. *J R Soc Med*. 30 de novembro de 2001;94(40\_suppl):29–34.
84. Szczesniak R, Rice JL, Brokamp C, Ryan P, Pestian T, Ni Y, et al. Influences of environmental exposures on individuals living with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2 de julho de 2020;14(7):737–48.
85. Ortega-García JA, Perales JE, Cárceles-Álvarez A, Sánchez-Sauco MF, Villalona S, Mondejar-López P, et al. Long term follow-up of a tobacco prevention and cessation program in cystic fibrosis patients. *Adicciones*. 2 de março de 2016;
86. Hamberger ES, Halpern-Felsher B. Concern over tobacco and marijuana perceptions and use among adolescents and young adults with cystic fibrosis. *Addictive Behaviors*. julho de 2023;142:107669.
87. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 - Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. Brasília; out 21, 2009. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
88. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1º de novembro de 2021;40(11):1349–79.
89. de Camargo PCLB, Teixeira RHDOB, Carraro RM, Campos SV, Afonso JE, Costa AN, et al. Transplante pulmonar: Abordagem geral sobre seus principais aspectos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 1º de dezembro de 2015;41(6):547–53.
90. 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*. 15 de janeiro de 2015;191(2):194–200.
91. Athanazio RA et al, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219–45.
92. 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. [Internet]. Brasília; 2019 [citado 28 de dezembro de 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Diabete-Melito-1.pdf>
93. 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. 2020.
94. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SAS/MS Nº 451, de 9 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose [Internet]. Brasília; 2014 [citado 28 de dezembro de 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>
95. Staufer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020/11/14. 2020;21(22). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33202578>
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* [Internet]. 2019/05/07. 2019;8(2):197–207. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31075352>
97. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2019;35(2):88–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30585791>
98. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012/10/17. 2012;10:CD000222. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076885>
99. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014/12/15. 2014;(12):CD000222. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501301>
100. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017/09/11. 2017;10(12):CD000222. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501301>

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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/AcidoUrsodesoxicolico-FibroseCistica-final.pdf>
103. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2002;1(4):265–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463825>
104. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011;45(5):658–66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540403>
105. 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 Pract* [Internet]. 2010;2010:898193. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197074>
106. 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.
107. 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* [Internet]. 2004;20(11–12):1365–71. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15606399>
108. 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* [Internet]. 2009;38(6):693–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531972>
109. 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* [Internet]. 2000;32(5):406–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11030186>
110. 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.
111. 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* [Internet]. 2009;8(6):89–103. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815466>
112. 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* [Internet]. 2010;31(1):57–72. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804466>
113. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2006;41(1):35–49. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288483>
114. 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* [Internet]. 1994;34(2):158–66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8163716>



115. Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020/08/05. 2020;8:CD008227. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761612>
116. 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.
117. 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* [Internet]. 2010 [citado 28 de dezembro de 2020];30(6):351–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20441244/>
118. 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* [Internet]. 2006;354(3):229–40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421364>
119. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018/09/27. 2018;9:CD001506. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30260472>
120. 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* [Internet]. 2019/06/06. 2019;7(9):802–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31178421>
121. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1994;150(2):448–54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8049828>
122. Shah PL et al. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51:119–25.
123. 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* [Internet]. 2009/06/25. 2009;8(5):295–315. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559658>
124. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1994;331(10):637–42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7503821>
125. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: A report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. novembro de 2003;36(5):427–32. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.10348>
126. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in Lung Function Outcomes in Children with Cystic Fibrosis are Associated with Better Nutrition, Fewer Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infections, and Dornase Alfa Use. *Journal of Pediatrics*. 2008;
127. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018/09/06. 6 de setembro de 2018 [citado 28 de dezembro de 2020];9(9):CD001127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30187450>
128. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme®) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* [Internet]. 1º de setembro de 2006 [citado 28 de dezembro de 2020];95(9):1070–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16938752/>

129. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de março de 2004 [citado 28 de dezembro de 2020];169(6):719–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14684561/>
130. Rozov T, De Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis - A one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. setembro de 2010 [citado 28 de dezembro de 2020];45(9):874–82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20583292/>
131. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1º de abril de 2011 [citado 28 de dezembro de 2020];37(4):806–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693248/>
132. 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* [Internet]. 2005;128(4):2327–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236891>
133. 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;
134. 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* [Internet]. 2011/11/16. 2012;11(2):78–83. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093951>
135. 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* [Internet]. 2001;139(6):813–20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743506>
136. 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. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Tobramicina\\_Fibrose-Cistica\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Tobramicina_Fibrose-Cistica_final.pdf)
137. 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* [Internet]. 2013;187(7):680–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540878>
138. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. maio de 2014;13:S23–42. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919931400085X>
139. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;
140. Cystic Fibrosis Trust. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23] Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition. May 2009. [Internet]. 2009 [citado 28 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/>
141. 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. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. junho de 2013;39(4):495–512. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132013000400495&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132013000400495&lng=en&tlng=en)

142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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).
147. 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.
148. 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.
149. Esposito, Susanna; Pennoni, Guido; Mencarini V et al. Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* in Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2019;10:849.
150. Hospital RB. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. Edition 8 th, organizador. 8 th edition. 2020.
151. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 17 de junho de 1993;328(24):1740–6. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199306173282403>
152. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 7 de janeiro de 1999;340(1):23–30. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199901073400104>
153. Oermann CM, Retsch-bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Mccoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;
154. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação nº 712 - Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
155. 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.
156. 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.
157. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 25 de abril de 2017; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004197.pub5>
158. 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. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. janeiro de 2013;12(1):29–34. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919931200121X>

159. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* [Internet]. 1º de abril de 2010;65(4):286–91. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2009.121657>
160. 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* [Internet]. 1º de setembro de 2011;165(9):847. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1107590>
161. Castellani C et al. European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Standard of Care - Best practice guidelines: the 2018 review. Vol. 17. 2018. p. 153–78.
162. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 1º de abril de 2013;1(2):158–63.
163. 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* [Internet]. 2014/09/26. 2014;13(6):674–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266159>
164. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1º de janeiro de 2016;15(1):116–22.
165. 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*. 15 de julho de 2014;190(2):175–84.
166. 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.
167. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 581 - 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 [Internet]. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
168. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 579 - Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del [Internet]. Brasília; 2020 [citado 29 de dezembro de 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)
169. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação nº 844 - Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
170. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1º de janeiro de 2023;22(1):17–30.
171. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis [Internet]. Vol. 10, *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)
172. 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.

173. 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*. Vol. 12, *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013. p. 1–8.
174. Moore JE, Mastoridis P. Clinical implications of *Pseudomonas aeruginosa* location in the lungs of patients with cystic fibrosis. Vol. 42, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 259–67.
175. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1º de maio de 2017;16(3):395–400.
176. 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*. 1º de maio de 2009;30(3):256–68.
177. 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*. 29 de julho de 2007;42(7):610–23.
178. 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;
179. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
180. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O’Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. maio de 2001;31(5):383–8.
181. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax* [Internet]. 1º de dezembro de 1995;50(12):1319–23. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.50.12.1319>
182. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 12 de novembro de 2018 [citado 28 de dezembro de 2020];2018(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480755/>
183. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* [Internet]. dezembro de 2005 [citado 28 de dezembro de 2020];116(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16147970/>
184. Hausler M, Heimann G, Meilicke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements [6]. *Gut* [Internet]. 2000 [citado 28 de dezembro de 2020];47(4):598. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11203308/>
185. 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* [Internet]. 1998;26(1):80–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443125>
186. 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* [Internet]. novembro de 1995;127(5):681–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7472816>
187. 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* [Internet]. 1992;92(7):813–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1624649>

188. 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* [Internet]. 2011;53(1):61–4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694537>
189. 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* [Internet]. 2003;162(11):760–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13680386>
190. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999/02/26. 1999;28(2):129–36.
191. Ng SM, Franchini AJ, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014/07/16. 2016;7(8):Cd003424. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546383>
192. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O’Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. maio de 2001;31(5):383–8. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.1062>
193. 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* [Internet]. 2007/08/29. 2007;176(10):957–69. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761616>
194. 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* [Internet]. 2001;68(2):160–4. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/50486>
195. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;
196. Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Cystic Fibrosis or Therapies for Patients with. 2022.
197. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del –Gating and –Residual Function Genotypes . *New England Journal of Medicine*. 26 de agosto de 2021;385(9):815–25.
198. Laborda P, Hernando-Amado S, Martínez JL, Sanz-García F. Antibiotic Resistance in Pseudomonas. Em 2022. p. 117–43.
199. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Vol. 37, *Biotechnology Advances*. Elsevier Inc.; 2019. p. 177–92.
200. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. Em: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007.
201. 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;
202. 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* [Internet]. novembro de 2014;273(2):597–605. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14132201>
203. 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* [Internet]. outubro de 2011;184(7):816–21. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201105-0816OC>

204. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* [Internet]. junho de 1995;195(3):649–54. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.195.3.7753989>
205. 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* [Internet]. abril de 2014;69(4):320–7. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2013-204176>
206. Sileo C, Corvol H, Boelle PY, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: Comparison of different scoring systems. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. março de 2014;13(2):198–204. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199313001537>
207. Sanders DB, Li Z, Brody AS. Chest Computed Tomography Predicts the Frequency of Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. janeiro de 2015;12(1):64–9. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201407-338OC>
208. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with pseudomonas infection. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. novembro de 2009;44(11):1107–17. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.21107>
209. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology* [Internet]. fevereiro de 2018;154(3):736-745.e14. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517367161>
210. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic fibrosis, CFTR, and colorectal cancer. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
211. 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* [Internet]. setembro de 1998;26(3):155–61. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199809\)26:3<155::AID-PPUL1%3E3.0.CO;2-K](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1099-0496(199809)26:3<155::AID-PPUL1%3E3.0.CO;2-K)
212. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. abril de 2004;37(4):305–10. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.10442>
213. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016/04/04. 2016;4:CD001127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043279>
214. 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* [Internet]. outubro de 1998;133(4):486–91. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347698700551>
215. Trikafta®. [Bula do Profissional da saúde (Brasil)]. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em: 15/12/2023.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFADORNASE, COLISTIMETATO, IVACAFTOR, ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/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, colistimetato, ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, pancreatina, tobramicina para o tratamento da Fibrose Cística.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo(a) médico(a) \_\_\_\_\_ (nome do(a) médico(a) 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; e
- Melhora da sobrevivida.

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

- Alfadornase pode causar rouquidão, dor de garganta, alergia na pele, dor no peito e conjuntivite;
- Colistimetato pode causar tosse e broncoespasmo após a nebulização. Menos frequentemente pode ocorrer alergia na pele, aperto no peito, dor de garganta ou feridas na boca.
- Ivacaftor pode alterar os exames do fígado, alterações na pele, dores abdominais, diarreia, alterações de humor;
- Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor pode alterar os exames do fígado, causar alterações na pele, dores abdominais, diarreia, alterações de humor;
- 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;
- 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;
- O 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

( ) colistimetato

( ) ivacaftor

( ) elexacaftor/tezacaftor/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 1: 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 proposta de atualização do PCDT da Fibrose Cística é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS), cujo processo de atualização considerou a Portaria SECTICS/MS nº 47, de 05 de setembro de 2023, que incorporou a terapia tripla com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes com 6 ou mais anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística (*CFTR*).

O PCDT de Fibrose Cística vigente à época da elaboração deste Protocolo foi publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 25, de 27 de dezembro de 2021, e incluiu o medicamento ivacaftor, incorporado conforme a Portaria SCTIE/MS nº 68, de 31 de dezembro de 2020. Cabe destacar que o mesmo foi atualizado em 2022, conforme Relatório de Recomendação nº 775, de outubro de 2022, aprovado pela Conitec. A versão de 2022 considerou a Portaria SCTIE/MS nº 26, de 16 de março de 2022, que incorporou o teste de elastase pancreática fecal para esclarecer dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística; a Portaria SCTIE/MS nº 31, de 31 de março de 2022, que ampliou o uso do procedimento ventilação mecânica não invasiva domiciliar para o tratamento de pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada; a Portaria SCTIE/MS nº 29, de 31 de março de 2022, que incorporou o colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de fibrose cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*; a Portaria SCTIE/MS nº 28, de 31 de março de 2022, que incorporou o dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da fibrose cística, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

#### 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

##### Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo NATS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

##### Declaração e manejo de conflitos de interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro A**).

**Quadro A** – Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	( ) Sim ( ) Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	( ) Sim ( ) Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editoriais	( ) Sim ( ) Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	( ) Sim ( ) Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	( ) Sim ( ) Não

f) Algum outro benefício financeiro	( ) Sim ( ) Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	( ) Sim ( ) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	( ) Sim ( ) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	( ) Sim ( ) Não
d) Partido político	( ) Sim ( ) Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	( ) Sim ( ) Não
f) Outro grupo de interesse	( ) Sim ( ) Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	( ) Sim ( ) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	( ) Sim ( ) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	( ) Sim ( ) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	( ) Sim ( ) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	( ) Sim ( ) Não

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

A proposta de atualização do PCDT de Fibrose Cística foi apresentada na 111ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 10 de janeiro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 126ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

#### **4. Consulta pública**

A Consulta Pública nº 03/2024, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística, foi realizada entre os dias 09/02/2024 a 28/02/2024. Foram recebidas 128 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/CP032024PCDTdeFibroseCstica.pdf>.

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

Considerando a versão do PCDT de Fibrose Cística, aprovada por meio do Relatório de Recomendação nº 775, de outubro de 2022, esta atualização rápida focou na inclusão da terapia tripla com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes com 6 anos ou mais anos de idade no âmbito do SUS. As evidências e pergunta de pesquisa avaliadas no momento da incorporação de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 844/2023, disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf).

Também foram feitas revisões pontuais no texto e incluídas referências publicadas após a última atualização do PCDT.

**APÊNDICE 2**

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO**

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 892 /2024	Atualização do PCDT com a revisão do conteúdo e inclusão de tecnologias em saúde incorporadas	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística. [Portaria SECTICS/MS nº 47/2023; Relatório de Recomendação nº 844]	
Relatório de Recomendação nº 775 /2022	Atualização do PCDT com a revisão do conteúdo e inclusão de tecnologias em saúde incorporadas	<p>Cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos. [Portaria SCTIE/MS nº 146/2022; Relatório de Recomendação nº 776]</p> <p>Procedimento ventilação mecânica não invasiva domiciliar para o tratamento de pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada. [Portaria SCTIE/MS nº 31/2022; Relatório de Recomendação nº 713]</p> <p>Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de fibrose cística com infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. [Portaria SCTIE/MS nº 29/2022; Relatório de Recomendação nº 712]</p> <p>Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da fibrose cística. [Portaria SCTIE/MS nº 28/2022; Relatório de Recomendação nº 714]</p> <p>Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de</p>	<p>Tezacaftor-ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene <i>CFTR</i> em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.</p> <p>[Portaria SCTIE/MS nº 50/2022; Relatório de Recomendação nº 728]</p>

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
		insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística. [Portaria SCTIE/MS nº 26/2022; Relatório de Recomendação nº 711]	
Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 25, de 27 de dezembro de 2021.	Atualização do PCDT com a revisão do conteúdo; unificação dos PCDT e a inclusão do ivacaftor	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. [Portaria SCTIE/MS nº 68/2020; Relatório de Recomendação nº 581]	Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del. [Portaria SCTIE/MS nº 61/2020; Relatório de Recomendação nº 579]
Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 08, de 15 de agosto de 2017	Atualização do documento da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática; incorporação de teste de suor, antibiótico inalatório e exclusão de pancrelipase.	Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. [Portaria SCTIE/MS nº 36/2016; Relatório de Recomendação nº 217]  Pancrelipase para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e na fibrose cística com manifestações intestinais. [Portaria SCTIE/MS nº 05/2016; Relatório de Recomendação nº 203]  Teste do suor com dosagem de cloreto para diagnóstico da fibrose cística. [Portaria SCTIE/MS nº 24/2013; Relatório de Recomendação nº 42]	Ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística. [Portaria SCTIE/MS nº 10/2013; Relatório de Recomendação nº 38]
Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010	Atualização do documento em dois anexos: Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares (anexo I), com ênfase nos critérios de tratamento com alfadornase; e Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática (anexo II), com		

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
	ênfase nos critérios de tratamento com enzimas pancreáticas.		
Portaria SAS/MS nº 263, de 18 de julho de 2001.	Primeira versão do documento, com ênfase em enzimas pancreáticas		