

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FIBROSE CÍSTICA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 05, DE 30 DE ABRIL DE 2024

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 (cloreto no suor para pacientes com FC a partir de seis anos) ou pela análise molecular do gene CFTR.

Situações que devem sinalizar a suspeita de FC:

- **Triagem neonatal bioquímica** → elevação da dosagem de tripsinogênio imunorreativo em papel filtro
- **Manifestações clínicas** → sintomas respiratórios persistentes como tosse e sibilos; pneumonias frequentes; infecção respiratória por *Pseudomonas aeruginosa* ou outro germe gram-negativo atípico, aspergilose broncopulmonar; doença pulmonar crônica sem causa definida; bronquiectasia ou atelectasias inexplicadas; pólipos nasais; íleo meconial; síndrome de obstrução intestinal distal; prolapso retal; esteatorreia; insuficiência pancreática exócrina; pancreatite de repetição; déficit de crescimento pondero-estatural; deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K); síndrome perdedora de sal: desidratação aguda ou alcalose metabólica crônica; homens com azoospermia obstrutiva; suor salgado; baqueteamento digital.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São variáveis veja o quadro I abaixo. Existem 3 processos patogênicos básicos:

1. Aumento da viscosidade das secreções das glândulas mucosas, com obstrução de ductos e canais, lesões inflamatórias e fibróticas progressivas, perdas funcionais nos órgãos de secreção exócrina.
2. Suscetibilidade a infecções respiratórias.
3. Concentrações anormais de eletrólitos nas secreções das glândulas sudoríparas, com elevação de cloro e sódio.

Quadro I – Manifestações da FC

Grupo de manifestações	Sinais e sintomas
Gastrointestinais e nutricionais	Íleo meconial (1ª manifestação em 15% a 20% dos casos), atresia intestinal, esteatorreia, diarreia crônica, desnutrição, deficiência de vitaminas lipossolúveis, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal, colonopatia fibrosante.
Perda salina	Anormalidades dos eletrólitos no suor, edema, desidratação hiponatrêmica
Pancreáticas	Insuficiência pancreática (85% dos pacientes), pancreatite crônica ou recorrente, diabetes mellitus (40% dos adultos).
Hepáticas	Esteatose hepática, obstrução biliar, icterícia neonatal prolongada, doença hepática crônica (cirrose)
Pulmonares (principal causa de morbidade e mortalidade)	Ressecamento das secreções, tosse persistente, expectoração de catarro, obstrução de vias aéreas, infecções respiratórias recorrentes, atelectasias, bronquiectasias, hemoptise, pneumotórax, cor pulmonale.
Nasossinusais	Pólipos nasais, sinusite crônica
Reprodutivas	Azoospermia obstrutiva, atresia congênita bilateral dos ductos deferentes, infertilidade
Ósseas e articulares	Osteopenia e osteoporose, osteo-artropatia hipertrófica, baqueteamento digital.

Triagem neonatal → teste do pezinho → quantifica níveis de TIR (2 dosagens) → 2 exames elevados (positivos) → suspeita de FC → encaminhar para confirmação diagnóstica → teste do suor

Indivíduos com sinais e sintomas sugestivos da doença ou que tenham familiares de 1º grau com FC → encaminhar para confirmação diagnóstica → teste do suor

Teste genético: a identificação das variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene CFTR (análise molecular completa do gene CFTR) é preconizada para todos os indivíduos com resultado do teste do suor positivo ou inconclusivo.

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.

Consultar **item 3** da PCDT Fibrose Cística PT 28, de 05, de 30 de abril de 2024 (PCDT Fibrose Cística)
Veja o **Fluxograma do Diagnóstico de Fibrose Cística** ao final deste documento

INTRODUÇÃO

A **Fibrose Cística (FC)** é doença com acometimento multissistêmico, decorrente de mutações no gene Regulador de Condutância Transmembrana (CFTR) associada à alta morbidade e mortalidade. Na forma grave, manifestações multissistêmicas são observadas, incluindo doença pulmonar, insuficiência pancreática exócrina e outras manifestações gastrointestinais, sinuíte crônica, diabetes, entre outros sintomas.

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.

Mundo >105 mil doentes com FC

Brasil > 6,4 mil casos cadastrados no Registro Brasileiro de FC (REBRAFC); o rastreamento é obrigatório pelo teste de triagem neonatal com dosagem do tripsinogênio imunorreativo (TIR).

CID 10

E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares

E84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais

E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

CASOS ESPECIAIS

Casos inconclusivos de fibrose cística

Crianças com teste de triagem neonatal positiva e com diagnóstico inconclusivo são classificadas como “síndrome metabólica relacionada à regulador transmembrana” (CRMS) ou “fibrose cística com triagem neonatal positiva e diagnóstico inconclusivo” (CFSPID) → a maioria dessas crianças 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 I na página 4 deste documento). O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como CRMS/CFSPID.

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.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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 semiquantitativa 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; **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.

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 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 SIGTAP/ 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 (PEP/EPAP), 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.

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.

TRATAMENTO

O tratamento da FC é complexo e deve ser realizado em centro de referência por equipe multidisciplinar, logo após a confirmação diagnóstica.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

- **Aconselhamento genético** → objetivo a assistência e a educação, auxiliando o indivíduo e sua família a compreenderem o diagnóstico.
- **Fisioterapia** → a realização diária das intervenções fisioterapêuticas de desobstrução brônquica é preconizada para todos os pacientes com FC, mesmo para os assintomáticos. A fisioterapia com equipamento fisioterápico PEP/EPAP tem o potencial de reduzir o número de sessões 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.
- **Nutrição** → devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas. 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, necessidades estimadas e reposição enzimática pancreática, quando necessário.

- **Controle do tabagismo**
- **Transplante pulmonar** → considerar nos pacientes com FC, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente, do Ministério da Saúde (MS). 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).

Condutas a partir das manifestações clínicas.

- **Diabetes Mellitus** → preconiza-se que todo paciente com FC acima de 10 anos de idade submeta-se anualmente ao teste de tolerância oral à glicose.
- **Doença óssea** → a baixa densidade mineral óssea é comum na FC → preconiza-se a realização da densitometria óssea a partir de 8 a 10 anos de idade e repetida a cada 1 a 5 anos.
- **Doença dos seios nasais** → a intervenção cirúrgica deve ser considerada na persistência da obstrução nasal após tratamento clínico otimizado
- **Doença hepática relacionada à FC** (DHFC) → preconiza-se vigilância e intervenção nutricional.

Consultar item 7.4 Tratamento em populações específicas da PCDT Fibrose Cística

TRATAMENTO (continuação)

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Envolve manifestações dos sistemas digestório e respiratório, mas pode envolver ainda manifestações sistêmicas secundárias a disfunção da proteína CFTR.

- Para insuficiência pancreática são indicadas enzimas pancreáticas → pancreatina.
- Todo paciente com FC deve ser orientado quanto à realização de lavagem nasal de alto volume com cloreto de sódio 0,9%, diariamente → em casos refratários, preconiza-se também o uso de soluções hipertônicas; e pode ser considerado o tratamento com anti-inflamatórios, antibióticos e corticosteroide tópicos.
- O tratamento diário da doença pulmonar da FC deve incluir sempre nebulizações. Aconselha-se fisioterapia respiratória após a nebulização. A alfadornase é utilizada pela via inalatória com o objetivo de reduzir a viscosidade do muco das vias aéreas; o tratamento é contínuo, sem duração previamente definida.
- Tratamento das infecções respiratórias; quando da infecção inicial por *Pseudomonas aeruginosa* visa eliminar a bactéria e postergar a infecção crônica → tobramicina inalatória por 28, 56 ou 84 dias; ou colistimetato de sódio (polimixina B) inalatório, por 30 dias a 3 meses, este último sempre associado a ciprofloxacino via oral. Atentar para outros microorganismos peculiares, com uso de antimicrobianos específicos.
- Moduladores da proteína CFTR → ivacaftor (potencializador da proteína CFTR) no tratamento de pacientes mais de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*; associação elexacaftor/tezacaftor (corretores da proteína CFTR) com ivacaftor (uso contínuo) para tratamento de pacientes mais de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR;
 - 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.
 - Caso o paciente já esteja em uso do ivacaftor e apresente falha da terapêutica → associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor deve ser realizada.

Encaminhar para vacinação preconizada no Programa Nacional de Imunizações do MS a partir do nascimento. Além disso, pacientes com FC devem ser imunizados contra hepatite A e B, assim como contra influenza e pneumococo.



CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os tratamentos têm diretrizes específicas para duração e interrupção:

Alfadornase (Dornase alfa)

- Tratamento contínuo sem duração específica.
- Objetivos incluem manutenção ou melhora da função pulmonar, redução de sintomas respiratórios e exacerbações.
- Pode ser descontinuado a critério médico em pacientes usando moduladores da CFTR.

Colistimetato de sódio

- Tratamento inicial de erradicação da *P. aeruginosa* por 21 dias.
- Se a bactéria reaparecer após este período, pode-se repetir o tratamento, ajustando a dose se necessário, por até 3 meses.
- Para colonização crônica, tratamento contínuo de 12 em 12 horas, com necessidade ocasional de antibióticos orais ou parenterais para exacerbações agudas.
- Suspender se ausência de *P. aeruginosa* em culturas por um ano.



MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos tratamentos envolve várias estratégias:

- Estratégias psicossociais são recomendadas para melhorar a adesão terapêutica e resolver questões familiares específicas, visando benefícios clínicos significativos.
- Deve-se monitorar regularmente a resposta terapêutica, com avaliações clínicas a cada dois ou três meses. Isso inclui verificar as doses dos medicamentos, o uso correto do nebulizador, horários de administração, efeitos adversos, e garantir o transporte e armazenamento adequados dos medicamentos. A limpeza e desinfecção regular dos nebulizadores também são essenciais.
- A coleta de secreção respiratória para cultura deve ser feita periodicamente, com triagem anual para micobactérias e fungos em pacientes com expectoração ou evolução clínica desfavorável. As amostras devem ser entregues imediatamente no laboratório ou refrigeradas por até três horas.

Quadro II - Medicamentos e esquemas de administração

Medicamentos	Esquema de administração
Alfadornase: solução para inalação de 1 mg/mL.	Administrada com uma dose de 2,5 mg uma vez ao dia, utilizando nebulizador a jato ou malha vibratória. Em casos mais graves, pode ser benéfica a inalação duas vezes ao dia, preferencialmente 30 minutos antes ou após a fisioterapia.
Colistimetato de sódio: pó para solução injetável ou inalatória contendo 80 mg (1 milhão de UI) e 160 mg (2 milhões de UI).	Indicado para uso inalatório, sugere-se uma dose de 1-2 milhões de UI, inalada duas a três vezes ao dia, após a fisioterapia respiratória e outros tratamentos inalatórios. O tratamento pode ser estendido por 2-3 meses, é recomendado o uso de broncodilatador antes da nebulização para prevenir broncoespasmo.
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 • 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.	São administrados oralmente, divididos em duas doses diárias, devendo ser ingeridos com alimentos gordurosos.
Ivacaftor: comprimidos de 150 mg.	A recomendação é de 1 comprimido a cada 12 horas, totalizando 300 mg por dia, para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos e peso de pelo menos 25 kg.
Pancreatina**: cápsulas com 10.000 UI e 25.000 UI de lipase.	Deve ser administrada inicialmente na dose de 500-1000 U de lipase/kg por refeição principal, ajustando-se conforme a resposta terapêutica.
Tobramicina: solução inalatória de 300 mg.	para uso inalatório, requer a inalação de 300 mg (uma ampola) duas vezes ao dia, após a fisioterapia respiratória, com o uso recomendado de broncodilatador antes da tobramicina para prevenção de broncoespasmo. O tratamento para infecção pulmonar crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é realizado em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem tobramicina.

*Confira os esquemas de administração no **quadro 3**. **Veja recomendações para o uso de enzima pancreática no **quadro 4**. Ambos quadros no **Item 7.6** do PCDT Fibrose Cística.

Ivacaftor e Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

- Uso contínuo. Interromper temporariamente em casos de elevações significativas de enzimas hepáticas ou reações alérgicas graves.
- Considerar interrupção definitiva em casos de efeitos colaterais graves ou falha terapêutica após 12 meses.

Pancreatina

- Tratamento mantido indefinidamente enquanto persistir a insuficiência pancreática.
- Possibilidade de redução da terapia em pacientes jovens usando moduladores da CFTR.

Tobramicina

- Antibioticoterapia para erradicação de *P. aeruginosa* por 28 dias, podendo ser repetida até duas vezes. Tratamento subsequente em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem tobramicina.
- Suspender se ausência de *P. aeruginosa* em culturas por um ano.

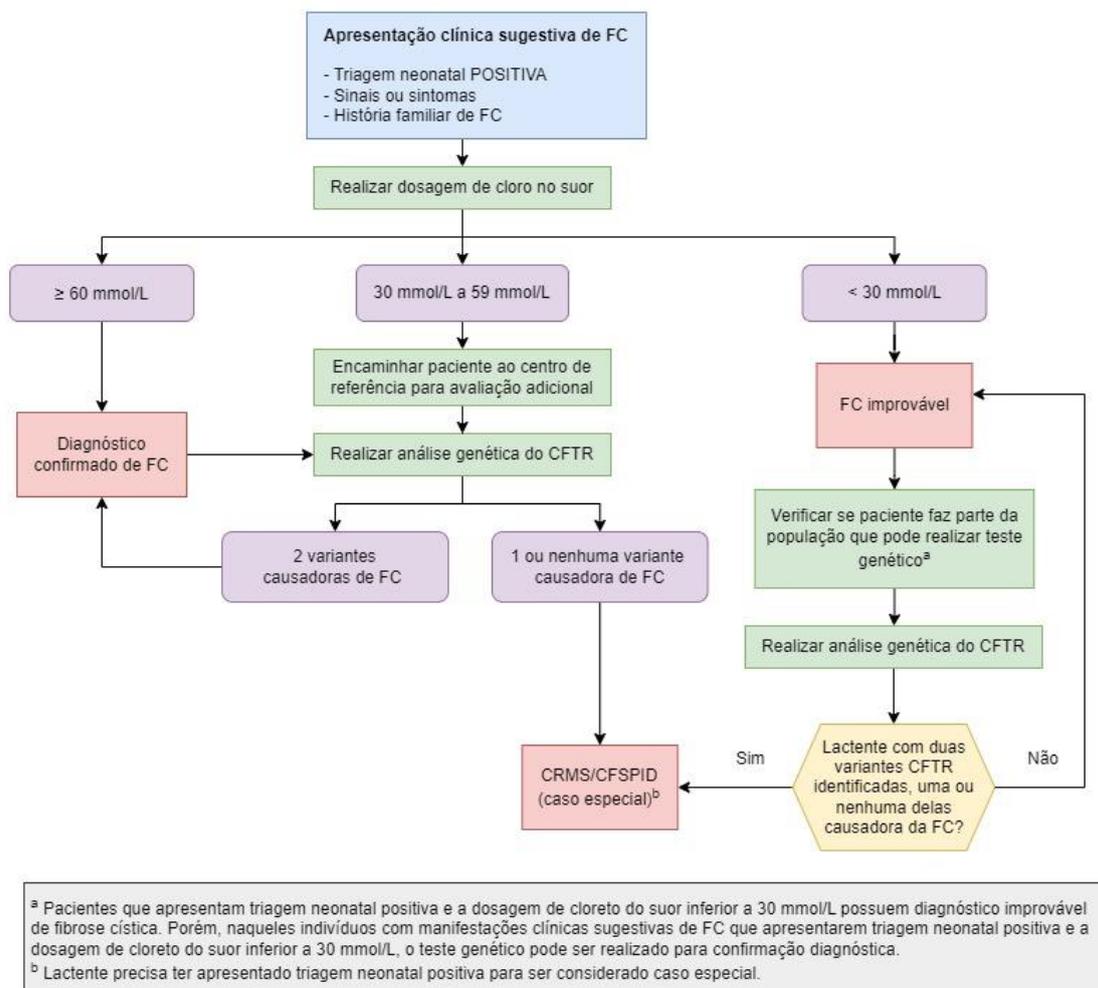
MONITORIZAÇÃO (continuação)

- Para monitorar a saúde respiratória, a espirometria deve ser realizada a partir dos cinco anos de idade, pelo menos duas vezes ao ano. Testes pré e pós-broncodilatadores são recomendados para avaliar a função pulmonar. A oximetria de pulso também é realizada em todas as consultas.
- A radiografia de tórax é amplamente utilizada para detectar a progressão da doença, enquanto a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução é mais precisa para o diagnóstico e acompanhamento de lesões pulmonares. A ressonância magnética (RM) pode ser uma opção em lactentes devido à ausência de radiação.
- Pacientes com FC têm risco aumentado de câncer colorretal, justificando a colonoscopia a partir dos 40 anos, com intervalos de cinco anos, podendo ser mais frequentes dependendo dos achados clínicos.
- Os tratamentos específicos como alfadornase, ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tobramicina e colistimetato de sódio requerem monitoramento contínuo devido a potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Os pacientes com FC devem ser cuidadosamente selecionados de acordo com critérios específicos, incluindo monitorização contínua do tratamento e ajuste das doses conforme necessário. É fundamental que sejam atendidos em centros especializados para diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento adequado. A equipe multidisciplinar desses centros, composta por diversos profissionais da saúde, desempenha papel crucial na avaliação periódica da eficácia do tratamento e na gestão de possíveis efeitos adversos. Além disso, o acesso aos procedimentos diagnósticos, terapêuticos e de transplantes deve ser facilitado conforme as normativas vigentes, garantindo uma assistência integral e coordenada aos pacientes em todo o processo de cuidado. Mais informações sobre os procedimentos e normativas podem ser acessadas por meio do [SIGTAP](#) e Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS ([BNAFAR](#)).

FIGURA I - ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA.



As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 05, de 30 de abril de 2024 e pode ser acessada em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf