

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 775

Outubro/2022

Fibrose Cística



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística

Brasília – DF
2022



2022 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: www.gov.br/conitec/pt-br/

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Grupo Elaborador

Bárbara Corrêa Krug - Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Candice Beatriz Treter Gonçalves (HAOC)

Flávia Cordeiro de Medeiros (HAOC)

Gabriela Vilela de Brito (HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Junior (HAOC)

Jessica Yumi Matuoka (HAOC)

Luiz Vicente da Silva Ferreira Filho (Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança HCFMUSP)

Nicole Freitas de Mello (CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS)

Paula Maria Eidt Rovedder (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Rodrigo Abensur Athanazio (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP)

Rosa Camila Lucchetta (HAOC)

Rosângela Maria Gomes (CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS)

Wendel Mombaque dos Santos (HAOC)

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CGPCDT/CGGTS/DGITS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Substituta CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS



CONTEXTO

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

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

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

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

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na

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

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

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

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



APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Fibrose Cística é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo processo de atualização considerou a Portaria SCTIE/MS nº 26, de 16 de março de 2022, que incorporou o teste de elastase pancreática fecal para pacientes com 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* e 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. Cabe destacar que o PCDT de Fibrose Cística foi recentemente atualizado, conforme a Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 25, de 27 de dezembro de 2021, versão a qual incluiu o medicamento ivacaftor, incorporado conforme Portaria SCTIE/MS nº 68, de 31 de dezembro de 2020.

Este PCDT aborda a fibrose cística, doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos indivíduos. Estão contemplados neste Protocolo o diagnóstico clínico, diferencial, laboratorial, além das alternativas de tratamento e o monitoramento dos pacientes com esta doença.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na sua 111ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 53/2022 - PCDT da Fibrose Cística foi realizada entre os dias 15/08/2022 e 05/09/2022. Foram recebidas 22 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, provenientes de residentes da região sudeste do país [n=8 (36,3%)]. As pessoas físicas que contribuíram tinham em média 38 anos de idade e a maioria se descreveu como branco [n=16 (72,7%)] e do sexo feminino [n=18 (81,8%)]. Essas contribuições foram provenientes de pacientes [n=4 (18%)], profissionais de saúde [n=7 (31,8%)], familiares, amigos ou cuidadores de pacientes [n=7 (31,8%)] e interessados no tema [n=2 (9%)]. Não houve contribuição de especialistas no tema do PCDT.

Dentre as 22 opiniões fornecidas, 15 (68,2%) avaliaram como muito boa o documento preliminar da Conitec, seis pessoas (27,3%) avaliaram como boa e uma pessoa avaliou como regular. Assim, não houve avaliações como ruim ou muito ruim sobre a recomendação preliminar.

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

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em:

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/contribuicoes/2022/CP_CONITEC_053_2022_Protocolo_Clnico_e.pdf.

Quadro I. Principais temas mencionados nas contribuições

CONTRIBUIÇÕES	RESPOSTA
COMENTÁRIOS GERAIS DE ESCRITA	
<i>“Na página 34, modificar a redação, “Colistimetato de sódio: o tratamento, por via inalatória, de erradicação da P. aeruginosa deve ser realizado por até 3 meses, em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral”.</i>	Sugestão não acatada. A indicação terapêutica de colistimetato de sódio preconizada neste PCDT é por via inalatória, de erradicação da <i>P. aeruginosa</i>, conforme apontado na contribuição. No entanto, a duração do tratamento preconizada é diferente, devendo 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 <i>P. aeruginosa</i> for novamente isolada em culturas de secreção respiratória, deve-se repetir o tratamento e 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.

CONTRIBUIÇÕES		RESPOSTA
CID		
<i>“Utilizar apenas um código da cid-10 para fornecer as medicações: E84.8 ou E84.9. Em breve, haverá a transição para a CID-11 e já facilita para os pacientes e para os prescritores.</i>		Não houve alteração nos códigos da CID-10 preconizados neste PCDT em relação à sua versão vigente (E84.0, E84.1 e E84.8). Ressalta-se a importância do adequado registro dos pacientes conforme sua manifestação específica da fibrose cística, para garantir a vigilância das doenças, planejamento e organização do sistema de saúde.
TRATAMENTO		
Comentário solicitando a inclusão de recomendações nutricionais:		
<i>“Solicitamos que seja avaliado a inclusão da terapia nutricional, uma vez que é essencial para desenvolvimento e manutenção da saúde, inclusão das vitaminas A, D, E e K em apresentação específica para este público, além dos antimicrobianos.</i> <i>Avaliar os protocolos estaduais, pois os mesmos estão tendo que fazer PCDT próprios com medicamentos, dietas e centros de referências para ofertar uma linha de cuidado integral a estes pacientes. O que onera sobremaneira os recursos estaduais.”</i>		A sugestão foi acatada. O PCDT de Fibrose Cística já orienta sobre a importância da dieta hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com reposição das vitaminas lipossolúveis e de sais minerais, que devem ser adequadas de acordo com as necessidades específicas de cada paciente, ficando em torno de 110% a 200% do valor calórico recomendado para a população saudável, considerando idade e sexo. Assim, a frase foi reescrita da seguinte maneira: <i>“O acometimento pancreático da FC pode levar a má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas A, D, K e E, bem como deficiências de outros minerais, por este motivo, os pacientes precisam ser monitorados sob seu estado nutricional e suplementada a vitamina necessária, caso o paciente esteja em déficit.”</i>
MONITORAMENTO		
Sugestão de inclusão de exames para monitoramento:		
<i>“Alguns exames não definem conduta: radiografia de tórax e espirometria e não devem ser considerados obrigatórios.”</i>		Sugestão parcialmente acatada. Os exames de radiografia de tórax e espirometria foram preconizados no PCDT como monitoramento do paciente, de acordo com cada quadro clínico. Como não há consenso na literatura sobre a obrigatoriedade de realização destes exames por todos os pacientes, essa recomendação foi excluída do PCDT. No entanto, o exame permanece preconizado para diagnóstico diferencial e de acordo com a necessidade de cada paciente. <i>“Nos quadros de exacerbação, radiografia e TC de tórax podem ser utilizadas, tendo em mente a menor dose de radiação possível. 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.”</i> Já a espirometria permanece preconizada no PCDT para a monitorização da saúde respiratória, a partir dos cinco anos de idade em toda consulta ou, no mínimo, duas vezes ao ano. Ressalta-se que 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. Como não foram encontradas referências que

CONTRIBUIÇÕES	RESPOSTA
	apontem que o exame é desnecessário, o teste permanece preconizado.
OUTROS ASPECTOS	
<i>“As propostas serão importantes para melhoria na assistência aos fibrocísticos do Brasil”</i>	Agradecemos os comentários.
<i>“é importante para um bem estar de saúde para nós, pacientes da fibrose cística continuar com uma qualidade de vida muito boa.”</i>	Agradecemos os comentários.
<i>“Temos pressa no tratamento das pessoas com Fibrose Cística”</i>	Agradecemos os comentários.
<i>“Só confirmar a extrema necessidade que os portadores de Fibrose Cística de obterem esses atendimentos/medicamentos”</i>	Agradecemos os comentários.
<i>“Não tive acesso ao texto.”</i>	A versão preliminar do PCDT de Fibrose Cística permaneceu disponível no endereço eletrônico da Conitec, por meio do link: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220812_PCDT_Fibrose_Cistica_CP_53_final.pdf

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 113ª reunião do Plenário, realizada nos dias 05 e 06 de outubro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. O tema será encaminhado para a decisão da Secretária da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 772/2022.

DECISÃO

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

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA FIBROSE CÍSTICA

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes¹. Estima-se que existam mais de 90.000 doentes com FC no mundo², e a incidência no Brasil é amplamente variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, sendo entre 1:1.000 nos estados da região sul até 1:10.000 em São Paulo³. Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram a incidência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2004 a 2008⁴. O rastreamento obrigatório da FC pelo teste de triagem neonatal, com dosagem do tripsinogênio imunorreativo, vem ampliando e consolidando esses dados.

Cerca de 6.000 pacientes estão atualmente cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), base de dados proveniente da atuação de profissionais da saúde de mais de 50 centros de referência (CR) distribuídos pelo país⁵. O registro tem acesso protegido e conta com dados demográficos, diagnósticos, genéticos, terapêuticos e de evolução da doença, com divulgação periódica. O REBRAFC mostra uma distribuição heterogênea de pacientes no País, com maior número de casos nas regiões sudeste e sul (68% dos casos). O número de novos diagnósticos tem oscilado entre 250 e 300 casos por ano. A maioria dos pacientes brasileiros é jovem, com mediana de idade de 12,7 anos, mas o número de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos vem crescendo, compreendendo mais de 25% do total de casos em 2018⁵.

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

Existem mais de 2.000 mutações identificadas no gene *CFTR*, registradas na base de dados *Cystic Fibrosis Mutation Database*^{9,10}. Essas mutações são classificadas conforme o tipo de defeito que causam na proteína *CFTR* (maior ou menor expressão ou alteração de sua função nas células epiteliais). As apresentações clínicas serão dependentes desses defeitos quantitativos ou qualitativos, que exigirão soluções terapêuticas específicas^{1,11}.

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

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

Um grande aumento do conhecimento sobre o perfil genético dos pacientes ocorreu no Brasil nos últimos anos. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes cadastrados na base de dados do REBRAFC contaram com estudo de genotipagem⁵.

No século XX, o conhecimento acerca da doença e para o atendimento de pacientes com FC era limitado e, assim, poucos deles atingiam a idade adulta. Com os avanços nos conhecimentos sobre a doença, o diagnóstico precoce e as melhorias no cuidado, atualmente, a população pediátrica corresponde a menos da metade dos pacientes com FC em alguns países, sendo a idade mediana de morte de 50 anos. Assim, muitos pacientes com essa doença chegam à idade adulta, têm a oportunidade de obter grau de instrução mais alto, trabalhar e constituir família, gozando de boa qualidade de vida¹²⁻¹⁴.

Apesar desses avanços, a FC está associada a morbidade significativa e elevada mortalidade¹²⁻¹⁴, e o acesso a serviços de saúde para o seu diagnóstico e tratamento é heterogêneo¹⁴.

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

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

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

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

3. DIAGNÓSTICO

3.1. TRIAGEM NEONATAL

O diagnóstico da FC pode ser feito a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) ou quando há suspeita clínica, conforme a Figura 1¹⁴⁻¹⁶. Esse algoritmo baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida¹⁴. Os valores de corte da dosagem dos níveis de TIR são definidos pelos laboratórios responsáveis. Frente a duas dosagens elevadas (positivas), está indicado o teste do suor, para confirmação ou exclusão diagnóstica da FC. É importante ressaltar que a triagem neonatal para FC identifica os recém-nascidos com risco da doença, mas não confirma o diagnóstico. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo empregado no Brasil (duas dosagens de TIR) é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC^{14,16}.



3.2. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Teste do Suor

O teste do suor (dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor) é o método de escolha no Brasil para o diagnóstico dos casos positivos na triagem neonatal. Trata-se de um exame relativamente simples, mas que, no entanto, demanda treinamento e equipamento adequados para sua correta realização e interpretação^{14,17}.

O teste do suor envolve quatro etapas:

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

São elegíveis para este teste os indivíduos com idade superior a duas semanas e peso superior a 3 kg¹⁷. O teste do suor deve ser adiado em situações de doença aguda grave, desidratação, edema ou alterações cutâneas extensas em que não haja área disponível de pele sã para a coleta. Resultados falso-positivos do teste do suor são incomuns, estando associados a questões técnicas do exame e, raramente, a hipotireoidismo, pseudo-hipoaldosteronismo ou uso de topiramato¹⁸. Resultados falso-negativos também são descritos por questões técnicas ou em pacientes com desnutrição grave.

O teste do suor é considerado **positivo** quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L e **negativo**, quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados **inconclusivos** e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado, para testes adicionais (genéticos, por exemplo). Preconiza-se o controle de qualidade interno e externo dos laboratórios responsáveis por esse teste, com o mínimo de 100 testes/ano (mínimo de dez testes/ano/técnico) e com, no máximo, 5% das amostras totais com coleta insuficiente¹⁷. As recomendações para garantir a qualidade do teste encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1: Recomendações para assegurar a qualidade na realização do teste do suor¹⁷.

Etapa	Descrição
Estímulo da sudorese	• Por meio da iontoforese, utilizando-se nitrato de pilocarpina na concentração de 2-5 g/L da solução ou discos de pilocarpina em gel. • Corrente máxima: quatro mA

Etapa	Descrição
	• Tempo de estímulo: cinco minutos.
Coleta do suor	• Em papel filtro ou gaze esterilizada sem cloretos ou em microtúbulos (espirais de plástico/<i>macroduct</i>). • Tempo máximo de coleta: 30 minutos. • Quantidade mínima da amostra: 75 mg ou 15 microlitros. • Armazenamento da amostra: pode ser feito em tubos plásticos para microcentrífuga ou testes de biologia molecular por até 72 horas. • Não se devem misturar amostras distintas (oriundas de cada um dos braços, por exemplo).
Análise do suor	• Dosagem quantitativa de cloreto* ○ Cloridrômetro (técnica de eleição). ○ Titulometria (método de <i>Schales&Schales</i>) – abandonada em diversos países porque emprega mercúrio com risco ao profissional, além de estar associada a erros frequentes.
Laudos	• Identificação do paciente e do médico requisitante. • Dia e horário da coleta e do resultado. • Peso ou volume do suor coletado. • Método de análise do suor. • Valor de cloreto (mmol/L). • Valores de referência da normalidade.

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

A análise qualitativa ou medida da condutividade do suor, apesar de demonstrar alta concordância com a dosagem quantitativa do cloro, ainda é considerada um teste de triagem para a FC. Tem como vantagens a fácil execução e o resultado imediato. Preconiza-se a realização do teste quantitativo quando os resultados de condutividade forem ≥ 50 mmol/L¹⁹.

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

Teste Genético

O teste genético para a identificação das variantes no gene *CFTR* é preconizado para todos os pacientes com diagnóstico de FC (teste do suor positivo ou indeterminado)^{14,16} (Figura 1). O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico/laboratorial ou descartá-lo frente a um

resultado inconclusivo do teste do suor, além disso de prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática. Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína *CFTR*, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes com pelo menos 6 anos de idade que podem se beneficiar dessas tecnologias^{14,16}. Desta forma, ele é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de formas atípicas da FC e para estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação, em casais de risco¹⁶.

Métodos de biologia molecular estão cada vez mais acessíveis e, no caso da FC, possibilitam a pesquisa de variantes patogênicas no gene *CFTR*. Apesar de já descritas mais de 2.000 variantes do gene, um número bem menor de variantes representa a maior proporção dos pacientes. Entretanto, um teste genético positivo para a variante mais frequente (*F508del*) é capaz de definir o diagnóstico em apenas 25% dos pacientes brasileiros⁵.

O uso de painéis de mutação poderia identificar maior proporção de pacientes. No entanto, inexistem painéis comerciais adaptados à realidade brasileira, que apresenta grandes diferenças regionais na frequência das variantes²⁰. Pela maior resolubilidade do teste de sequenciamento do gene *CFTR* em relação aos painéis, o primeiro continua sendo mais custo-efetivo na rotina^{14,20}.

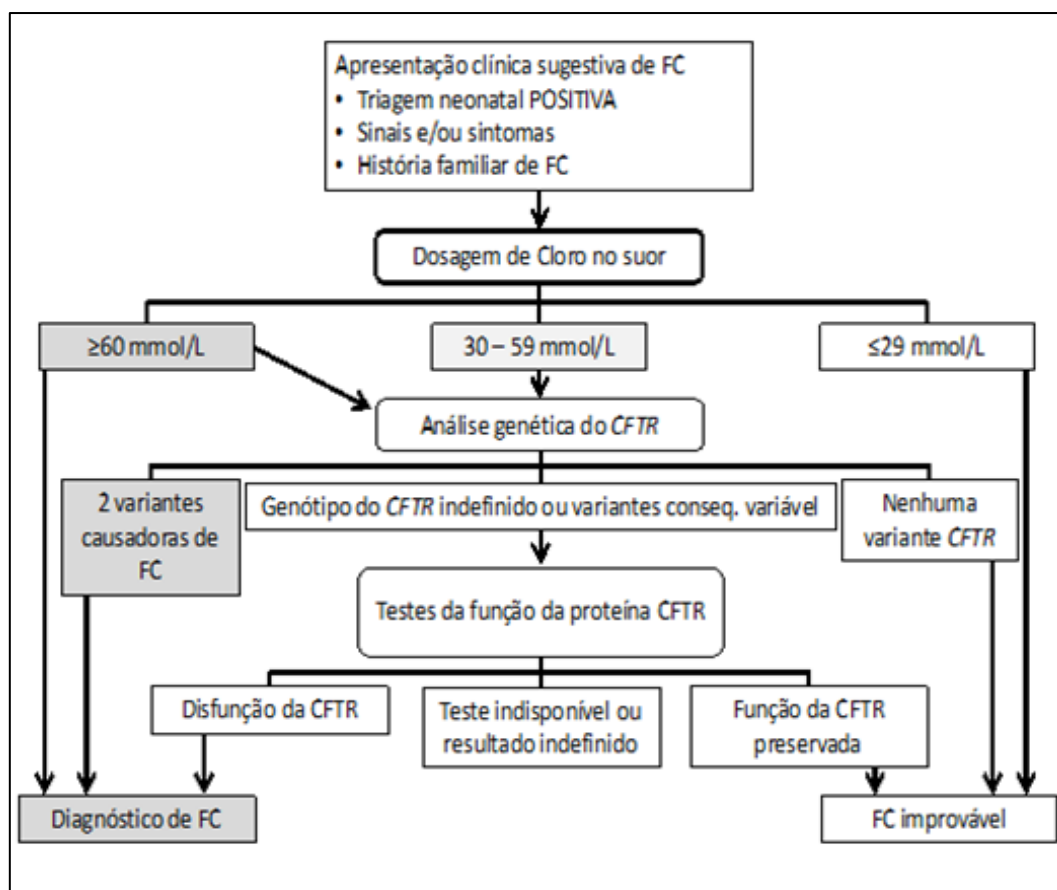


Figura 1: Fluxograma para o diagnóstico de fibrose cística^{14,15}

3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

As manifestações clínicas gastrointestinais costumam ocorrer precocemente. O íleo meconial representa a primeira manifestação clínica em 15% a 20% dos casos^{16,21}. 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 vida²¹. A ocorrência de íleo meconial no período neonatal deve, invariavelmente, indicar investigação de FC pelo teste do suor e encaminhamento a um CR especializado em FC, já que muitos pacientes com essa manifestação apresentam teste do pezinho negativo, com valores normais do tripsinogênio¹⁶.

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

Cerca de 85% dos pacientes apresentam insuficiência pancreática, com lesões pancreáticas desde a vida intrauterina, canalículos obstruídos por tampões de precipitados proteicos, destruição do parênquima e elevação do tripsinogênio no sangue, critério diagnóstico para FC na triagem neonatal²². A insuficiência pancreática exócrina caracteriza-se pela deficiente alcalinização do suco duodenal (deficiência de secreção de bicarbonato), aliada ao déficit de secreção de enzimas digestivas pancreáticas, resultando em fenômenos de má digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. Consequentemente, ocorre má absorção de nutrientes, associada a alterações na motilidade intestinal, alteração na circulação entero-hepática de sais biliares, disbiose (alterações da microbiota intestinal) e presença excessiva de muco nos enterócitos²³. A manifestação clínica é de diarreia crônica, com fezes volumosas, gordurosas, pálidas e de odor característico, que pode levar à desnutrição energético-proteica, se não tratada adequadamente²².

O diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina da FC pode ser feito pela dosagem de elastase de origem pancreática nas fezes. Em indivíduos com sinais clínicos inequívocos de má absorção, como descrito no diagnóstico clínico, esse exame pode ser dispensado. Em casos duvidosos ou em lactentes amamentados ao seio, quando a frequência de evacuações é elevada, o diagnóstico precoce da insuficiência pancreática pode ser confirmado pela dosagem de elastase fecal. 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 pancreática²⁴⁻²⁶.



A desnutrição e o déficit de crescimento na FC são frequentes e ocorrem tanto pela dificuldade em alcançar as necessidades energéticas aumentadas, quanto pela perda de energia devido à inflamação e à infecção pulmonar crônicas²². A desnutrição pode ser agravada por anorexia, pelo refluxo gastroesofágico ou tosse, por piora da infecção respiratória crônica e por estresse psicossocial. A destruição progressiva do parênquima pancreático pode levar a alterações da sua função endócrina, sendo que cerca de 20% dos adolescentes e 40% dos adultos desenvolvem diabetes melito. Pode haver prejuízo da mineralização óssea, vista na densitometria óssea, mesmo durante a infância, com necessidade de tratamento nos casos graves. Todas essas manifestações pioram a qualidade de vida e aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes²⁷.

Pode haver, ainda, doença do refluxo gastroesofágico, constipação intestinal e obstrução intestinal distal. Pancreatite aguda recorrente é mais frequente em pacientes com suficiência pancreática (10%); prolapso retal pode ocorrer em 20% dos pacientes, principalmente entre aqueles de 1 e 2 anos de idade^{22,23}; manifestações hepáticas e biliares têm frequência variável, podendo haver “barro biliar” assintomático e litíase biliar^{23,28}. No adolescente e no adulto jovem, pode-se observar colonopatia fibrosante e risco aumentado de câncer colorretal com o tempo²³.

A doença hepática associada à FC (DHFC) é uma forma incomum de doença hepática, com lesão predominante de colangiócitos, arquitetura hepática preservada e acometimento portal heterogêneo²⁹. Há grande variabilidade clínica e lenta progressão para colangiopatia obstrutiva crônica, cirrose biliar focal e cirrose multilobular²⁹⁻³¹. A maioria dos pacientes é assintomática ou oligossintomática, tanto clínica quanto laboratorialmente²⁹⁻³², mas impactos negativos ocorrem sobre a nutrição, a função respiratória e a sobrevida geral³²⁻³⁴. Na doença hepática avançada, pode haver hipertensão portal, com hepatoesplenomegalia, ruptura de varizes gastroesofágicas, ascite, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar^{30,31,35}. O diagnóstico precoce é essencial, com adoção de condutas que evitem a progressão para cirrose.

A doença pulmonar representa a principal causa de morbidade e mortalidade para os indivíduos com FC. Alterações estruturais das vias aéreas podem ser observadas já ao nascimento³⁶. 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 bronquiectasias³⁷. Esta evolução é acompanhada de inflamação e processos infecciosos significativos, tipicamente



causados pelos microrganismos já citados. Os neutrófilos têm papel relevante na FC pulmonar e representam o subsídio teórico à resposta clínica observada ao tratamento com alfadornase e azitromicina³⁸⁻⁴⁰.

A cronicidade das infecções por *P. aeruginosa*, um dos patógenos envolvidos nas infecções respiratórias em caso de FC, causa preocupação por estar associada ao agravamento acelerado da função pulmonar, mais inflamação com maiores níveis de elastase neutrofílica no lavado broncoalveolar, maior risco de bronquiectasias e pior prognóstico^{37,41,42}. Preconiza-se conduta agressiva no isolamento inicial dessa bactéria e sua erradicação, pelos riscos relevantes que constitui⁴³.

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*, *Achromobacter xylosoxidans*, são frequentes e têm seu tratamento individualizado, dependente da condição clínica dos pacientes¹⁴. Apesar do conhecimento do defeito genético básico e como este interfere nas características das secreções pulmonares da FC, não se sabe o motivo da susceptibilidade dos pacientes às infecções pulmonares crônicas, por patógenos específicos. Sabe-se que esses pacientes não apresentam qualquer tipo de defeito imunológico sistêmico detectável e, excetuando-se as infecções respiratórias, não apresentam maior susceptibilidade dos pacientes a infecções em outros locais quando comparados aos indivíduos da mesma idade sem FC.

Os pacientes com FC colonizados por *Staphylococcus aureus* podem ter infecção aguda ou crônica, apresentando condições clínicas estáveis ou exacerbação respiratória aguda. A conduta terapêutica da infecção por *S. aureus* tornou-se mais complexa com o surgimento de MRSA, que emergiu como um patógeno potencialmente prejudicial na FC, e existem relatos que a infecção pulmonar crônica pelo MRSA confere a estes pacientes um pior desfecho clínico, podendo resultar em aumento da taxa de declínio da função pulmonar⁴⁴⁻⁴⁷. A terapia com antimicrobianos específicos é necessária, a fim de melhorar a função pulmonar dos pacientes com FC⁴⁸.

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.¹⁴

Manifestações nasossinusais da FC são comuns, principalmente a obstrução nasal por polipose nasal e rinossinusite crônica. A extensão da doença nasossinusal pode não se correlacionar com os sintomas. Alguns autores consideram os seios paranasais como um dos principais sítios de adaptação da *P. aeruginosa* ao trato respiratório do hospedeiro⁴¹, razão pela qual alguns centros recomendam intervenções cirúrgicas de seios paranasais, precocemente em pacientes com FC⁴⁹.

Infertilidade ou subfertilidade em ambos os sexos costumam acompanhar a FC. Enquanto a infertilidade feminina parece estar relacionada ao espessamento do muco cervical, nos homens relaciona-se à ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes¹⁴.

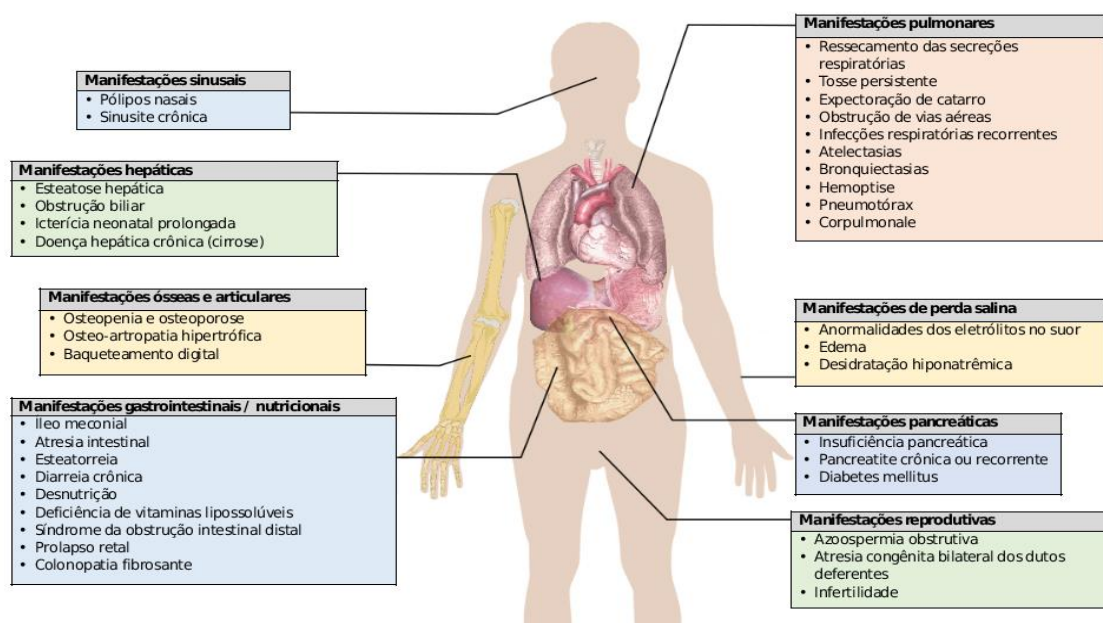


Figura 2: Manifestações clínicas da fibrose cística⁵⁰.

4. CASOS ESPECIAIS

4.1. Casos inconclusivos de FC (CRMS/CFSPID)

Casos de síndrome metabólica relacionada à disfunção de *CFTR* (CRMS - *CFTR* related metabolic syndrome) ou diagnóstico inconclusivo de FC após triagem (CFSPID - *Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnostic*) são definidos pelo resultado de triagem neonatal positiva, mas



sem diagnóstico de certeza ou sem descartar a possibilidade de FC^{51,52}. Trata-se de situação mais frequente em países que incorporaram os testes genéticos no algoritmo de triagem neonatal⁵¹.

A definição desse diagnóstico é estabelecida em lactentes com um teste de triagem neonatal positiva e um teste do suor normal (menor que 30 mmol/L) com duas variantes identificadas no teste genético, uma ou nenhuma delas classificada como causadora de FC **OU** um teste do suor de valor intermediário (entre 30 e 59 mmol/L) e um teste genético com apenas uma variante causadora de FC ou nenhuma variante identificada (Quadro 2)^{51,52}.

Quadro 2: Critérios diagnósticos de *CRMS/CFSPID*^{51,52}.

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

A relevância da identificação desses casos é relacionada ao risco de que parte deles desenvolva manifestações da FC com o passar do tempo. Preconiza-se que o teste do suor seja repetido em locais com experiência bem demonstrada e que o indivíduo seja avaliado e acompanhado em CR especializado em FC. Esse seguimento pode ser distinto do que se recomenda para indivíduos com diagnóstico estabelecido de FC, com menor frequência de consultas e de exames subsidiários^{51,52}. 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*⁵¹, restritos às instituições de pesquisa. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais de crianças classificadas como *CRMS/CFSPID*.

4.2. Crianças com menos de 6 anos de idade

4.2.1. Uso da alfadornase

Nos casos de pacientes com menos de seis anos de idade, o uso de alfadornase pode ser considerado quando houver sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)⁵³.

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

A prevalência da infecção por *P. aeruginosa* aumenta com a idade, com culturas bacterianas do trato respiratório positivas em cerca de 30% dos lactentes, 30%–40% das crianças com 2–10 anos de idade e 60%–80% dos adolescentes e adultos com FC. Frequentemente, os pacientes jovens com infecção precoce por *P. aeruginosa* apresentam sintomas mínimos com função pulmonar normal. Isso destaca a necessidade de melhores medidas de desfecho clínico para crianças pequenas, como tomografia de tórax para avaliar bronquiectasia precoce ou testes de função pulmonar em lactentes e pré-escolares para detectar aprisionamento de ar e redução de fluxos nas pequenas vias aéreas⁵⁴. Porém, como evidenciado em ensaios clínicos controlados por placebo sobre infecção crônica por *P. aeruginosa* que demonstram eficácia clínica com a administração de terapia antipseudomonas, é possível que essa terapia, administrada durante a infecção precoce e intermitentemente, também tenha um impacto positivo em desfechos como exacerbações e função pulmonar. Ainda é possível que a própria *P. aeruginosa* seja menos patogênica durante a infecção inicial e intermitente, e só tenha impacto prejudicial significativo quando a infecção crônica é estabelecida e ao aumentar a densidade bacteriana nas vias aéreas.

As crianças com erradicação sustentada após terapia antipseudomonas para *P. aeruginosa* recém-adquirida têm resultados microbiológicos de longo prazo significativamente melhores do que aquelas que não conseguiram permanecer livres da *P. aeruginosa*, incluindo tempos mais longos de erradicação em pacientes com *P. aeruginosa* crônica e com FC mucoide. É bem estabelecido que a infecção crônica por *P. aeruginosa* acelera o declínio da função pulmonar e que o tratamento da infecção precoce é preconizado, sendo antibióticos inalados como a tobramicina comumente prescritos para a erradicação. O tratamento com TIS (tobramicina solução inalatória) por 28 ou 56 dias em caso de doentes de FC é eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção precoce por *P. aeruginosa* com FC^{54–57}. É recomendado atualmente o uso de terapia baseada na cultura bacteriana como uma conduta eficaz para o tratamento da infecção precoce por *P. aeruginosa*. O tratamento de erradicação da *P. aeruginosa* costuma incluir antibióticos inalatórios, associados ou não à antibioticoterapia por via oral ou por via intravenosa⁴⁸.



4.2.3. Uso do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/EPAP

Em crianças acima de três anos com fibrose cística, é indicada a terapia com dispositivo fisioterapêutico gerador de pressão positiva expiratória na via aérea (PEP/EPAP) com o objetivo de mobilizar secreções pulmonares e melhorar a função pulmonar.

Os dispositivos geradores de pressão positiva expiratória podem ser utilizados de forma oscilatória (*Flutter/Shaker*) ou contínua, neste último caso, com a possibilidade de variação manual da pressão expiratória (PEP/EPAP) durante a execução.

O uso de dispositivos PEP/EPAP foi avaliado pela Conitec para 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.

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 PEP entre 10 a 20 cm H₂O 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 pode aumentar. Por exemplo, se o paciente iniciou o exercício com PEP de 5 cm H₂O, na segunda série, ele pode aumentar para 10 cm H₂O, conforme indicação do fisioterapeuta e adaptação do paciente.

Os dispositivos PEP/EPAP são de fácil uso e manutenção e podem ser utilizados por crianças de três anos de idade ou mais. Entretanto, pacientes e cuidadores devem ser orientados quanto à sua assepsia e manuseio, suas contra-indicações, 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 superior⁵⁸.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

medicamentosa, teste de elastase pancreática fecal e ventilação não invasiva e transplante, serão considerados os critérios de inclusão citados a seguir.

5.1. Alfadornase

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

5.2. Tobramicina

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

- Isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória. A primeira identificação desse germe em culturas de secreção respiratória deve ser seguida de tentativa de erradicação (tratamento por 28 dias com tobramicina inalatória, 300 mg duas vezes ao dia) para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências clínicas agudas e em longo prazo, que podem influir negativamente no prognóstico da doença¹³; ou
- Infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa*. Em caso de falha da erradicação da *Pseudomonas aeruginosa*, a infecção é considerada crônica, e o tratamento em longo prazo com tobramicina inalatória deve ser iniciado^{13,40}.

5.3. Pancreatina

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

5.4. Ivacaftor

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com idade igual ou maior de seis anos e, pelo menos, 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações de *gating*



(classe III) no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

5.5. Colistimetato de sódio

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

5.6. Teste de elastase pancreática fecal

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com dúvida diagnóstica para insuficiência pancreática exócrina.

5.7. Transplante de pulmão

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

5.8. Ventilação não invasiva (VNI)

Serão elegíveis para VNI com pressão positiva em dois níveis na via aérea (BiPAP) pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão no SUS. O tratamento padrão considerado foram as técnicas e manobras de fisioterapia respiratória, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

- Pacientes com bronquiectasias sem diagnóstico confirmado de FC;
- pacientes com insuficiência pancreática exócrina de outras etiologias; ou

- intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da FC é complexo. Preconiza-se acompanhamento em CR por equipe multidisciplinar logo após o diagnóstico ou durante o processo de investigação após a triagem neonatal, já que, frequentemente, os testes do suor são realizados em laboratórios ligados a esses centros. A FC, por peculiaridades de acometimento multissistêmico e crônico, necessita tratamento abrangente e eficaz, que resulte em aumento da expectativa de vida dos pacientes. Adultos com FC têm aumentado a demanda dos CR, os quais necessitam adequação quantitativa e qualitativa, pela complexidade inerente à doença^{5,14,59-61}.

Serviços pediátricos e de adultos de FC são bastante diferentes. Adultos têm o comando e as decisões dos seus cuidados. Centros pediátricos necessitam atender a demandas próprias da infância, tanto na estrutura como na disponibilidade dos profissionais da saúde. Centros de adultos necessitam recursos para atender casos de maior complexidade (comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além de gravidez). A passagem do adolescente para um centro de adultos é desafiante, e há evidências de que programas de transição otimizam o processo dessa transferência¹⁴.

7.1. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético corresponde a um processo de comunicação que lida com condições associadas à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Tem como objetivo a assistência e a educação, auxiliando o indivíduo e sua família a compreenderem o diagnóstico e como a hereditariedade contribui para a ocorrência da doença, bem como as suas opções reprodutivas. Essa abordagem deve ser ofertada, idealmente, aos indivíduos com diagnóstico de fibrose cística e seus parentes, por equipe multidisciplinar habilitada que inclua geneticista clínico^{62,63}.



7.2. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Fisioterapia

A fisioterapia tem papel significativo no tratamento da FC, com atuação preponderante e de caráter abrangente e contínuo, desde o nascimento até a fase adulta dos indivíduos acometidos⁶⁴⁻⁶⁶. Mesmo com o diagnóstico precoce, a progressão da doença é inevitável. Isso porque a deterioração do sistema respiratório é a causa de maior morbidade da doença, e está presente nos primeiros meses de vida, com remodelamento brônquico e obstrução bronquiolar, os quais evoluem para bronquiectasias, destruição do parênquima pulmonar e consequente diminuição da função pulmonar e da capacidade funcional^{48,67}. Nos últimos anos, o diagnóstico e as condutas para o gerenciamento da FC tiveram evolução significativa no mundo e no Brasil⁶⁷.

A VNI pode ser utilizada como coadjuvante da terapia de desobstrução brônquica e em pacientes com doença respiratória avançada e insuficiência hipercápnica. Além disso, a VNI noturna também deve ser considerada para pacientes com hipercapnia crônica, após avaliação criteriosa do sono^{68,69}.

A fisioterapia respiratória (FR) diária é preconizada para todos os pacientes com FC, mesmo para os assintomáticos. A FR tem benefícios clínicos comprovados quando comparada à ausência dessa intervenção, sem evidência de superioridade entre as diferentes técnicas. Na criança com até 3 anos de idade, é imprescindível o treinamento dos pais para as técnicas manuais de desobstrução brônquica. Com o crescimento da criança e as avaliações periódicas pela equipe multiprofissional, podem ser utilizados dispositivos para aquisição de independência e maior adesão do paciente, como máscaras de pressão expiratória positiva¹⁴. A atenção fisioterapêutica cientificamente embasada, segura e resolutive, 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 de pressão expiratória positiva de uso individual do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) tem o potencial de reduzir o número de sessões de fisioterapia necessárias, além de promover a autonomia do paciente. Assim, o uso desse equipamento pode ser considerado no cuidado do indivíduo com fibrose cística⁵⁸.

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 semana¹⁴. Pacientes com FC apresentam, frequentemente, limitação progressiva ao exercício físico e redução das atividades de vida diária. As causas principais da intolerância ao exercício estão associadas à redução da capacidade e da reserva ventilatória, perda da massa muscular esquelética periférica e diminuição da função cardiovascular⁷⁰. A atividade física regular é importante para a manutenção da capacidade funcional e da função pulmonar. Indivíduos com FC mais ativos fisicamente possuem um consumo de oxigênio (VO_2) dentro do previsto durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e apresentam melhor condicionamento físico, função pulmonar normal e melhor qualidade de vida⁷¹. Revisão recente mostra que pacientes com FC e VO_2 menor que 82% do previsto têm risco cinco vezes maior de mortalidade, assim como melhores valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e de índice de massa corporal (IMC) estão associados à maior sobrevida nessa população⁷².

A recomendação de atividade física deve contemplar tanto o treinamento de força muscular quanto o treinamento aeróbico para esses pacientes⁷⁰. Estudos mostram melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida e pequena redução no declínio da função pulmonar⁷³⁻⁷⁵.

Embora dados sobre programas de reabilitação pulmonar (PRP) na FC sejam limitados, a adesão ao PRP também pode ser benéfica na preparação para o transplante de pulmão e exigida por alguns centros no país⁷⁴. A indicação de reabilitação pulmonar deve, portanto, ser considerada em pacientes com doença pulmonar avançada⁶⁸. Nesses casos, os profissionais de educação física podem auxiliar.

Nutrição

Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas, considerando que há necessidades nutricionais peculiares na doença que incluem dieta hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com reposição das vitaminas lipossolúveis e de sais minerais, que devem ser adequadas de acordo com as necessidades específicas de cada paciente⁷⁶. Lactentes até os dois anos de idade devem receber reposição de cloreto de sódio (NaCl) na dose de 2,5 mEq/kg/dia (1 g de sal = 17 mEq de NaCl) para evitar desidratação hiponatrêmica.

O paciente com FC deve ter seu estado nutricional avaliado desde o diagnóstico da doença, tendo como premissa a conduta nutricional ideal para se atingir a ingestão nutricional total, incluindo consumo de energia (calorias), necessidades nutricionais estimadas e reposição enzimática pancreática quando necessário. O acometimento pancreático da FC pode levar a má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas A, D, K e E, bem como deficiências de outros minerais^{77,78}. Por este motivo, os pacientes precisam ser monitorados sob seu estado nutricional e suplementada a vitamina necessária, caso o paciente esteja em déficit. Além disso, o estado nutricional debilitado e o pouco crescimento somático causam a diminuição da função pulmonar e a resposta à doença pulmonar. Por sua vez, as infecções bacterianas, recorrentes nesta população, afetam o apetite, prejudicando o crescimento linear, e aumentam o gasto energético⁷⁹. 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 sexo⁸⁰.

As necessidades nutricionais aumentam dependendo do grau de má absorção, função pulmonar, inflamação crônica e exacerbações pulmonares agudas. Preconiza-se que a criança com FC consuma cerca de 35%-40% da energia na forma de lipídios, 20% da proteína e 40%-45% dos carboidratos, assim como aumente a ingestão de ácidos graxos essenciais (ex. Linoleico), para melhor crescimento e sobrevida^{81,82}. A necessidade proteica também é maior no paciente com FC, para manutenção e aumento de massa magra e contribuição na força de músculos respiratórios. Um aumento de 1,5 a 2 vezes a recomendação diária de proteína para a idade é sugerido nestes pacientes^{81,83}. 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 crianças⁸⁴.

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

Pessoas com estado nutricional normal devem receber aconselhamento nutricional preventivo. O estado nutricional normal é classificado como:

- Idade até 24 meses de idade: peso e altura maior ou igual ao percentil 50 (P50);
- idade de 2 a 18 anos: IMC maior ou igual ao P50;

- adultos: IMC 18,5 kg/m² a 22 kg/m² (mulheres) e 18,5 kg/m² a 23 kg/m² (homens) ou ausência de perda de peso.

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

- Idade até 24 meses de idade: peso e altura abaixo do percentil 10 (P10);
- Idade de 2 a 18 anos: IMC se mantendo abaixo do P10 ou perda de peso de 2 pontos percentis desde a última consulta e parada do ganho de altura; e
- adultos: IMC se mantendo abaixo de 18,5 kg/m² ou persistência da perda de peso (acima de 5%) e baixa estatura⁸¹.

Para lactentes, um esforço maior deve ser realizado em manter uma oferta hipercalórica, visto que vários estudos têm demonstrado que a boa evolução nutricional nos 2 primeiros anos promove melhor saúde pulmonar em longo prazo. Deste modo, o aleitamento materno deve ser incentivado de maneira exclusiva até 6 meses de idade e oferta hipercalórica deve ser garantida desde a alimentação complementar. Devem ser feitas modificações da dieta ou suplementos nos lactentes com peso e estatura entre os percentis 10 e 50 e nos pacientes de 2 a 18 anos com IMC entre os percentis 10 e 50, perda de peso ou falta de ganho de peso recentes (ponto de corte para intervenção abaixo do percentil 50)⁸¹.

Transplante Pulmonar

O transplante pulmonar deve ser considerado nos pacientes com FC conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, do Ministério da Saúde¹²⁸. Está indicado quando a expectativa de vida prevista é menor do que 50% em dois anos e com limitações funcionais de classe III ou IV, na classificação *New York Heart Association*. A queda do VEF1 abaixo de 30% está relacionada a uma mortalidade em dois anos em torno de 40% no sexo masculino e 55%, no sexo feminino. Como o tempo médio de espera em lista é de cerca de dois anos, os pacientes adultos com FC devem ser encaminhados com as seguintes condições: VEF1 menor que 30%; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos menor que 400 metros; piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino; hipoxemia ou hipercapnia (PaO₂ menor que 60mmHg / PaCO₂ maior que 50 mmHg); e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maior que 35 mmHg. Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente. Quanto à faixa pediátrica, os resultados de longo prazo são menos consistentes e, apesar dos critérios de encaminhamento serem

semelhantes aos citados, a indicação deve ser individualizada, levando-se em conta a disponibilidade e *expertise* da equipe de transplante responsável¹⁴.

Outras manifestações

Diabete melito – Com o desenvolvimento de diabetes relacionado à FC, há piora da nutrição e da função pulmonar, aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mesmo em sua fase assintomática¹⁴⁶. Preconiza-se que todo paciente com FC acima de 10 anos de idade submeta-se ao teste de tolerância oral à glicose anualmente, preferencialmente em momento de estabilidade clínica, quando há piora clínica inexplicável, antes de transplante, quando em uso de corticoide sistêmico, antes e durante a gestação e quando em uso de alimentação enteral¹⁴. Não há consenso definido quanto ao tratamento da intolerância à glicose. Os critérios para diagnóstico são os mesmos do diabete melito (DM) não relacionado à FC e o tratamento deve seguir os PCDT do DM 1 e do DM 2, do Ministério da Saúde¹³².

Doença óssea: A baixa densidade mineral óssea é comum na FC, podendo ocorrer desde a infância. Preconiza-se a realização da densitometria óssea a partir de 8 a 10 anos e repetida a cada 1 a 5 anos, dependendo da apresentação clínica. Os resultados devem ser ajustados para sexo, idade e etnia¹⁴. O tratamento deve seguir o PCDT da Osteoporose do Ministério da Saúde¹³².

Doença dos seios nasais: Todo paciente com FC deve ser orientado quanto à realização de lavagem nasal de alto volume com cloreto de sódio 0,9%, diariamente, o que auxilia na eliminação de secreções nos seios paranasais, melhora os sintomas locais e previne complicações infecciosas. Em casos refratários, preconiza-se também o uso de soluções hipertônicas, como cloreto de sódio a 3%. Pode ser considerado o tratamento com anti-inflamatórios, antibióticos e corticosteroide tópicos. A intervenção cirúrgica deve ser considerada na persistência da obstrução nasal após tratamento clínico otimizado, na obstrução anatômica, na relação com exacerbações pulmonares, em casos de transplante pulmonar ou se os sintomas afetam a qualidade de vida¹⁴.



Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/EPAP

A terapia com dispositivo fisioterapêutico gerador de pressão positiva expiratória na via aérea (PEP/EPAP) tem o objetivo de mobilizar secreções pulmonares e melhorar a função pulmonar e é indicado para crianças acima de três anos com fibrose cística, conforme descrito em casos especiais. Seu uso foi avaliado pela Conitec para 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 silicone⁵⁸.

7.3. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

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

Insuficiência pancreática:

Enzimas pancreáticas são indicadas com o objetivo de aumentar a absorção de gordura e demais nutrientes, reduzir a frequência de evacuações, melhorar a consistência das fezes e favorecer ganho ponderal desses pacientes⁸⁵⁻⁹⁴. As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno e, para não sofrerem inativação pelo ácido do estômago após uso por via oral, a maioria é apresentada na forma de grânulos ou microesferas revestidas externamente para assegurar sua proteção, permitindo a dissolução somente em pH acima de 5,5, em nível duodenal^{95,96}. 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^{92-94,97-99}. Para pacientes que persistem com esteatorreia, apesar do uso de doses elevadas de enzima, está indicado investigar outras causas, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar.

Doença hepática relacionada à FC (DHFC):

Preconiza-se vigilância e intervenção nutricional para pacientes com DHFC. Não se preconiza o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) para esses pacientes, frente às evidências clínicas e experimentais atuais do mecanismo fisiopatológico da doença¹⁰⁰⁻¹⁰³: não há colestase à microscopia eletrônica e a fibrose ductal não está acompanhada de atividade inflamatória significativa¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Os estudos concluíram pela ausência de efeitos significativos do uso de AUDC na DHFC, com exceção de discreta redução nas atividades das enzimas hepáticas¹⁰⁵, além de

mostrarem que ele não evitou o desenvolvimento de doença hepática grave, observada em 5% dos pacientes¹⁰⁶, o que é compatível com a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) de 2013, pela não incorporação desse medicamento para o tratamento da DHFC no SUS¹⁰⁷.

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

Fluidificação e eliminação de secreções respiratórias:

O tratamento diário da doença pulmonar da FC deve incluir sempre nebulizações, quer seja de solução salina isotônica, hipertônica ou de medicamentos, com nebulizadores a jato que produzam partículas de até 3 micras. Nesse sentido, é essencial que todo paciente tenha um sistema de nebulização em domicílio, pois o tratamento costuma envolver mais de uma nebulização por dia. Os cuidados de higienização recomendam limpeza após cada uso, com desinfecção diária por fervura, uso de álcool 70% a 90%, álcool isopropílico ou peróxido de hidrogênio a 3%¹⁴. As nebulizações com cloreto de sódio devem ser realizadas de duas a três vezes por dia.

A solução salina hipertônica, mucocinética, atua como hidratante das vias aéreas e provoca tosse, auxiliando na eliminação das secreções pulmonares. É administrada na concentração de 7%, reduzindo exacerbações respiratórias, melhorando a função pulmonar e a qualidade de vida^{108,109}. A utilização é geralmente segura e bem tolerada, mas deve ser precedida pela inalação de broncodilatadores, já que pode causar broncoespasmo¹⁴. É complementar ao tratamento com alfadornase, exceto para crianças que ainda não iniciaram seu uso¹¹⁰. A dose preconizada é de 4 mL por inalação 2 vezes ao dia. Aconselha-se fisioterapia respiratória após a nebulização, para otimização de clareamento das secreções pulmonares^{108,109}.

A alfadornase é utilizada pela via inalatória com o objetivo de reduzir a viscosidade do muco das vias aéreas dos pacientes com FC, facilitando a expectoração e contribuindo para a desobstrução das vias aéreas⁸¹⁻⁹². Está indicada, também, a partir dos seis anos de idade nos estágios iniciais da doença por sua ação anti-inflamatória, o que pode estar associado a uma evolução mais favorável e aumento da sobrevida^{36,106-109}. Deve ser considerada nos pacientes mais jovens com sintomas respiratórios persistentes ou evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo)⁵³.



Tratamento das infecções respiratórias:

O tratamento de erradicação na infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* visa eliminar a bactéria e postergar a infecção crônica. Existem diversas possibilidades terapêuticas, não havendo superioridade de uma em relação à outra. O uso de antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica, oferecendo alternativa relevante de tratamento na FC¹¹⁰. O uso regular retarda a deterioração da função pulmonar em pacientes cronicamente infectados pela *P.aeruginosa*^{37,111–114}.

A tobramicina é o antibiótico mais estudado^{114–116}, com uso inalatório preconizado para pacientes acima dos 6 anos com infecção crônica por *P. aeruginosa*, independentemente da gravidade da doença.

Já 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 pode ser administrado pela forma inalatória ou intravenosa^{40,126,132,133}. A via inalatória tem como principal indicação o tratamento da colonização e infecções do pulmão causadas por *Pseudomonas aeruginosa* suscetíveis ao fármaco em pacientes com fibrose cística e, nesta via, os resultados são semelhantes aos da tobramicina inalatória^{40,126,132,133}. 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. É uma alternativa consistente, podendo ou não ser associada ao ciprofloxacino por via oral. O sucesso na erradicação é definido como ausência da bactéria por um ano nas culturas subsequentes ao término do tratamento. O tratamento de erradicação, além dos benefícios clínicos significativos, pode ser custo efetivo^{117–120}.

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)^{121–124}.

O medicamento ivacaftor é um potencializador da proteína *CFTR*, facilitando o transporte de cloreto ao aumentar a probabilidade de abertura do canal, com efeito dependente da quantidade de proteína *CFTR* na superfície celular e de sua responsividade à ação do fármaco. Seu uso foi avaliado pela Conitec e recomendada a sua incorporação ao SUS, conforme Relatório de Recomendação nº 581 de dezembro de 2020¹⁴². Assim, o ivacaftor foi incorporado para tratamento de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R¹²⁵.

A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas e elevada razão de custo-efetividade¹²⁶.

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 vida¹²⁷.

Imunização:

Todo paciente com FC deve ser encaminhado para a vacinação preconizada no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, a partir do nascimento¹³². Além disso, pacientes com FC devem ser imunizados contra hepatite B, devido ao risco de hepatopatia relacionada à doença, assim como contra influenza e pneumococo, devido à doença pulmonar crônica apresentada por esses indivíduos.

7.4. FÁRMACOS

- Alfadornase: ampolas de 2,5 mg em 2,5 mL de solução.
- Colistimetato de sódio: pó para solução injetável ou inalatória contendo 80 mg (1 milhão de UI) e 160 mg (2 milhões de UI).

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

7.5. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Alfadornase: 2,5 mg uma vez ao dia, com nebulizador apropriado (sistema a jato ou malha vibratória)¹³⁴⁻¹³⁶. Pacientes com doença pulmonar mais grave ou com exacerbações frequentes podem se beneficiar com inalação duas vezes ao dia¹³⁷. Deve ser inalada, no mínimo, 30 minutos antes da fisioterapia respiratória, para melhores resultados^{134,135,138,139}. 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^{140,141};
- Colistimetato de sódio: para uso inalatório, preconiza-se o uso de 1 a 2 milhões de UI, inalada duas ou três vezes ao dia de forma contínua. Deve ser administrado após a fisioterapia respiratória e outros tratamentos inalatórios para maior eficácia, quando utilizados, podendo 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 entre 2,5 mg/kg/dia e 6 mg/kg/dia para pacientes até 60 kg, divididas em 2 a 4 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))
- Ivacaftor: 1 comprimido a cada 12 horas, com dose diária total de 300 mg, nos casos de paciente com idade igual ou maior que 6 anos e pesando pelo menos 25 kg;
- Pancreatina: 500 a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, ajustando para mais se a resposta terapêutica não for satisfatória (persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal), sendo a dose inicial estimada pelo peso do paciente e pelo grau de ingestão de gordura da dieta. A dose máxima não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pelos riscos de colonopatia fibrosante¹⁴²⁻¹⁴⁴.

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

**Tabela 1. Recomendações para o uso de enzima pancreática** ^{145,146}

-
- Administração antes de refeições e lanches;
 - Cápsulas devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente;
 - Se a refeição se prolongar por mais de 40 minutos, é conveniente repetir a dose durante a alimentação;
 - Lactentes e crianças devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno, purê, fórmula infantil ou sucos de maçã ou laranja. Evitar o contato direto e contínuo das microesferas com a mucosa oral pelo risco de úlceras. Inspeccionar a boca após as refeições e retirar as microesferas, se necessário. Não devem ser dissolvidas ou trituradas, para não diminuir sua eficácia¹⁴⁷;
 - 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^{148,149}, monitorando-se a resposta clínica¹⁵⁰.
-

- Tobramicina: 300 mg (uma ampola), inalados duas vezes durante 28 dias, após a fisioterapia respiratória¹¹⁰. Nebulizar com broncodilatador antes da tobramicina, para prevenir broncoespasmo. O antibiótico inalatório deve ser administrado após a fisioterapia respiratória para maior eficácia no pulmão com menor quantidade de secreção.

7.6. TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Alfadornase: O tratamento é contínuo, sem duração previamente definida. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento^{151–155}, além de redução dos sintomas respiratórios e do número de exacerbações pulmonares^{169–171}.
- 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, onde 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 ano¹⁴.

- Ivacaftor: É preconizado o uso contínuo. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de terapia. O tratamento deve ser interrompido se o paciente apresentar elevação de aminotransferases/transaminases (ALT/TGP; AST/TGO) séricas acima de 3 vezes o limite superior da normalidade ou se os objetivos de eficácia preconizados não sejam atingidos após 3 meses, quais sejam: redução de, pelo menos, 30 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro) e aumento do VEF1 igual ou maior a 5% do valor prévio. Se o paciente apresentar exacerbação pulmonar infecciosa nos primeiros 3 meses de tratamento, o uso deve ser mantido e a reavaliação postergada por 30 dias¹²⁵.
- Pancreatina: O tratamento deve ser mantido indefinidamente.
- Tobramicina: A antibioticoterapia com tobramicina para a erradicação da *P. aeruginosa* deve ser prescrita por um período de 28 dias. Caso a bactéria seja novamente isolada em culturas de secreção respiratória ao final deste período, a prescrição pode ser repetida^{117–119}. Então, a antibioticoterapia continua a ser feita em ciclos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina. O tratamento somente deverá ser suspenso se o paciente permanecer sem *P. aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano¹¹⁰.

7.7. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

8. MONITORAMENTO

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

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

A coleta de secreção respiratória para cultura pode ser feita por ocasião das consultas, com intervalo máximo de três meses, nas exacerbações pulmonares agudas e após tratamento de erradicação de patógenos. Preconiza-se triagem anual para micobactérias e fungos nos casos de paciente que expectora ou quando a evolução clínica é desfavorável^{14,111}. 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 horas¹⁴. 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 específico¹⁵⁹. Além disso, a identificação das espécies bacterianas, por métodos fenotípicos ou automatizados, pode ser realizada¹⁴.

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



A oximetria de pulso é um exame simples e não invasivo e deve ser procedida em toda consulta, para avaliar a saturação de oxigênio do paciente¹⁴.

A radiografia de tórax é o método mais difundido entre os pacientes com FC, com boa correlação com os testes de função pulmonar na detecção da progressão da doença^{160,161}. 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^{162–164}. O benefício da realização de TC em lactentes é questionável, com obstáculos técnicos inerentes a esta faixa etária¹⁶⁵. A ressonância magnética (RM) de tórax pode ser uma opção nestes casos, por ser isenta de radiação¹⁶⁶. Por sua vez, deve-se indicar TC de tórax de alta resolução na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. Ainda, seguimento periódico, individualizado, com TC de tórax a cada dois a quatro anos, pode ser indicado. Nos quadros de exacerbação, radiografia e TC de tórax podem ser utilizadas, tendo em mente a menor dose de radiação possível^{167,168}.

Pacientes com FC têm maior risco de câncer de colorretal¹⁶⁹.

As reações adversas da alfadornase são raras e incluem rouquidão, erupção cutânea, faringite, laringite, dor torácica e conjuntivite^{152,154}. 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^{106,170}.

Para o uso de ivacaftor, preconiza-se realização de espirometria e controle de peso e altura 30 dias após o início de seu uso, para avaliação da resposta terapêutica. Após três meses, são preconizados espirometria, teste do suor (cloridômetro), peso e altura para avaliação da eficácia e para decisão da continuidade do tratamento, além de exames laboratoriais da função hepática para avaliação de segurança. Ressalta-se que o ivacaftor será reavaliado quanto à sua efetividade três anos após a sua disponibilização no SUS, segundo o Relatório de Recomendação nº 581/2020, da Conitec¹²⁵.

Doses altas de pancreatina aumentam o risco de colonopatia fibrosante^{142–144}.

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 persistentes¹¹⁰. É aconselhável que a primeira dose seja realizada sob supervisão médica e que um broncodilatador de rotina seja administrado antes da sua aplicação, especialmente se isso fizer parte do esquema terapêutico do doente. A tobramicina inalatória é contraindicada em pacientes com asma.

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.*¹⁴ 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 a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou 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 com 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. GESTÃO E CONTROLE

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

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

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

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

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

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

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao

Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

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

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

11. REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015/05/14. 2015;1:15010.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2019/09/27. 2020;8(1):65–124.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2007/06/04. 2008;7(1):15–22.
4. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(5):360–7.
5. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - 2018. 2020.
6. Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjee Singh M, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell*. 1992;68(4):809–18.
7. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. 2006;440(7083):477–83.
8. Quinton PM. The neglected ion: HCO₃⁻. *Nat Med*. 2001;7(3):292–3.

9. Cystic Fibrosis Mutation Database.
10. Welcome to CFTR2 | CFTR2.
11. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):58–65.
12. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2018 Mar;17(2):218–27.
13. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–78.
14. 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.
15. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1.
16. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019/11/03. 2019;40(6):701–14.
17. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007;151(1):85–9.
18. Siddaiah R, Thau E, Graff G. Effect of topiramate on sweat chloride level while screening for cystic fibrosis. *BMJ Case Rep.* 2018/09/05. 2018;2018.
19. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde F V. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2014/01/31. 2014;13(5):528–33.
20. da Silva Filho LVRF, Maróstica PJC, Athanazio RA, Reis FJC, Damaceno N, Paes AT, et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *J Cyst Fibros.* 2020/08/17. 2020;
21. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl 2:S32–9.
22. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019/10/28. 2019;40(6):775–91.
23. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic

- Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/10/28. 2019;40(6):825–41.
24. 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*. 2017/03/17. 2017;62(5):1119–30.
 25. 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*. 2018/01/31. 2018;16(8):1220-1228.e4.
 26. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. p. 101p.
 27. Ode KL, Chan CL, Granandos A, Putman M, Moheet A. Endocrine Complications of Cystic Fibrosis: A Multisystem Disease of the Endocrine Organs. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/11/03. 2019;40(6):810–24.
 28. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):443–8.
 29. Rowland M, Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):461–6.
 30. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2019/02/21. 2019;23(2):263–77.
 31. Dana J, Girard M, Debray D. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):192–8.
 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*. 2019;34(6):482–9.
 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*. 2017;23(6):562–9.
 35. Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, Karnsakul W, Murray KF, Alonso EM, et al. Variceal Hemorrhage and Adverse Liver Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis Cirrhosis. *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(1):122–7.
36. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1574–5.
 37. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963–70.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen HK, Ciofu O, Høiby N, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*. 2012/11/13. 2012;10(12):841–51.
 42. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018/08/29. 2018;31(4).
 43. 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.
 44. 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).
 45. Zobel, 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.
 46. 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.
 47. Esposito, Susanna; Pennoni, Guido; Mencarini V et al. Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* in Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2019;10:849.

48. Hospital RB. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. Edition 8 th, editor. 8 th edition. 2020.
49. Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1):e1-4.
50. Mansour G. Cystic fibrosis. *Pulmonology Advisor*. 2019.
51. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr*. 2017;181S:S45-S51.e1.
52. Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros*. 2019/04/24. 2019;18(6):778–80.
53. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813–20.
54. Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, Deseyne S, De Baets F. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2013 Jan;12(1):1–8.
55. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2017 May;16(3):395–400.
56. Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Gibson RL, Williams J, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study'. *Contemp Clin Trials*. 2009 May;30(3):256–68.
57. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso FJ, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Jul;42(7):610–23.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em 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. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. p. 90p.

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*. 2014;13 Suppl 1:S3-22.
60. Okumura MJ, Kleinhenz ME. Cystic Fibrosis Transitions of Care: Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2015/12/23. 2016;37(1):119–26.
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*. 2015/10/09. 2016;47(2):420–8.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
63. BRASIL. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentiv. *Diário Of da União*. 2014;
64. Donadio MVF et al. Respiratory physical therapy techniques recommended for patients with cystic fibrosis treated in specialized centers. *Brazilian J Phys Ther*. 2019;
65. A. WL et al. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;24(1):1–6.
66. ASSOBRAFIR CIÊNCIA. Recomendação Brasileira na Fibrose Cística: um Guia das Boas Práticas Clínicas. São Paulo. 10:25–8.
67. Athanazio RA et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219–45.
68. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020/02/27. 2020;19(3):344–54.
69. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. 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. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. p. 113 p.
70. Rovedder PM, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SS, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respir Med*. 2014/06/26. 2014;108(8):1134–40.

71. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
72. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, da Silva JS, Perez Ruiz M, Donadio MVF. Peak Oxygen Uptake and Mortality in Cystic Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2018/09/11. 2019;64(1):91–8.
73. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*. 2011/05/26. 2011;38(6):1336–42.
74. Jastrzebski D, Ochman M, Ziora D, Labus L, Kowalski K, Wyrwol J, et al. Pulmonary rehabilitation in patients referred for lung transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:19–25.
75. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, von Berg K, Loosen H, Mogayzel PJ. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011/09/03. 2012;11(1):18–23.
76. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D, et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):131–43.
77. Turck et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557–77.
78. Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral; Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Associação Brasileira de Nutrologia. *Terapia nutricional na fibrose cística*.
79. AMBROSIO, Valéria Laguna Salomão; PALCHETTI, Cecília Zanin; NERI, Lenyia de Cassya Lopes; NICOLosi SPZ. *Protocolo de atendimento nutricional em fibrose cística*. São Paulo.
80. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 108:832e9.
81. Turck D, Braegger CP, Colombo C et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–77.
82. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1:51e75.
83. Colombo C, Nobili RM AG. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Exp Rev Respir Med*. 2019;13(6):533–44.
84. CHAVES, Célia Regina M. M.; CUNHA ALP. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev. paul. pediatr., São Paulo* ., p. v. 30, n. 1, pages 131-138,.

85. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2002;1(4):265–8.
86. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):658–66.
87. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pr*. 2010;2010:898193.
88. 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.
89. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1365–71.
90. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009;38(6):693–9.
91. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig Liver Dis*. 2000;32(5):406–11.
92. 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.
93. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):89–103.
94. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):57–72.
95. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal

- malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):35–49.
96. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(2):158–66.
 97. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008227.
 98. 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.
 99. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON®) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: An open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):351–64.
 100. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020/11/14. 2020;21(22).
 101. Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and in Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019/05/07. 2019;8(2):197–207.
 102. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(2):88–92.
 103. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012/10/17. 2012;10:CD000222.
 104. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014/12/15. 2014;(12):CD000222.
 105. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017/09/11. 2017;10(12):CD000222.
 106. 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.
 107. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 38. Ácido ursodesoxicólico para tratamento de doença hepática associada à fibrose cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
 108. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled

- trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–40.
109. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018/09/27. 2018;9:CD001506.
 110. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019/06/06. 2019;7(9):802–9.
 111. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):448–54.
 112. Shah PL et al. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51:119–25.
 113. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G, group consensus working. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009/06/25. 2009;8(5):295–315.
 114. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–42.
 115. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: A report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Nov;36(5):427–32.
 116. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in Lung Function Outcomes in Children with Cystic Fibrosis are Associated with Better Nutrition, Fewer Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infections, and Dornase Alfa Use. *J Pediatr*. 2008;
 117. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018/09/06. 2018;9:CD001127.
 118. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme®) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006 Sep;95(9):1070–4.
 119. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griesse M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar;169(6):719–25.

120. Rozov T, De Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis - A one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Sep;45(9):874–82.
121. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011 Apr;37(4):806–12.
122. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327–35.
123. 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;
124. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018/09/06. 2018 Sep;9(9):CD001127.
125. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 217. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
126. 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.
127. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
128. Cystic Fibrosis Trust. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23] Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition. May 2009. 2009.
129. Silva Filho LVR da, Ferreira F de A, Reis FJC, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013 Jun;39(4):495–512.
130. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1993 Jun;328(24):1740–6.
131. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl*

- J Med. 1999 Jan;340(1):23–30.
132. 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;
 133. 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.
 134. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr;
 135. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Jan;12(1):29–34.
 136. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):286–91.
 137. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative Efficacy and Safety of 4 Randomized Regimens to Treat Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children With Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Sep;165(9):847.
 138. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013 Apr;1(2):158–63.
 139. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014/09/26. 2014;13(6):674–80.
 140. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul;190(2):175–84.
 141. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros*. 2016 Jan;15(1):116–22.
 142. 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.

143. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 579 - Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del. Brasília; 2020.
144. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10:S37–44.
145. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 - Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília; Oct, 2009.
146. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related Mortality in Adults with Cystic Fibrosis. Role of Genotype and Sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(2):194–200.
147. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 17 de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. Brasília; 2019.
148. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SAS/MS Nº 451, de 9 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília; 2014.
149. 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.
150. 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;
151. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
152. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov;2018(11).
153. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(4).
154. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax*. 1995 Dec;50(12):1319–23.
155. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O'Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 May;31(5):383–8.

156. Hausler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S, Meilicke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut*. 2001/02/24. 2000;47(4):598.
157. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(1):80–4.
158. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995;127(5):681–4.
159. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(7):813–7.
160. 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.
161. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):61–4.
162. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999/02/26. 1999;28(2):129–36.
163. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):760–3.
164. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016/08/22. 2016;(8):CD003424.
165. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889–95.
166. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1998 Sep;26(3):155–61.
167. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Apr;37(4):305–10.

168. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016/04/04. 2016;4:CD001127.
169. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007/08/29. 2007;176(10):957–69.
170. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A Case-Controlled Study with Dornase Alfa to Evaluate Impact on Disease Progression over a 4-Year Period. *Respiration*. 2001;68(2):160–4.
171. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV 1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;
172. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med*. 2014/04/12. 2014;34(2):197–217.
173. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007.
174. 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;
175. Ernst CW, Basten IA, Ilsen B, Buls N, Van Gompel G, De Wachter E, et al. Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis: Assessment with Chest CT at Chest Radiography Dose Levels. *Radiology*. 2014 Nov;273(2):597–605.
176. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest Computed Tomography Scores of Severity Are Associated with Future Lung Disease Progression in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct;184(7):816–21.
177. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995 Jun;195(3):649–54.
178. Thia LP, Calder A, Stocks J, Bush A, Owens CM, Wallis C, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax*. 2014 Apr;69(4):320–7.
179. Sileo C, Corvol H, Boelle P-Y, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: Comparison of different scoring systems. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):198–204.
180. Sanders DB, Li Z, Brody AS. Chest Computed Tomography Predicts the Frequency of Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jan;12(1):64–9.

181. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with pseudomonas infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Nov;44(11):1107–17.
182. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):736-745.e14.
183. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. *J Pediatr*. 1998;133(4):486–91.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
ALFADORNASE, COLISTIMETATO, 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, pancreatina, tobramicina para o tratamento da Fibrose Cística.

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

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

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

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

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

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.



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

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

() Sim

() Não

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

() alfadornase

() colistimetato

() ivacaftor

() pancreatina

() tobramicina

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

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

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A proposta desta atualização do PCDT da Fibrose Cística é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), em cujo processo de atualização considerou a Portaria SCTIE/MS nº 26, de 16 de março de 2022, que incorporou o teste de elastase pancreática fecal para pacientes com 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. Ressalta-se que o medicamento tezacaftor-ivacaftor para o tratamento da fibrose cística a partir de 12 anos com mutação foi avaliado pela Conitec e obteve recomendação de não incorporação ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 50, de 01/06/2022.

Cabe destacar que o PCDT de Fibrose Cística publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 25, de 27 de dezembro de 2021, incluiu o medicamento ivacaftor, o qual foi incorporado conforme Portaria SCTIE/MS nº 68, de 31 de dezembro de 2020.

1. Escopo e finalidade do Protocolo

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

Os trabalhos foram conduzidos tendo como base os PCDT vigentes (Portaria SAS/MS nº 08 – 15/08/2017) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Nessa reunião, acordou-se entre o grupo elaborador e o Comitê Gestor que essa atualização abordaria todas as manifestações clínicas da condição, não sendo mais separado em “manifestações pulmonares” e “manifestações pancreáticas”. Ficou estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS, não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Foram elencadas seis novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT e a relatoria do novo texto ficou a cargo dos especialistas presentes. Esses profissionais referenciaram as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizaram os dados epidemiológicos descritos nos PCDT vigentes.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS), participaram do desenvolvimento deste protocolo, metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema.

Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

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

A proposta de atualização do PCDT da Fibrose cística foi apresentada na 99ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em maio de 2022. A reunião contou com a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) e da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES).

4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 53/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da fibrose cística, foi realizada entre os dias 15/08//2022 e 05/09/2022. Foram recebidas 22 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/contribuicoes/2022/CP_CONITEC_053_20_22_Protocolo_Clnico_e.pdf.

5. Buscas da evidência e recomendações

Este PCDT foi desenvolvido conforme processos preconizados pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (**Figura A**). Durante a reunião de escopo deste PCDT seis questões de pesquisa foram levantadas (**Quadro A**):

Questões PICOS/PIROS:

PICO	Pergunta	Material Suplementar
1	Ivacaftor é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com FC com as mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, comparado ao tratamento de suporte, sintomático ou placebo?	-
2	Lumacaftor/ivacaftor é eficaz, seguro e econômico no tratamento de pacientes de idade ≥ 6 anos com FC e homozigotos para a mutação F508del quando comparado ao tratamento vigente?	-
3	O teste de EL-1 é mais acurado que os testes de gordura fecal disponíveis no SUS (Sudam III e Van de Kamer) para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC onde há dúvida diagnóstica?	1
4	O colistimetato sódico, é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao uso de tobramicina ou placebo para o tratamento pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	2
5	VNI é uma opção terapêutica adjuvante segura e eficaz para o tratamento da fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada?	3
6	A fisioterapia com equipamento fisioterápico de pressão expiratória positiva de uso individual, do tipo máscara PEP/EPAP é mais eficaz e segura do que as técnicas tradicionais de fisioterapia, tais como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e	4



	autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares), em pacientes com FC?	
--	---	--

Quadro A. Questões PICO/PIRO elencadas para atualização do PCDT da Fibrose Cística.

P	• População ou condição clínica
I	• Intervenção, no caso de estudos experimentais • Fator de exposição, em caso de estudos observacionais • Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	• Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	• Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

A equipe de metodologistas do projeto PCDT do HAOC foi responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE¹. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase, bem como no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizados e não padronizados para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e checada por outro ou por dois metodologistas independentes, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem dos estudos por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos



estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados. Os estudos excluídos na fase 3 (leitura completa dos textos) tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e pode ser visto ao longo do texto dos apêndices específicos.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2)², os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane - *Risk of Bias* (RoB)³, os estudos observacionais pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I)⁴, e os estudos de acurácia diagnóstica pela ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2)⁵.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. A seguir, podem ser consultadas as estratégias

de busca, síntese e avaliação das evidências para cada as duas questões PICO realizadas para o presente PCDT.

Durante o processo de elaboração do PCDT, a empresa fabricante de ivacaftor, e lumacaftor + ivacaftor enviaram dossiê à Conitec para avaliação dessas tecnologias pela incorporação. Assim, o grupo elaborador procedeu à avaliação somente das perguntas 3 a 6. Maiores informações sobre o processo de tomada de decisão do ivacaftor e do ivacaftor + lumacaftor podem ser consultadas nos relatórios de recomendação nº 581/2020⁶, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf e nº 579 /2020⁷, 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). Ainda, foi avaliado pela Conitec durante o processo de atualização do PCDT, o Tezacaftor-ivacaftor para o tratamento da fibrose cística a partir de 12 anos, que obteve recomendação de não incorporação, conforme Relatório de Recomendação nº 728/2022 disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220601_relatorio_728_tezacaftor_ivacaftor_fc.pdf e a ampliação de uso da dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos de idade, Relatório de Recomendação x/2022, disponível em x.

TESTE DE ELASTASE PANCREÁTICA FECAL PARA PACIENTES COM DÚVIDA DIAGNÓSTICA DE INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA^{8,9}

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “O teste de EL-1 é mais acurado que os testes de gordura fecal disponíveis no SUS (Sudam III e Van de Kamer) para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC onde há dúvida diagnóstica?”

Nesta pergunta, população (P) foram os pacientes com fibrose cística (FC) com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina; teste índice (I) foi o teste de elastase pancreática fecal (independentemente do método diagnóstico); teste referência (R) foi o teste de dosagem gordura fecal (Sudam III e Van de Kamer); *outcomes*/desfechos (O) primários foram sensibilidade e especificidade e secundários, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa; e os desenhos de estudo (S) foram ensaios clínicos randomizados, estudos caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de acurácia diagnóstica.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 711, de fevereiro de 2022 - Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística⁸.

A) Busca da Evidência

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PIROS, foi realizada uma busca em 31 de agosto de 2020 nas plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library. Não houve restrições com relação à data de publicação e em relação ao idioma na busca inicial. As estratégias de busca podem ser vistas no **Quadro B**.

Quadro B. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de dados consultada e data da busca	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed Data: 31/08/2020	("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("exocrine pancreatic insufficiency"[MeSH Terms] OR ("exocrine"[All Fields] AND "pancreatic"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "exocrine pancreatic insufficiency"[All Fields]) AND (("faecally"[All Fields] OR "fecally"[All Fields] OR "fecals"[All Fields] OR "feces"[MeSH Terms] OR "feces"[All Fields] OR "faecal"[All Fields] OR "fecal"[All Fields]) AND ("pancreatic elastase"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "elastase"[All Fields]) OR "pancreatic elastase"[All Fields]))	64
EMBASE Data: 31/08/2020	('cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis' OR 'cystic fibrosis, pancreas' OR 'cystic pancreas fibrosis' OR 'cystic pancreatic fibrosis' OR 'fibrocystic disease' OR 'fibrocystic disease, pancreas' OR 'mckusick 21970' OR 'mucoviscidosis' OR 'mucoviscoidosis' OR 'pancreas cystic disease' OR 'pancreas cystic fibrosis' OR 'pancreas fibrocystic disease' OR 'pancreas fibrosis' OR 'pancreatic cystic disease' OR 'pancreatic cystic fibrosis' OR 'pancreatic fibrosis' OR 'exocrine pancreatic insufficiency'/exp OR 'exocrine pancreas insufficiency' OR 'exocrine pancreatic insufficiency' OR 'pancreas exocrine insufficiency' OR 'pancreatic exocrine insufficiency') AND 'fecal pancreatic elastase'	36
Cochrane Library Data: 31/08/2020	[all text] cystic fibrosis AND [all text] fecal pancreatic elastase	28

B) Seleção dos estudos

A revisão sistemática avaliou 119 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 101 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 7 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra, desta forma foram incluídos 11 estudos na análise final. Nenhum estudo foi identificado por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente (**Figura B**).

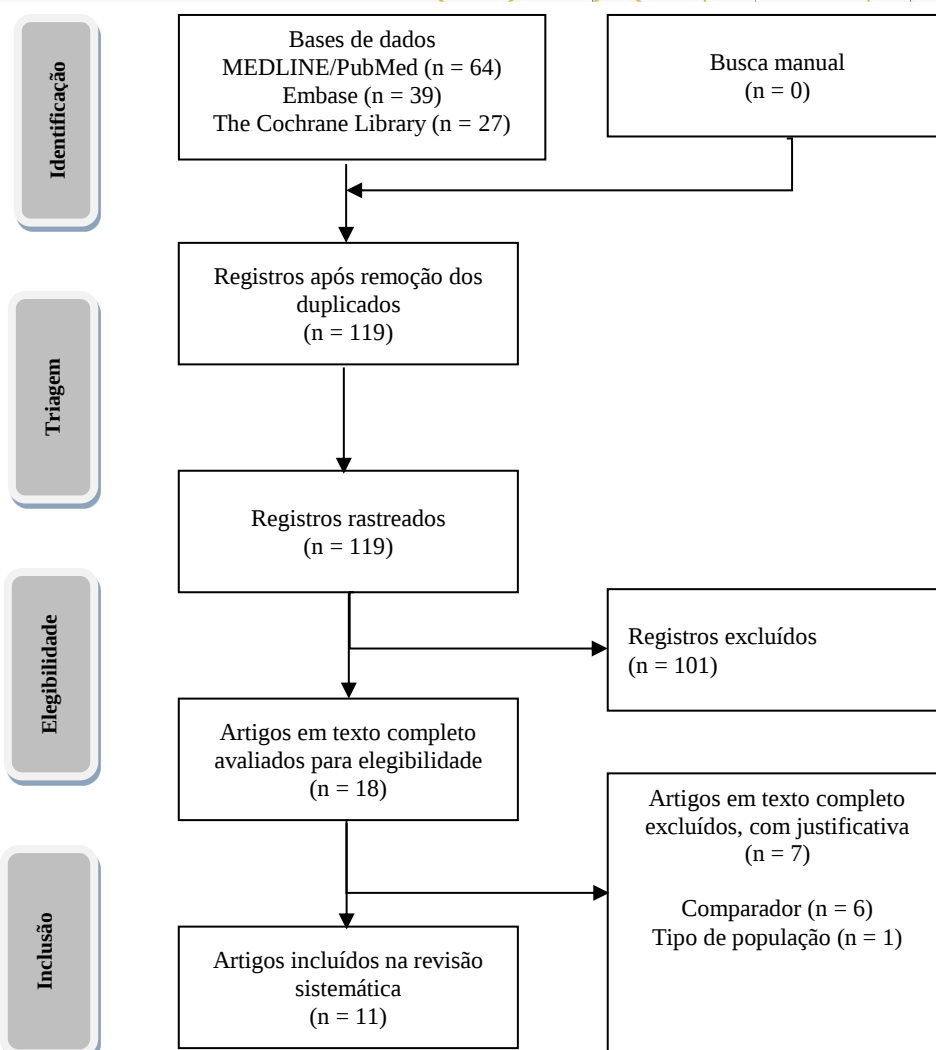


Figura B. Processo de seleção de estudos.

C) Resultados e síntese de dados

- Descrição dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram descritos narrativamente e sem sumarização por meio de quadros e tabelas. As informações sobre cada um deles podem ser consultadas no Relatório de Recomendação específico⁸, disponível no *site* da Conitec.

- Síntese dos dados

Foram conduzidas meta-análises para os desfechos de sensibilidade e especificidade (**Figura C**). Devido à alta heterogeneidade entre os estudos foi necessária a avaliação dos subgrupos, qual foi realizada utilizando a abordagem de SROC (**Figuras D a G**).

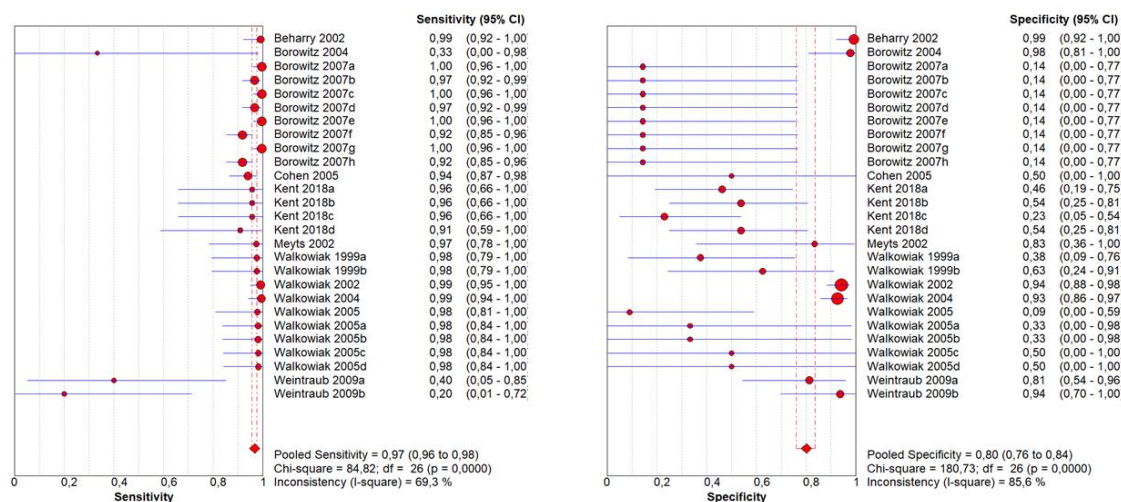


Figura C. Medidas sumárias da sensibilidade e especificidade por estudo. O tamanho dos círculos vermelhos representa o tamanho da população do estudo. O valor da medida agrupada está descrito na parte inferior, juntamente com os valores de Qui-quadrado e I^2 .

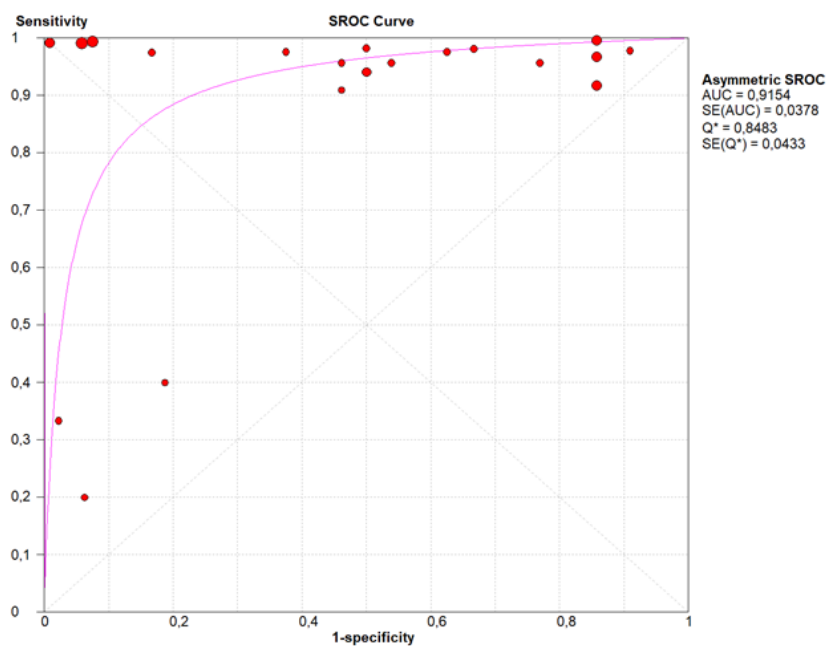


Figura D. Modelo assimétrico de Curva ROC sumária dos estudos. No eixo X está plotada a 1-especificidade e no Y a sensibilidade, onde cada círculo vermelho representa uma entrada dos diferentes estudos e seu tamanho está relacionado ao peso e tamanho amostral.

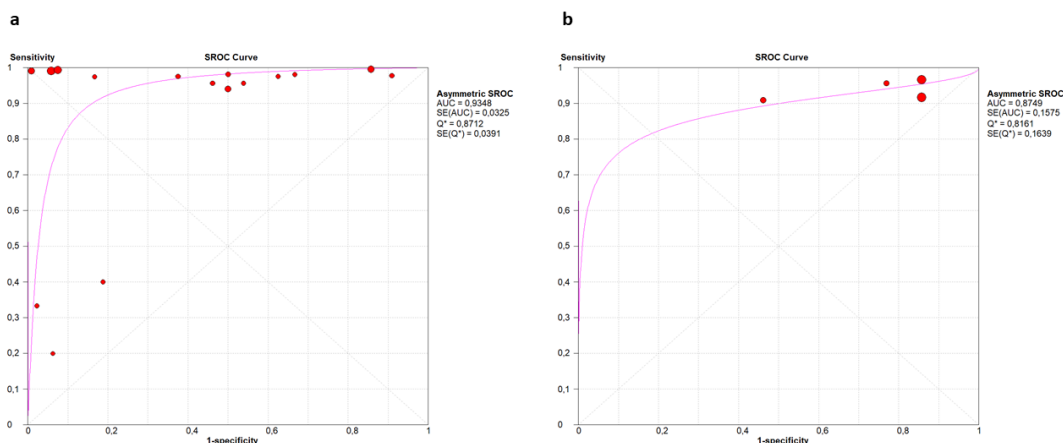


Figura E. Modelo assimétrico de Curva SROC por subgrupo de anticorpo de detecção utilizado nos testes de quantificação da EL-1. a. Estudos que utilizaram teste com anticorpo monoclonal; b. Estudos que utilizaram teste com anticorpo policlonal.

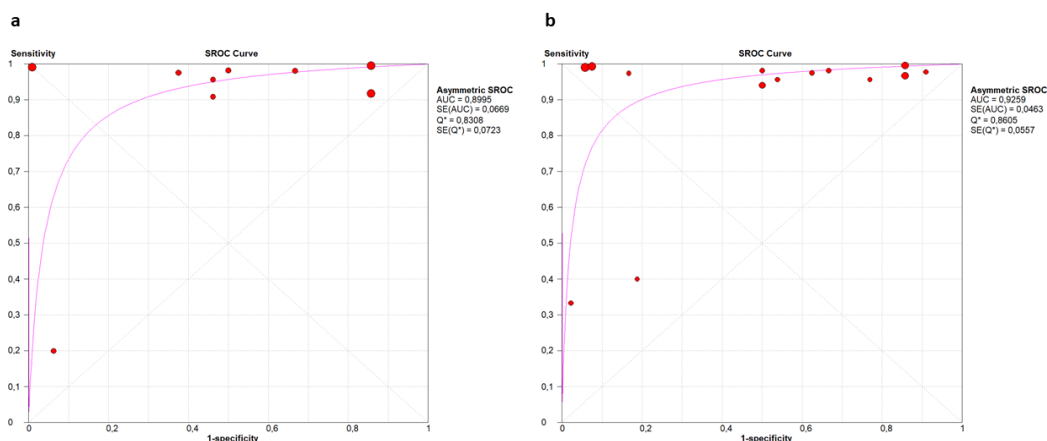


Figura F. Modelo assimétrico de curva SROC por subgrupo conforme ponto de corte de EL-1 na definição de IPE. a. Estudos que definiram IPE para quantificações $\leq 100\mu\text{g}$ EL-1/g de fezes; b. Estudos que definiram IPE para quantificações $< 200\mu\text{g}$ EL-1/g de fezes.

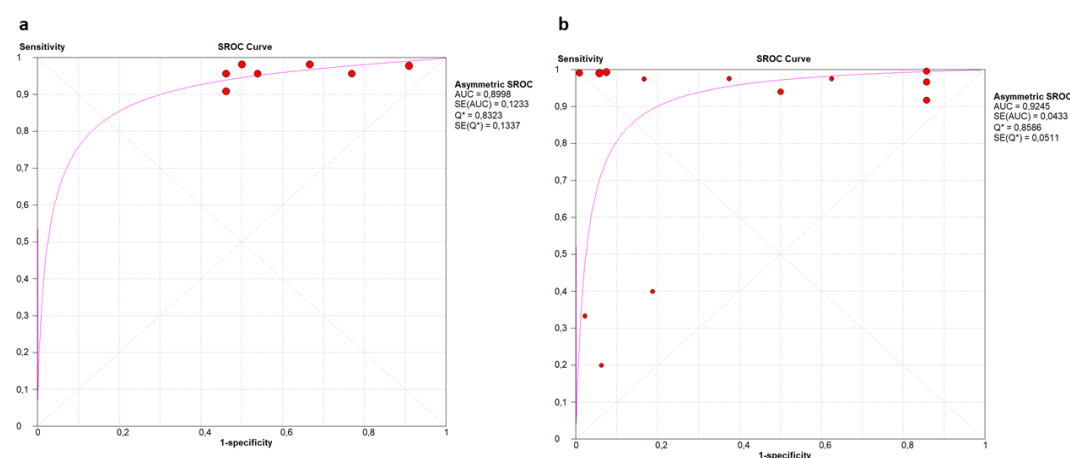


Figura G. Modelo assimétrico de Curva SROC por subgrupo de idade da população dos estudos. a. Estudos com população < 12 meses de idade; b. Estudos com população > 12 meses de idade.

D) Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita pela ferramenta QUADAS-2⁵ e está descrita na **Figura H**.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Beharry 2002	+	+	?	+	+	+	?
Borowitz 2004	+	+	+	+	-	+	+
Borowitz 2007	+	+	+	+	-	+	+
Cohen 2005	+	+	?	-	-	+	?
Kent 2018	?	+	+	+	?	+	+
Meyts 2002	+	+	+	?	+	+	+
Walkowiak 1999	+	+	?	-	+	+	?
Walkowiak 2002	+	+	+	-	+	+	+
Walkowiak 2004	+	+	+	-	+	+	+
Walkowiak 2005	?	+	+	+	?	+	+
Weintraub 2009	+	+	+	+	+	+	+

● High ● Unclear ● Low

Figura H. Avaliação do risco de viés dos estudos inseridos na revisão por meio da ferramenta QUADAS-2.

E) Avaliação da certeza na evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{1,10}, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de interesse (**Quadro C**). A **Figura I** demonstra o resultado clínico da aplicação do exame considerando diferentes prevalências (50 e 70%), desta forma é possível verificar a quantidade de VP, FP, VN e FN.

Quadro C. Qualidade das evidências (GRADE).

Sensibilidade	0.97 (95% CI: 0.96 para 0.98)		Prevalências			50%	70%			
Especificidade	0.80 (95% CI: 0.76 para 0.84)									
Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem reduzir a evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados		Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 50%	Probabilidade pré-teste de 70%	
Verdadeiros-positivos	11 estudos 1.466 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	485 (480 para 490)	679 (672 para 686)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								15 (10 para 20)	21 (14 para 28)	
Verdadeiros-negativos	11 estudos 1.466 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	400 (380 para 420)	240 (228 para 252)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos								100 (80 para 120)	60 (48 para 72)	

Explicações

a. Heterogeneidade dos estudos quanto à especificidade: $I^2 \geq 70\%$

b. Amplitude do IC

c. 6/11 apresentaram alto risco de viés ou aplicabilidade pela avaliação da ferramenta Quadas2

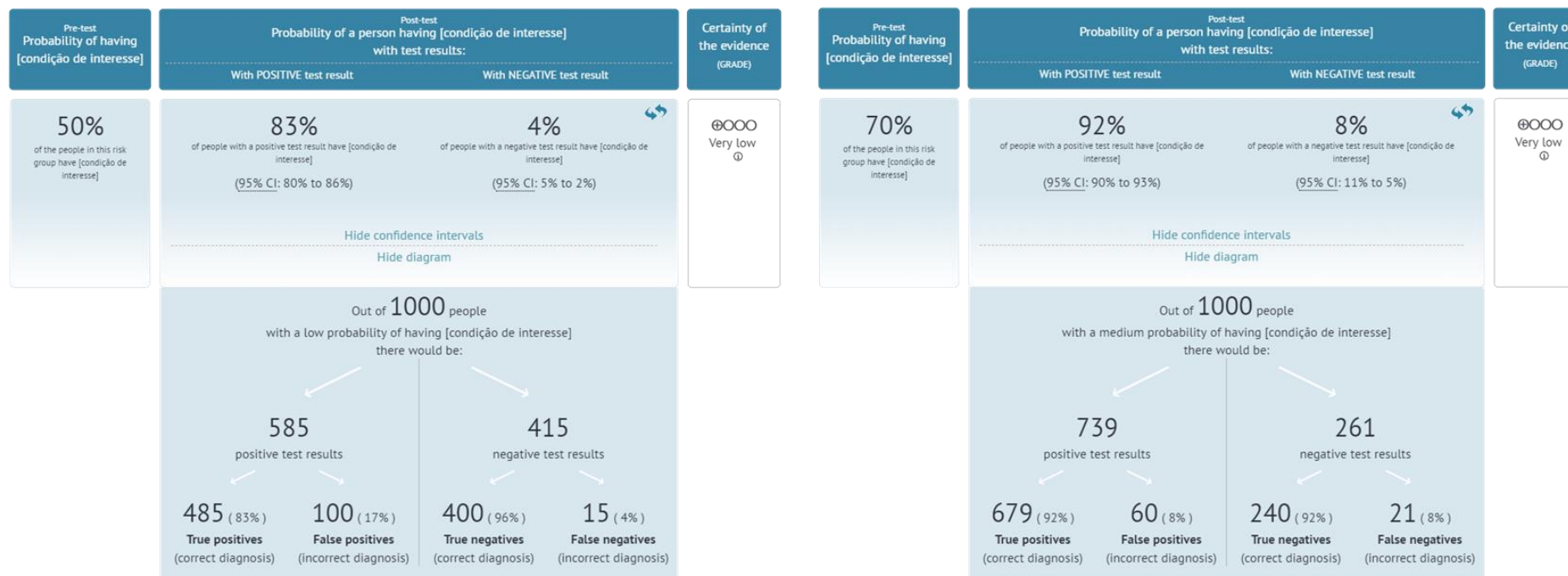


Figura I. Probabilidade de pessoas diagnosticadas com insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística.

COLISTIMETATO SÓDICO PARA PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES DE FIBROSE CÍSTICA COM INFECÇÃO POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA^{11,12}

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “O colistimetato sódico, é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao uso de tobramicina ou placebo para o tratamento pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*?”

Nesta pergunta, população (P) foram os pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por *P. aeruginosa*; intervenção (I) foi o colistimetato sódico (polimixina E); comparador (C) foi a tobramicina ou o placebo; *outcomes*/desfechos (O) primários foram erradicação de *P. aeruginosa* (cultura de secreção respiratório negativa), melhora da função pulmonar (dados de espirometria), exacerbação (número de exacerbações), não-inferioridade; e os secundários foram melhora clínica e qualidade de vida (adesão ao tratamento, eventos adversos e número de hospitalizações), status de *P. aeruginosa* (novo isolamento), resistência bacteriana (concentração inibitória mínima (MIC) de *P. aeruginosa*, número de isolamento de outros patógenos, densidade *P. aeruginosa* na cultura de secreção respiratória) e eventos adversos; e os desenhos de estudo (S) foram revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 712, de abril de 2022 - Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de fibrose cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*¹².

A) Busca da evidência

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 20 de agosto de 2020. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: *Medline via PubMed* e *The Cochrane Library*. Os termos de busca utilizados nas bases de dados foram amplos e não incluíram

comparadores de interesse, com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. As estratégias de busca estão descritas no **Quadro D**.

Quadro D. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((cystic fibrosis) AND (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection)) AND (colistimethate sodium OR colistin OR polymyxin E)	244
EMBASE	'cystic fibrosis'/exp AND ' <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection' AND ('colistimethate'/exp OR 'colimycin methane sulfonate' OR 'colimycin methanesulfonate' OR 'colimycin methansulfonate' OR 'coliracin' OR 'colistimethane sodium' OR 'colistimethate' OR 'colistimethate sodium' OR 'colistin mesylate' OR 'colistin methane sulfonate' OR 'colistin methanesulfonate' OR 'colistin methanesulphonate' OR 'colistin sodium methanesulfonate' OR 'colistin sulphomethane' OR 'colistine methane sulfonate' OR 'colistine methane sulphonate' OR 'colistine methanesulfonate' OR 'colobreathe' OR 'colymycin m' OR 'coly-mycin m' OR 'methacolimycin' OR 'promixin' OR 'sodium colistimethate' OR 'polymyxin e' OR 'colistin'/exp)	80
The Cochrane Library	(cystic fibrosis) AND (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection) AND (colistimethate sodium OR colistin OR polymyxin E)	88
Total		412

B) Seleção dos estudos

Foram encontradas 412 publicações (Medline=244, EMBASE=80 e Cochrane Library=88), das quais 43 estavam duplicadas entre as bases. Um total de 369 publicações foram triadas por título e resumo, e um total de 23 artigos foram triados para elegibilidade por leitura dinâmica. Ao final, foram incluídos dez estudos, sendo três revisões sistemáticas (RS) e sete ensaios clínicos randomizados (ECRs). A **Figura J** apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

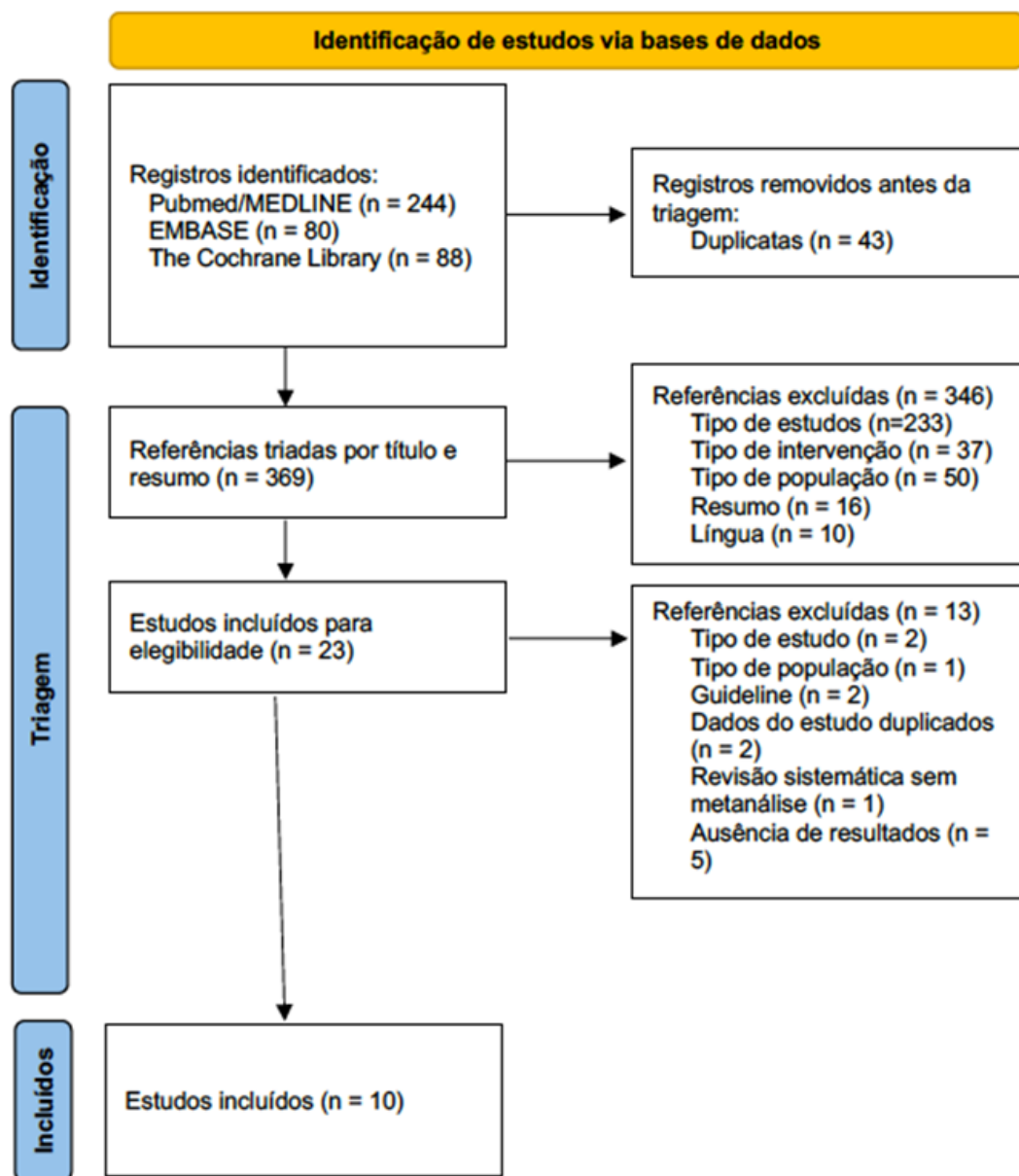


Figura J. Fluxograma da seleção dos estudos.

C) Resultados e síntese de dados

A descrição das revisões sistemáticas com meta-análises e ECR incluídos pode ser vista nos **Quadros E e F**. Devido à heterogeneidade dos estudos, não foi possível a condução de meta-análises, de modo que a síntese dos dados foi reportada narrativamente. Os resultados, por desfecho, podem ser vistos no Relatório de Recomendação desta tecnologia¹².



Quadro E. Caracterização das revisões sistemáticas com meta-análise selecionados pela busca estruturada

Estudo/ ano	Critérios de inclusão dos estudos na RS	Metodologia	Número de estudos identificados e incluídos
Smith, 2018 (16)	-Pessoas com FC diagnosticadas por características clínicas + teste de suor alterado e/ou mutações no gene CFTR. -Todas as idades e níveis de severidade de doença respiratória foram incluídos -Estudos com antibiótico inalado (qualquer dose e método de inalação) com atividade anti- <i>P. aeruginosa</i> administrado por pelo menos 3 meses comparado a placebo, não placebo ou outro tratamento inalado anti-<i>Pseudomonas</i> (onde não foram incluídos antibioticoterapia oral ou IV durante o ensaio). -Desenho randomizado ou quasi-randomizados	-Busca sem restrição de data, linguagem ou status de publicação. -Buscas realizadas nas bases de dados <i>Group's Cystic Fibrosis Trials Register</i> (13/02/2018), <i>Clinicaltrials.gov/</i> (26/02/2018) e <i>WHO ICTRP</i> (26/02/2018). -Para efeito dicotômico, meta-análise com RR (IC95%) -Para dados contínuos mudança relativa média em relação a linha de base de cada grupo ou média pós-tratamento e desvio padrão. Se erro padrão reportado, houve conversão para desvio padrão. Se apropriado, cálculo de diferença média e 95%CI. -Heterogeneidade avaliada por I^2	-A busca retornou 333 citações de 98 ensaios. Destas, 95 citações, correspondentes a 18 ensaios, foram incluídas (n=3042), e apenas 5 foram meta-analisados (n=1130).
Langton-Hewer, 2017 (18)	-Estudos com crianças e adultos com FC (diagnosticados pela clínica + teste de suor e/ou teste genético) com o primeiro isolado positivo para <i>Pa</i> em amostra do trato respiratório ou com amostra positiva após pelo menos 6 meses de amostras negativas que não estavam recebendo terapia supressora de <i>Pseudomonas</i>, como antibiótico inalados diariamente; -Os participantes deveriam estar em um estudo em até 6 meses de acompanhamento a partir do primeiro teste positivo para infecção; -Permitiram-se participantes que receberam algum tipo de terapia de erradicação antes da randomização;	-Buscas realizadas nas bases de dados <i>Group's Cystic Fibrosis Trials Register</i> (10/10/2016), <i>clinicaltrials.gov/</i>, <i>WHO ICTRP</i> e <i>ISRCTN</i> (19/04/2017). -Para efeito dicotômico, meta-análise com OR (IC95%). -Para dados contínuos, mudança média em relação à linha de base de cada grupo ou média pós-tratamento e desvio padrão. Efeito conjunto calculado por diferença média e 95%CI. -Metodologia de análise por ITT. -Heterogeneidade avaliada por I^2.	-A busca retornou 60 ensaios, dos quais 7 foram incluídos (n=744).



Estudo/ ano	Critérios de inclusão dos estudos na RS	Metodologia	Número de estudos identificados e incluídos
	-Participantes de todas as idades e severidade da doença.		
Littlewood, 2012 (17)	Pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais, com infecção crônica por <i>Pa</i> .	-Estudos em inglês; -Base de dados: Medline, Medline in Process, Embase, e Cochrane Library. Free-text e termos thesaurus para: <i>cystic fibrosis</i>, <i>Pseudomonas</i>, intervenções de interesse e <i>randomised controlled study design</i>; -Busca em outubro de 2010, com duas publicações extras adicionadas em janeiro de 2011.	-A busca retornou 413 referências, e 11 estudos foram incluídos (n= 2.197). -A meta-análise em rede foi baseada em 7 estudos. -Destes estudos, apenas Hodson (2002) compara colistimetato sódico e tobramicina inalada, e Jensen (1987), colistimetato sódico com placebo. Outras comparações são indiretas.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado. FC: fibrose cística. antibiótico: antibiótico. tratamento: tratamento. ITT: intenção de tratar. Cipro: ciprofloxacino. CC: polimixina E + ciprofloxacino. TIS: solução inalatória tobramicina. *Pa*: *Pseudomonas aeruginosa*. IV: intravenoso. ITT-LOCF: ITT, última observação realizada. CDPI: colistimetato sódico pó seco. CFB: mudança em relação ao *baseline*. TIP: cápsula pó inalatório de tobramicina. %MLB (95% IC) = % da mudança da linha de base.

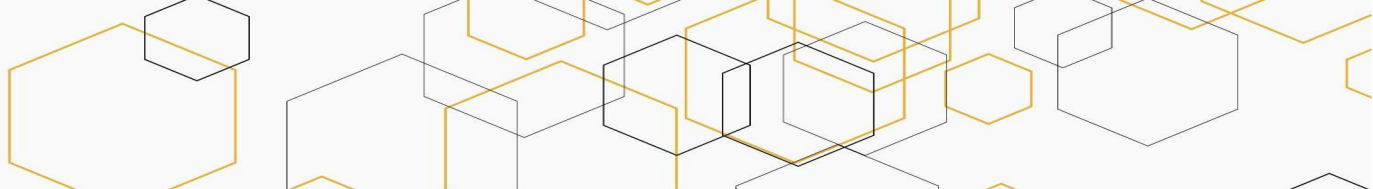


Quadro F. Síntese dos ensaios clínicos randomizados selecionados pela busca estruturada

Estudo, Origem, duração da intervenção e desenho	População	Intervenção e Comparador	Desfechos
Jensen, 1987 3 meses ECR duplo-cego, paralelo, controlado por placebo	40 participantes com FC. M/F=20/20 Idade: 7-35 anos (média= 13,6 anos) Duração da infecção crônica: 0,9-10,9 anos (média=6,7 anos)	Intervenção: Colistimetato sódico, 1 MU/3 mL de água estéril. Inalação 2x ao dia, por 90 dias. n= 20 Comparador: Solução salina [0,9%p/v] inalado 2x ao dia, por 90 dias. n= 20. Ambos utilizaram nebulizador Raindrop com 3.0mL de solução.	-Escore clínico para sintomas de exacerbação (maior pontuação=pior estado clínico) -Função pulmonar (FEV1 e FCV) -Cultura de escarro -Sensibilidade bacteriana (teste MIC) -Testes sanguíneos (VSE, CCB) -Avaliações realizadas nos dias 0, 30, 60 e 90.
Valerius, 1991 27 meses ECR, aberto, paralelo	Pacientes com FC que nunca tinham recebido quimioterapia anti- <i>Pseudomonas</i> 26 participantes randomizados Grupo tratamento: M/F= 6/8 Idade: mediana (range) em meses 103 (36-228) Grupo sem tratamento: M/F= 7/5 Idade: mediana (range) em meses 129 (23-192)	Intervenção: Colistimetato sódico 1 MUI + Ciprofloxacino 250-750 mg (de acordo com o peso corporal), ambos 2x ao dia por 3 semanas na entrada do estudo e sempre que houvesse cultura positiva nos meses subsequentes. Comparador: Não-tratamento	-Cultura de escarro mensal até a cronicidade (definida pela presença de <i>Pa</i> em cultura por seis meses consecutivos e/ou o desenvolvimento de anticorpos precipitantes contra <i>Pa</i>)
Hodson, 2002 Reino Unido e Irlanda Multicêntrico 28 dias ECR aberto, paralelo (estratificado por idade e centro)	Pacientes com FC positivos para <i>Pa</i> em cultura de escarro ou garganta nos 12 meses anteriores e cultura de escarro positiva na visita de <i>screening</i> , com FEV1 $\geq$ 25% pred, habilidade de realizar testes de função pulmonar e de expectorar.	Intervenção 1: Tobramicina 300 mg/5 mL. Inalação 2x ao dia, por 28 dias. nebulizador Pari LC com compressor CR50. n= 53. Comparador:	-Avaliação clínica (questionário Global Rating of Change) -Função pulmonar (FEV1%pred, % da mudança no FEV1 pred em relação ao início do estudo) -FEV1 pred: comparação da linha de base e 4 semanas.



Estudo Origem, duração da intervenção e desenho	População	Intervenção e Comparador	Desfechos
	126 participantes com FC randomizados, 115 iniciaram tratamento. M/F= 52/63 Idade: 7-50 anos	Colistimetato sódico, 80 mg/3 mL solução salina. Inalação 2x ao dia, por 28 dias. Nebulizador Ventstream com compressor CR50. n= 62.	-Broncoespasmo: FEV1 antes e 30 minutos após uso do medicamento, na primeira e última dose do estudo (reatividade das vias aéreas= perda $\geq 10\%$ da FEV1 30 min após nebulização) -Amostras de escarro (triagem, -2 semanas, <i>baseline</i> , semana 0, semana 4) para avaliação de densidade, MIC e incidência de outros patógenos -Efeitos adversos acompanhados até a resolução ou semana 8. -Análise ITT para FEV e densidade microbiana (pelo menos uma dose do tratamento).
Adeboyeku, 2006 11 meses ECR aberto, cruzado	21 pacientes retirados da população de Hodson et al, 2002 M/F= 12/9 Idade: média $\pm$ DP Grupo colistimetato-tobra: 30 $\pm$ 11,9 Grupo tobra-colistimetato 30,2 $\pm$ 6,9	Intervenção 1: Tobramicina 300 mg/5 mL. Inalação 2x ao dia, por 28 dias. nebulizador Pari LC com compressor CR50. n= 10. Intervenção 2: Colistimetato, 80 mg/3 mL solução salina. Inalação 2x ao dia, por 28 dias. Nebulizador Ventstream com compressor CR50. n= 11.	-Função pulmonar (FEV1) aferida mensalmente -Dados microbiológicos (amostra de escarro para sensibilidade e cultura) coletados mensalmente; -Efeitos colaterais -Admissões hospitalares -Tratamento antibiótico. - <i>Endpoint</i> primário: taxa de mudança na função pulmonar, % predito.
Taccetti, 2012 Itália Multicêntrico 28 dias ECR aberto, paralelo	223 pacientes com diagnóstico de FC com seguimento clínico e microbiológico regular com mais de 1 ano de idade com a primeira ou nova infecção por <i>Pa</i> foram randomizados por FEV1% e idade, 219 receberam tratamento (2 desistências em cada braço). Braço A M/F: 53/52	Intervenção (braço B): Tobramicina 300 mg/5 mL ou 300 mg/4 mL inalada 2x ao dia+ 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral dividido em duas doses. n= 118. Comparador (braço A): Colistimetato sódico 2 MUI inalada 2x ao dia + 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, dividido em duas doses.	- Para objetivo primário Erradicação de <i>P. aeruginosa</i> : avaliada por 3 culturas negativas em 6 meses. - Para objetivo secundário: -Tempo livre de infecção por <i>P. aeruginosa</i> ; -Infecção por outras bactérias gram negativas; -Mudança em FEV1.



Estudo Origem, duração da intervenção e desenho	População	Intervenção e Comparador	Desfechos
	Idade: 7.45 (1-25.5) (mediana) Braço B M/F: 54/64 Idade: 7.64 (1-35.2) (mediana)	n= 105.	
Proesmans, 2013 Europa Unicêntrico 3 meses ECR aberto, paralelo	58 pacientes com FC de 0 a 18 anos no momento da inclusão, com a primeira ou nova infecção de <i>P. aeruginosa</i> , sem necessidade de tratamento IV, que não estavam em tratamento com antibiótico anti <i>Pseudomonas</i> e com tempo entre a cultura positiva e o início do tratamento menor que 4 semanas. Colistimetato+ ciprofloxacino (CC) M/F: 15/14 Mediana da idade (IQR)= 10,8 (4,7-14,6) Tobramicina (TIS) M/F: 16/13 Mediana da idade (IQR)= 8.8 (4,6-11,6)	Intervenção Grupo CC Colistimetato sódico 2 MUI inalada 2x ao dia+ 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, por 3 meses. n= 29. Comparador Grupo TIS Tobramicina 300 mg em solução inalada 2x ao dia, por 28 dias. n= 29.	-Erradicação de <i>Pa</i> ao final do tratamento (28 dias para TIS, 3 meses para CC), avaliado por cultura; -Tempo do final do tratamento até nova cultura positiva para <i>Pa</i> ; - Erradicação de <i>Pa</i> 6 meses após o estudo (recorrência); 1 ano após o estudo foram calculados: mudança de FEV1% pred em relação ao <i>baseline</i> ; -mudança de zscore do IgG, e mudança do z score do BMI; - <i>Pa</i> status determinado ao final do primeiro e segundo ano do estudo, e reportados como “livre”, “intermitente” ou “crônico”; -Pacientes acompanhados a cada três meses ambulatorialmente, FEV1 e FCV % preditas. -Após a entrada no estudo, nos primeiros 6 meses foram realizadas culturas mensais, após esse período, a cada três meses; -Susceptibilidade dos isolados determinadas por discos de difusão para cepas mucóides e com o sistema Vitek2 para outros fenótipos.
Schuster, 2013 Multicêntrico Europa 24 semanas	380 pacientes com FC, com idade ≥ 6 anos, com infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> e FEV1 entre 25-75% do predito foram randomizados. Geral: ITT=374; PP=298	Intervenção 1: Grupo CDPI colistimetato sódico em pó inalatório, 1 cápsula 16.625 MU, 2x ao dia, por 24 semanas de tratamento contínuo. n= 183. Comparador:	-Eficácia medida pela mudança média na FEV1% predito do <i>baseline</i> a semana 24. -Suscetibilidade de isolados do trato respiratório ao colistimetato sódico e a tobramicina (MIC, MIC 50 e MIC 90).



Estudo Origem, duração da intervenção e desenho	População	Intervenção e Comparador	Desfechos
ECR, aberto, paralelo	<u>Dados ITT</u> Grupo colistimetato sódico (CDPI) M/F: 103/80 Idade média= 20,3; DP= 9,72; Range= 6-55 ITT=183 Grupo tobramicina (TIS) M/F: 101/90 Idade média= 20,9; DP= 9,30; Range= 6-56 ITT=191	Grupo TIS Tobramicina 300 mg/5 mL, 2x ao dia, em 3 ciclos de 28 dias com/28 dias sem o medicamento. Nebulizador PARI LC Plus com compressor compatível. n= 191.	-Função pulmonar: mudança no FVC (L), FEV1 e FEF 25-75 (ambos L/s), acessada por pessoal de apoio cego para o tratamento. -Adesão ao medicamento do estudo (medicamento usado e não usado). -Tratamento na visão do paciente (escala de 5 pontos, considerando tempo de administração, facilidade de uso e conveniência). -Preferência do paciente (escala de cinco pontos, somente para os pacientes randomizados que usaram a colistina inalada que já tinham utilizado as duas medicações no estudo no passado). -QoL com o questionário FC revisado (CFQ-R, validado na União Europeia para linguagens e ranges de idade). -Exacerbação pulmonar: duas categorias: 1) protocolo-definida, se pelo menos 4 dos sintomas descritos no protocolo estavam presentes, e não-protocolo-definida: menos de 4 sintomas presentes (sem descrição dos sintomas).

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; antibiótico: antibiótico; tratamento: tratamento; DP: desvio padrão; MIC: concentração inibitória mínima; VSE: velocidade de sedimentação eritrocitária; CCB: contagem de células brancas. Tobra: tobramicina. ITT: intenção de tratar. PP: per-protocol; CC: polimixina E + ciproflaxacina. TIS: solução inalatória tobramicina. Pa: *Pseudomonas aeruginosa*. IV: intravenoso. ITT-LOCF: análise ITT com dados não normais transformados logaritmicamente. CDPI: colistimetato sódico pó seco inalado. * A denominação *Pseudomonas cepacia* foi utilizada até 1992, atualmente denomina-se *Burkholderia cepacia*.

D) Avaliação do risco de viés

A análise da qualidade metodológica, AMSTAR 2², para as RS com meta-análise classificou dois estudos como sendo de qualidade moderada^{13,14} e um com qualidade criticamente baixa¹⁵. Os julgamentos, por item, podem ser vistos no **Quadro G**.

Quadro G. Julgamentos dos itens do AMSTAR-2 para as revisões sistemáticas incluídas no Relatório de Recomendação.

Questões	Littlewood, 2012 ¹⁵	Hewer, 2017 ¹⁴	Smith, 2018 ¹³
As perguntas de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	Sim	Sim	Sim
O relatório da revisão contém uma declaração explícita que os métodos da revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Não	Sim	Sim
Os autores da revisão explicaram sua seleção dos delineamentos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Não	Não
Os autores da revisão usaram uma estratégia de busca abrangente da literatura?	Não	Sim	Sim
Os autores da revisão fizeram a seleção de estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim
Os autores da revisão fizeram a extração de dados em duplicata?	Não	Sim	Sim
Os autores da revisão providenciaram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Sim	Sim
Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhe adequado?	Sim	Sim	Sim
Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim
Se foi realizada meta-análise, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Não	Sim	Sim
Se foi realizada meta-análise, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto do risco de viés em estudos individuais nos resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não	Não	Não

Questões	Littlewood, 2012 ¹⁵	Hewer, 2017 ¹⁴	Smith, 2018 ¹³
Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés em estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	Não	Sim	Sim
Os autores da revisão providenciaram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Sim	Sim
Se foi realizada síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram investigação adequada do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutiram seu potencial impacto nos resultados da revisão?	Não	Não	Não
Os autores da revisão relatar, qualquer potencial conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que eles possam ter recebido para fazer a revisão?	Não	Sim	Sim

A maioria dos ECRs selecionados apresentaram risco de viés incerto, avaliado pela ferramenta ROB 2³. A avaliação, por estudo e por desfecho, pode ser vista nas **Figuras K e L**.

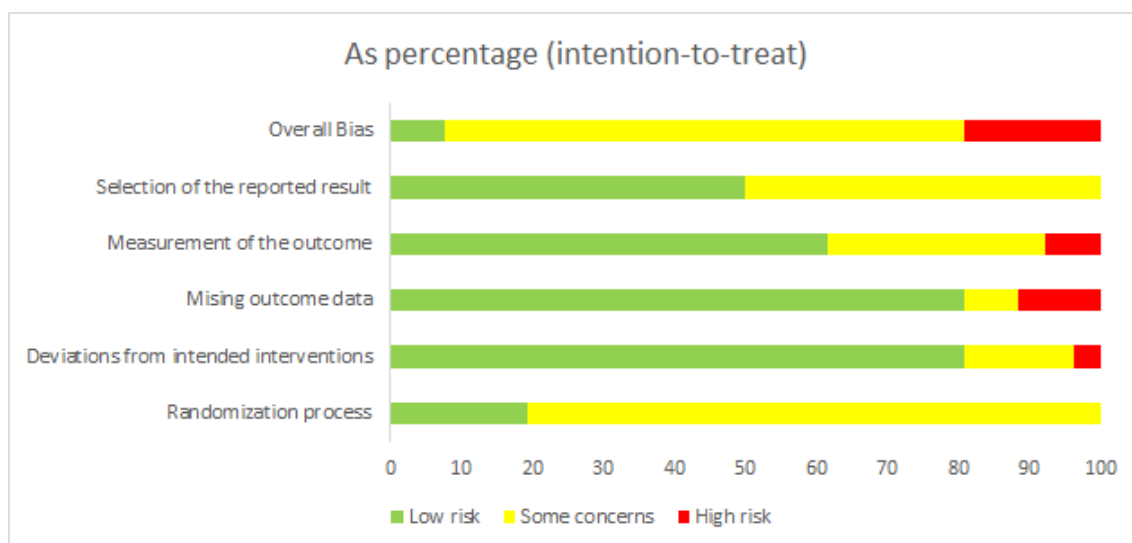


Figura K. Sumário da avaliação do risco de viés dos ECR através da ferramenta RoB-2.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall	
1	Hosdon, 2002	Tobramicina 300mg/5mL. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.	Colistin, 80mg/3mL, solução salina. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.	FEV1%	1	?	+	+	+	+	!	● Low risk
1,1				Broncoespasmo	1	?	+	+	+	?	!	● Some concerns
1,2				Densidade bacteriana (baseline vs semana 4)	1	?	+	-	?	?	-	● High risk
1,3				Melhora clínica	1	?	+	+	-	?	-	● High risk
1,4				EA	1	?	+	+	-	?	-	● High risk
2	Jensen, 1987	Colistin, 1 MU/3mL de água estéril. Inalação 2x ao dia, por 90 dias.	Placebo: Solução salina [0,9% p/v] inalado 2x ao dia, por 90 dias.	Função pulmonar	1	?	?	+	+	?	!	
2,1				Avaliação clínica	1	?	?	+	?	?	!	
2,2				MIC	1	?	?	+	+	?	!	
3	Schuster, 2013	Colistimetato em pó 1 cápsula 16625 MU, 2x ao dia, por 24 semanas de tratamento contínuo.	Tobramicina 300mg/5mL, 2x ao dia, em 3 ciclos de 28 dias com/ 28 dias sem o medicamento.	FEV1%	1	?	+	+	+	+	!	
3,1				MIC	1	?	+	+	+	+	!	
3,2				Qualidade de vida	1	?	+	+	?	+	!	
3,3				EA	1	?	+	+	?	+	!	
3,4				Média de dias até a próxima exacerbação	1	?	+	+	?	+	!	
3,5				Não-inferioridade	1	?	+	+	+	+	!	
4	Proesmans, 2013	Colistimetato sódico 2MUl inalada 2x ao dia + 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, por 3 meses.	Tobramicina 300mg em solução inalada 2x ao dia, por 28 dias.	Erradicação de Pa ao final do estudo	1	?	+	+	+	+	!	
4,1				Pa status	1	?	+	?	+	+	!	
4,2				Tempo até a recorrência	1	?	+	+	+	+	!	
4,3				Tto adicional por atb IV	1	?	-	-	?	?	-	
4,4				Função pulmonar	1	?	+	-	+	+	!	
4,5				Não inferioridade	1	?	+	+	+	?	!	
5	Taccetti, 2012	Colistin 2000000IU inalada 2x ao dia + 30mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, dividido em duas doses.	Tobramicina 300mg/5mL ou 300mg/4mL inalada 2x ao dia + 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral dividido em duas doses.	Erradicação de Pa	1	+	+	+	+	+	+	
5,1				Primeira infecção x infecção prévia	1	+	+	+	?	?	!	
5,2				Tempo livre de infecção	1	+	+	+	+	+	+	
5,3				FEV1 mudança da linha de base	1	+	+	?	+	?	!	
5,4				Exacerbação que levou a descontinuação	1	+	+	+	?	?	!	
6	Valerius, 1991	1MUl colistin 2 x ao dia + Ciprofloxacina (200-700mg), ambos 2x ao dia, por 13 semanas.	Placebo	Desenvolvimento de infecção crônica	1	?	?	+	+	?	!	

Figura L. Resultados da avaliação do risco de viés através da ferramenta RoB-2.

E) Avaliação da certeza na evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de interesse (**Quadro H**). A avaliação da qualidade do desfecho foi realizada considerando-se como risco de viés as avaliações obtidas com a aplicação do ROB 2³.

Quadro H. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da Qualidade				Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Colistimetato sódico	Tobramicina ou placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Erradicação de <i>P. aeruginosa</i> ao final do tratamento (primeira ou nova infecção)												
2 (Taccetti, Prosman)	ECR	Não grave	Grave ²	Não grave	Grave ⁸	-	92/134 (68,65%)	100/147 (68,02%)	RR=1.009 (0,861-1,184)	RAR: -0.6% (-11.517 - 10.258) NTT= -159 (10 a -9)	⊕⊕○○ BAIXO	Crítico
Melhora da função pulmonar												
4** (Jensen, Hodson, Taccetti e Schuster)	ECR	Grave ¹	Grave ³	Não grave	Grave	-	Jensen: valores médios da diferença de FEV1% entre o dia 0 e o dia 90 dias foram inferiores no grupo colistimetato, indicando uma menor deterioração da função pulmonar sem diferença estatística significativa. Colistimetato sódico (n=18) =11% ± 6 vs. Placebo (n=11) = 17% ± 11. Hodson: diferença média em relação à linha de base Tobramicina (n=50) = 6,7%±15,12; p=0,006; Colistimetato sódico (n=59) = 0,37%±18,78; p=0,473; Entre os grupos p=0,008. Taccetti: diferença média em relação à linha de base aferidas em um tempo médio de 54 (±39) dias. Colistimetato sódico (n=105) =2,15% ±8,5 vs. Tobramicina (n=118) =4,55%±11,54; p=0,18 Schuster: Utiliza população com dados transformados logaritmicamente= Média ± DP log População ITT Colistimetato sódico pó inalatório (n=183) = 0,964±0,1994			⊕○○○ MUITO BAIXA	Importante	

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da Qualidade				Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Colistimetato sódico	Tobramicina ou placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							Tobramicina inalada (n=191) =0,986±0,1898 Comparação entre tratamentos ajustada= -0,97; 95% CI= -2,74 a 0,86.					
Não inferioridade - FEV1%												
1 (Schuster)	ECR	Não grave	Não se aplica	Não grave	Grave ^{5,9}	Usa colistimetato sódico em pó inalatório	Utiliza população com dados transformados logaritmicamente, resultados de Média ± DP log População ITT: Colistimetato sódico pó inalatório (n=183) = 0,964±0,1994 Tobramicina inalada (n=191) =0,986±0,1898 Comparação entre tratamentos ajustada= -0,97; 95% CI= -2,74 a 0,86.				⊕⊕⊕○ MODERADO	Importante
Não inferioridade - Erradicação no final do tratamento												
1 Proesmans)	ECR	Grave ⁶	Não se aplica	Não grave	Grave ⁸	-	26/29 (89,65%)	23/29 (79,31%)	RR=1,13 (0,904-1,1413)	RAR= -10.29% (-28.79 - 8.1) NTT= -10 (13 a -4)	⊕⊕○○ BAIXO	Crítico
Exacerbações ao final do tratamento*												
1 (Schuster)	ECR	Alto ⁴	Não se aplica	Não grave	Grave ⁸	Usa colistimetato sódico em pó inalatório	69/183 (37,7%)	75/191 (39,26%)	RR=0,96 (0,7431-1,241)	RAR: 1.6% (-8.301 - 11.425) NTT= 65 (9 a -13)	⊕⊕○○ BAIXO	Não importante
Exacerbações durante o tratamento												
1 (Taccetti)	ECR	Não grave ⁷	Não se aplica	Não grave	Grave ⁸	-	4/105 (3,8%)	5/118 (4,2%)	RR= 0,899 (0,248-3,26)	RAR: 0,4% (-4,731-5,587	⊕⊕⊕○ MODERADO	Não importante

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da Qualidade				Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Colistimetato sódico	Tobramicina ou placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										NTT=234 (18 a 22)		

CI: Intervalo de confiança; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio.

*Os autores não reportam o tempo de seguimento, mas o tempo máximo até a primeira exacerbação aguda foi de 169 dias.

** Proesmans avalia FEV um ano após o final do estudo, para 35/58 participantes. Não menciona quantos participantes por grupo, apenas que não há diferença estatística entre eles

1- Taccetti 2012 realizou espirometria em 128/223 (57,3%) participantes, e não explicita o tipo de análise. Jensen 1987: 18/20 completaram o estudo no grupo colistimetato sódico, 11/20 completaram no grupo placebo. Todos, exceto estudo de Taccetti possuem problemas na randomização (rebaixado em um nível).

2- Diferença nos tempos de administração do colistimetato sódico. Proesmans tem como comparador tobramicina em monoterapia, enquanto Taccetti usa tobramicina +ciprofloxacino (rebaixado em um nível).

3- Diferença nos tempos, doses, formas de administração do colistimetato sódico (Hodson e Jensen 1MUI; Taccetti 2 MUI+ ciprofloxacino). Diferença no comparador (Hodson usa placebo, Taccetti tobramicina + ciprofloxacino, Hodson e Schuster, monoterapia). Diferença nos tempos de administração do antibiótico e tempo de avaliação do desfecho em relação ao final do tratamento (descritos na tabela 1).

4- O estudo de Schuster considera dois tipos de exacerbação: para pacientes que apresentam pelo menos 4 sintomas protocolares, e para pacientes com menos de 4 sintomas protocolares. O número geral é apresentado, mas não representa a soma dos eventos descritos. A descrição é pobre, e a discrepância não é justificada (rebaixado em dois níveis). Além disso, o trabalho de Taccetti não define os critérios que foram considerados para definição de exacerbação.

5- Limite inferior estabelecido não foi cruzado. Não-inferioridade confirmada na população ITT. Na população PP não foi confirmada (limítrofe para não inferioridade).

6- Proesmans recrutou 29 dos 34 participantes para o tamanho ideal para cada braço no estudo.

7- Só reporta exacerbações que levaram à descontinuação do estudo

8- Amplitude do intervalo de confiança do efeito absoluto

9- Utilização de escala logarítmica

AMPLIAÇÃO DE USO DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NO TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES PULMONARES CRÔNICAS E GRAVES DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA^{23,24}

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “VNI é uma opção terapêutica adjuvante segura e eficaz para o tratamento da fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada?”

Nesta pergunta, população (P) foram os pacientes com fibrose cística (FC) com insuficiência respiratória avançada; intervenção (I) foi a ventilação não invasiva (VNI); comparador (C) foi *sham*/melhor cuidado (técnicas e manobras de fisioterapia respiratória e desobstrução, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios); *outcomes*/desfechos (O) primários foram sobrevida; redução de hospitalizações e qualidade de vida; e os secundários sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício; função pulmonar; trocas gasosas; adesão ao tratamento; e efeitos adversos; e os desenhos de estudo (S) foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e estudos clínicos randomizados.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 713, de abril de 2022 - Ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística²³.

A) Busca da evidência

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase com base no Registro de Ensaio de Fibrose Cística²⁵. As buscas foram realizadas em 10 de março de 2021. As estratégias de busca estão descritas no **Quadro I**.



Quadro I. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

Base	Estratégia	Total de artigos Data da busca
Medline (via PubMed)	(((((((((((Cystic Fibrosis[MeSH Terms]) OR (cystic fibrosis)) OR (fibrocystic disease pancreas)) OR (Fibrosis, Cystic)) OR (mucoviscidos\$)) OR (Pulmonary Cystic Fibrosis)) OR (Cystic Fibrosis, Pulmonary)) OR (Pancreatic Cystic Fibrosis)) OR (Cystic Fibrosis, Pancreatic)) OR (Fibrocystic Disease of Pancreas)) OR (Pancreas Fibrocystic Disease)) OR (Pancreas Fibrocystic Diseases)) OR (Cystic Fibrosis of Pancreas) AND (((((((((((Noninvasive Ventilation[MeSH Terms]) OR (Ventilation, Noninvasive)) OR (Ventilations, Noninvasive)) OR (Non-Invasive Ventilation)) OR (Non-Invasive Ventilations)) OR (Ventilation, Non-Invasive)) OR (Ventilations, Non-Invasive)) OR (Non Invasive Ventilation)) OR (Non Invasive Ventilations)) OR (Ventilation, Non Invasive)) OR (Ventilations, Non Invasive)	192 artigos 10 / 03 / 2021
Embase	('cystic fibrosis'/exp AND ('non invasive ventilation'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	25 artigos 10 03 / 2021

B) Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados resultou em 217 referências (192 no PubMed e 25 no Embase), sendo que 16 referências estavam duplicadas. Foram lidos o título e resumo das 201 referências e selecionadas oito publicações para avaliação de texto completo. Ao final, foi incluída uma revisão sistemática (RS) e um ensaio clínico randomizado (ECR), publicado posteriormente à essa RS (**Figura M**).

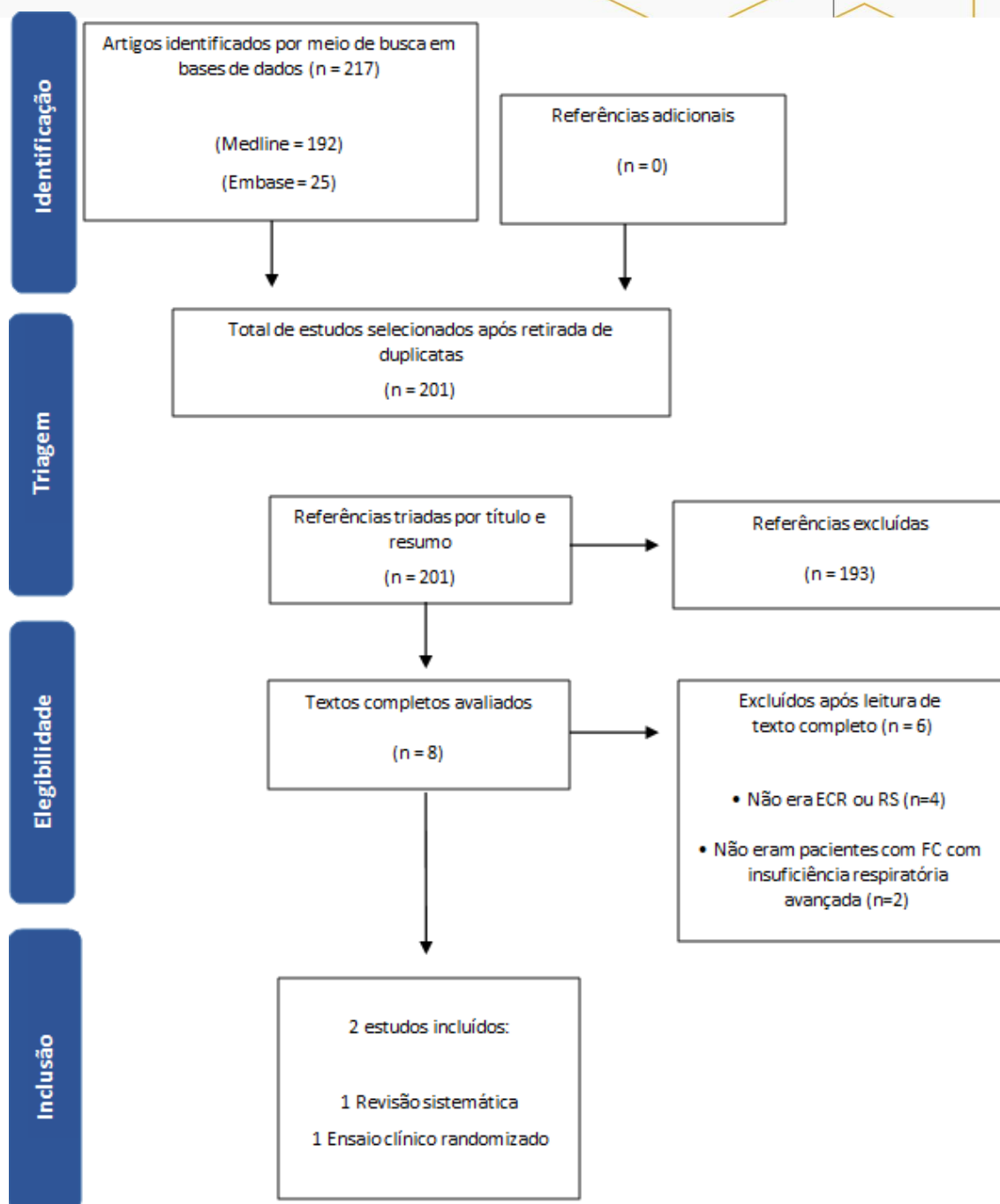


Figura M. Fluxograma de seleção dos estudos.

C) Resultados e síntese de dados

As características dos estudos selecionados podem ser vistas no **Quadro J**. Devido à heterogeneidade dos estudos, não foi possível a condução de meta-análises, de modo que a síntese dos dados foi feita narrativamente. Essa descrição pode ser conferida, na íntegra, no Relatório de Recomendação específico para esta tecnologia²³, disponível no *site* da Conitec.

Quadro J. Características e resultados dos estudos selecionados.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
Moran F e colaboradores (2017)	Revisão sistemática (10 ECR incluídos).	Adultos e crianças com fibrose cística, com qualquer tipo de insuficiência respiratória N=191	Máquinas usadas: ventiladores de pressão positiva com capacidade de suporte bilevel de pressão ventilatória (BiPAP)	Primários da RS: -Mortalidade -Qualidade de Vida - Sintomas respiratórios durante o sono	COMPARAÇÃO ENTRE VNI E OUTROS TRATAMENTOS NA LIMPEZA DAS VIAS AÉREAS			-Estudos de curto prazo não dão tempo suficiente para que os pacientes se familiarizem com a VNI. -Uso limitado de desfechos importantes (mortalidade) pela duração dos estudos. - <u>Estudo 10</u> - apenas com o abstract disponível. -Benefícios da VNI foram demonstrados após sessões únicas de tratamento com apenas um número pequeno de pacientes. -Evidência limitada de benefício em um estudo mais longo da VNI na função pulmonar. -Resultados da análise da RS em relação ao uso de VNI durante o sono diferem das análises dos estudos individuais pelo pequeno n de participantes e por problemas estatísticos.
		114 (59,7%) homens	<u>Estudo 1</u> (Dwyer, 2015) n=40 ¹⁸	Secundários da RS: -Função pulmonar -Trocias gasosas -Tolerância ao exercício -Tempo de hospitalização -Adesão ao tratamento e preferências -Eventos adversos	- <u>Mortalidade</u> : nenhum ECR avaliou. - <u>Qualidade de vida</u> (1 ECR) Grupo VNI (n=17) Grupo fisioterapia respiratória (n=20) - <u>Sintomas respiratórios durante o sono</u> : nenhum ECR avaliou.	- <u>Qualidade de vida</u> : domínio físico pós-tratamento: DM= 4,0 (IC 95% 20,05 a 12,05) domínio da saúde pós-tratamento: DM= 3,0 (IC 95% 12,52 a 18,52) domínio respiratório pós-tratamento: DM= 11,0 (IC 95% 0,58 a 21,42).	- <u>Qualidade de vida</u> : não houve diferenças entre os grupos no domínio físico ou no domínio da saúde. Houve diferença no domínio respiratório a favor da VNI.	
		Adultos hospitalizados por exacerbação, com máscara nasal ou bucal. Duração: até 2 semanas.	<u>Estudo 2</u> : VNI como técnica de limpeza das vias aéreas (VA) com ou sem outra técnica de limpeza (n=19) x técnica de limpeza usual das VA sem VNI (n=21). Adultos hospitalizados por exacerbação, com máscara nasal ou bucal. Duração: até 2 semanas.		- <u>Função pulmonar</u> (5 ECR) Comparação 1 – em litros Grupo VNI (n=43) Grupo tosse dirigida (n=43) Comparação 1a. – em % Grupo VNI (n=16) Grupo tosse dirigida (n=16) Comparação 2 – em litros Grupo VNI (n=17) Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=17) Comparação 2a. – em % Grupo VNI (n=16) Grupo tosse dirigida (n=16)	- <u>Função pulmonar</u> : Comparação 1 pós-tratamento VEF ₁ L: DM= -0,03 L (IC 95% -0,17 a 0,12) VEF ₁ %: DM= 0,90% (IC 95% -17,41 a 15,61) CVF L: DM= 0 L (IC 95% -0,30 a 0,30) CVF %: DM= 0,40% (IC 95% -13,46 a 14,26) FEF L: DM= 0 L (IC 95% -0,08 a 0,07) FEF%: DM= -6,0 (IC 95% -28,03 a 16,03) Comparação 2 pós-tratamento VEF ₁ L: DM= -0,05 L (IC 95% -0,22 a 0,12) CVF L: DM= -0,07 L (IC 95% -0,47 a 0,33) CVF %: DM= -17,0% (IC 95% -26,80 a -7,20) FEF L: DM= 0 L (IC 95% -0,07 a 0,07) Comparação 2 - Após 3 meses de tratamento VEF ₁ %: DM= -13,0% (IC 95% -21,32 a -4,68) CVF %: DM= -17,0% (IC 95% -26,80 a -7,20)	- <u>Função pulmonar</u> : Comparação 1 VEF ₁ L: não houve diferença VEF ₁ %: não houve diferença CVF L: não houve diferença CVF %: não houve diferença Comparação 2 VEF ₁ L: não houve diferença CVF L: não houve diferença CVF %: não houve diferença Após 3 meses VEF ₁ %: a favor da PEP CVF % após 3 meses: a favor da PEP.	
		Crianças, com máscara nasal. Duração: Sessão única.	<u>Estudo 3</u> : VNI durante a noite x ar ambiente e após, se necessário, outra sessão de VNI+ O2 x O2 isolado.		- <u>Trocias gasosas</u> (5 ECR) Comparação 1 – SpO ₂ média Grupo VNI (n=16) Grupo fisioterapia respiratória (n=16)		- <u>Trocias gasosas</u> Comparação 1 SpO ₂ média: a favor da VNI Comparação 2	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
		<u>Estudo 4</u> (Holland, 2003) n= 26¹⁵ <u>Estudo 5</u> (Kofler, 1998) n= 20 (<i>abstract apenas</i>)²² <u>Estudo 6</u> (Lima, 2014) n=13²¹ <u>Estudo 7</u>	Crianças e adultos, com máscara nasal. Duração: Sessão única, noturna, de cada modalidade, por 3 noites em 15 dias. <u>Estudo 4:</u> VNI como técnica de limpeza das VA x fisioterapia torácica de limpeza de vias aéreas. Adultos, com máscara nasal. Duração: Sessão única de cada modalidade. <u>Estudo 5:</u> VNI como método de limpeza das VA x técnica de limpeza das vias aéreas (PEP). Crianças e adultos. Não relata a interface usada. Duração: Sessão única de cada método, em 2 dias sucessivos, com 1 dia de intervalo. <u>Estudo 6:</u> VNI durante exercício x nenhum tratamento. Crianças. Duração: Sessão única, com intervalo de 24 a 48 h entre a técnica x		Comparação 2 – mudança na SpO₂ durante o tratamento Grupo VNI (n=20) Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=20) Comparação 2a. – SpO₂ média Grupo VNI (n=17) Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=17) Comparação 2b. – PaCO₂ média Grupo VNI (n=16) Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=16) Comparação 3 – SpO₂ média Grupo VNI (n=17) Grupo tosse dirigida (n=17) <u>-Tolerância ao exercício</u> (1 ECR) Grupo VNI (n=17) Grupo fisioterapia respiratória (n=20) <u>-Tempo de hospitalização</u> (1 ECR) Grupo VNI (n=17) Grupo fisioterapia respiratória (n=20) <u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> (4 ECR) Grupo VNI (n=62) Grupo fisioterapia respiratória (n=62)	<u>-Trocas gasosas</u> Comparação 1 SpO₂ média: DM= 1,0 (IC 95% 0,29 a 1,71) Comparação 2 SpO₂ mudança: DM= 1,16% (IC 95% 0,08 a 2,24) SpO₂ média: DM= 0,20% (IC 95% -0,74 a 1,14) PaCO₂ média: DM= 0,02 (IC de 95% -0,39 a 0,43) Comparação 3 SpO₂ média: DM= -0,10% (IC 95% -0,98 a 0,78) <u>-Tolerância ao exercício - shuttle modificado</u> DM= -15,00 (IC 95% -260,0 a 230,0) <u>-Tempo de hospitalização – em dias</u> DM= -0,05 dias (IC 95% -3,06 a 2,06)	SpO₂ mudança: a favor da VNI SpO₂ média: não houve diferença PaCO₂ média: não houve diferença Comparação 3 SpO₂ média: não houve diferença <u>-Tolerância ao exercício:</u> não houve diferença entre os grupos <u>-Tempo de hospitalização:</u> não houve diferença entre os grupos <u>-Adesão ao tratamento e preferências:</u> nenhuma análise estatística inferencial foi realizada, porém a maioria dos pacientes preferiram a VNI.	-Apenas um estudo livre de viés (<u>estudo 10</u>) e, os demais, com risco baixo ou não claro dos resultados terem sido afetados por relatos ausentes ou incompletos ou pela maneira de distribuição dos participantes nos diferentes grupos.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
		(Milross, 2001) n= 13 ²⁰	nenhum tratamento durante o exercício.		<u>-Eventos adversos</u> (3 ECR) Grupo VNI (n=49) Grupo fisioterapia respiratória (n=49)	<u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> - % Preferiam VNI: 41 de 62 (66,1%) Preferiram fisioterapia respiratória: 13 de 62 (21,0%) Sem preferência: 8 de 62 (12,9%) <u>-Eventos adversos</u> Apenas um participante desistiu da VNI no início do estudo por causa da dor no teste dos músculos respiratórios.	<u>-Eventos adversos</u> A maioria dos participantes não relataram EAs.	
		<u>Estudo 8</u> (Placidi, 2006) n=17 ¹⁶	Duração: Sessão única noturna para cada modalidade de intervenção por 3 noites em 1 semana.		<u>PAPEL DA VNI NA VENTILAÇÃO DURANTE O SONO</u>			
		<u>Estudo 9</u> (Rodriguez Hortal, 2016) n= 32 ¹⁹	<u>Estudo 8</u> : VNI como método de limpeza das VA x outros dois métodos de limpeza das VA: VNI x tosse direta e VNI x PEP. Adultos, com máscara nasal. Duração: Tratamento 2 x dia por 70 min por 2 dias de cada intervenção.		<u>-Mortalidade</u> : nenhum ECR avaliou. <u>-Qualidade de vida</u> (1 ECR) Comparação 1 Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8) Comparação 2 Grupo VNI (n=7) Grupo ar ambiente (n=8) <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> (1 ECR) Comparação 1 Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8) Comparação 2 Grupo VNI (n=7) Grupo ar ambiente (n=8) <u>-Função pulmonar – durante o sono</u> (1 ECR) Grupo VNI (n=7)	<u>-Qualidade de vida</u> Comparação 1 Sintomas torácicos: DM= 3,0 (IC 95% - 15,73 a 21,73) Índice de dispneia transicional: DM= 1,4 (IC 95% -0,29 a 3,09) Comparação 2 Sintomas torácicos: DM=7,0 (IC 95% - 11,73 a 25,73) Índice de dispneia transicional: DM= 2,9 (IC 95% 0,71 a 5,09) <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> : Comparação 1 Sonolência diurna: DM= 0 (IC 95% -5,57 a 5,57) Índice global de qualidade do sono (PSQI): DM= 0 (IC 95% -2,62 a 2,62)]. Comparação 2 Sonolência diurna: DM= 0 (IC 95% -5,07 a 5,07) Índice global de qualidade do sono (PSQI): DM= 0 (IC 95% -4,04 a 2,04).	<u>-Qualidade de vida</u> : Comparação 1 Sintomas torácicos: não houve diferença Índice de dispneia transicional: não houve diferença Comparação 2 Sintomas torácicos: não houve diferença entre grupos. Índice de dispneia transicional: diferença a favor da VNI <u>- Sintomas respiratórios no sono</u> : Não houve diferença entre os grupos em nenhuma das comparações.	
		<u>Estudo 10</u> (Young, 2008) n= 8 ¹⁴	<u>Estudo 9</u> : VNI como método de limpeza das VA x outro tratamento					

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
			de limpeza das VA (PEP). Adultos, com máscara facial. Duração: Cada intervenção 2 x dia por 60 min por 3 meses. <u>Estudo 10</u>: VNI domiciliar durante a noite x ar ambiente x O2. Adultos, com máscara nasal ou facial. Duração: cada intervenção por 6 semanas, com 2 semanas de <i>washout</i>.		Grupo oxigenoterapia (n=8) <u>-Trocas gasosas</u> (1 ECR) Comparação 1 Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8) Comparação 2 Grupo VNI (n=7) Grupo ar ambiente (n=8) <u>-Tolerância ao exercício</u>: nenhum ECR avaliou. <u>-Tempo de hospitalização</u>: nenhum ECR avaliou. <u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> (2 ECR) Grupo VNI (n=14) Grupo oxigenoterapia (n=14)	<u>-Função pulmonar— durante o sono</u> Volume minuto no sono REM: DM= 1,48 L / m [IC 95% 0,74 a 2,22) Volume minuto no sono NREM: DM= 0,49 L / m [IC 95% -0,29 a 1,27 Volume corrente no sono REM: DM= 0,08 L (IC 95% 0,04 a 0,12) Volume corrente no sono NREM: DM= 0,03 L (IC 95% 0,01 a 0,05) Frequência respiratória no sono REM: DM= -1,84 respirações por minuto (IC 95% -3,25 a -0,43) Frequência respiratória no sono NREM: DM= -1,15 respirações por minuto (IC 95% -2,48 a 0,18). <u>-Trocas gasosas</u> Comparação 1 pH: DM= 0 (IC 95% -0,03 a 0,03) PaO₂: DM= -4,0 mmHg (IC 95% -13,43 a 5,43) PaCO₂: DM= -1,0 mmHg (IC 95% -7,10 a 5,10) SaO₂ %: DM= -2,0% (IC 95% -6,06 a 2,06) Comparação 2 pH: DM= 0,01 (IC 95% -0,02 a 0,04) PaO₂: DM= -2,0 mmHg (IC 95% -8,58 a 4,58) PaCO₂: DM= -2,0 mmHg (IC 95% -8,10 a 4,10) SaO₂ %: DM= -1,00% (IC 95% -4,62 a 2,62)	<u>-Função pulmonar</u> Volume minuto no sono REM: DM= diferença a favor da VNI. Volume minuto no sono NREM: não houve diferença entre grupos. Volume corrente no sono REM: diferença a favor da VNI. Frequência respiratória no sono REM: diferença a favor da VNI. Frequência respiratória no sono NREM: não houve diferença entre grupos. <u>-Trocas gasosas</u>: não houve nenhuma diferença significativa entre grupos para qualquer comparação ou parâmetro avaliado.	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
					<u>-Eventos adversos</u> (2 ECR)	<u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> Preferiram oxigenoterapia: 8 de 14 (57,1%) Preferiram a VNI: 5 de 14 (35,7%) <u>-Eventos adversos</u> Um participante não foi capaz de tolerar aumentos na pressão inspiratória positiva nas vias aéreas; um participante desistiu do grupo de VNI, por desconforto da máscara; um participante retirou o consentimento após ter desenvolvido um pneumotórax durante o uso da oxigenoterapia, o que foi considerado coincidência; e dois participantes experimentaram aerofagia que se resolveu quando a pressão inspiratória positiva nas vias aéreas foi reduzida em 2 cm H ₂ O.	<u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> : a maioria dos participantes preferiram oxigenoterapia.	
					PAPEL DA VNI DURANTE O EXERCÍCIO:			
					<u>-Mortalidade</u> nenhum ECR avaliou. <u>-Qualidade de vida</u> nenhum ECR avaliou. <u>-Sintomas respiratórios durante o sono</u> nenhum ECR avaliou. <u>-Função pulmonar</u> (1 ECR)	<u>-Função pulmonar (mediana; Intervalo interquartil)</u> FEV ₁ com VNI = 1,01 ml (IQ 0,85 – 168) FEV ₁ sem VNI = 1,01 ml (IQ 0,85 – 168); p= 0,362 FVC com VNI = 1,74 ml (IQ 1,23 – 2,24) FVC com VNI = 1,67 ml (IQ 1,35 – 2,4); p= 0,88	<u>-Função pulmonar</u> : não houve nenhuma diferença significativa entre grupos para qualquer comparação ou parâmetro avaliado.	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
					Grupo exercício com VNI (n=7) Grupo exercício sem VNI (n=8) <u>-Trocas gasosas</u> (1 ECR) Grupo exercício com VNI (n=7) Grupo exercício sem VNI (n=8) <u>-Tolerância ao exercício</u> (1 ECR) Grupo exercício com VNI (n=7) Grupo exercício sem VNI (n=8) <u>-Tempo de hospitalização:</u> nenhum ECR avaliou. <u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> nenhum ECR avaliou. <u>-Eventos adversos</u> nenhum ECR avaliou.	FEF com VNI = 0,67 L/s (IQ 0,47 – 1,83) FEF sem VNI = 1,15 L/s (IQ 0,64 – 2,19); p= 0,234 Frequência respiratória com VNI = 75,5 rpm (57,8 – 98,5) Frequência respiratória sem VNI = 61,7 rpm (42,4 – 82,6); p = 0,158. <u>-Trocas gasosas (mediana)</u> SpO₂ após o teste de caminhada em esteira VNI: 93; Sem VNI: 95; p = 0,018 <u>-Tolerância ao exercício</u> Distância média de caminhada (6 minutos) VNI: 415,38 metros (DP = 77,52 metros) Sem VNI: 386,92 metros (DP = 84,89 metros); DM = 28,46, IC 95% -34,03 a 90,95; p=0,37)	<u>-Trocas gasosas:</u> diferença a favor do grupo VNI. <u>-Tolerância ao exercício:</u> não houve diferença entre os grupos.	
Milross, M. e colaboradores (2019)	ECR prospectivo paralelo	Adultos com FC e dessaturação durante o sono. n= 29	VNI±O2 (n= 14) x Terapia com O2 de baixo fluxo (LFO2) (n=15) Duração: 12 meses. Avaliações início, 3º, 6º e 12º mês.	<u>-Sobrevida livre de eventos</u> , foi considerado como evento (hipercapnia com PaCO ₂ > 60 mmHg ou aumento da PaCO ₂ de > 10 mmHg da basal ou aumento da TcCO ₂ > 10 mmHg), transplante pulmonar e morte.	<u>-Sobrevida livre de eventos:</u> 18 de 29 pacientes apresentaram sobrevida livre de eventos ao longo de 12 meses. 3 meses: VNI±O2 (n= 14); LFO2 (n=10) 6 meses: VNI±O2 (n= 12); LFO2 (n=9) 12 meses: VNI±O2 (n= 12); LFO2 (n=6) <u>-Sintomas respiratórios durante o sono PSQI (0-21); média (DP)</u> 3 meses: VNI±O2 0 (2); LFO2 -1 (4) 6 meses:	<u>-Sobrevida livre de eventos:</u> 3 meses DR= 33% (IC 95%: 5% a 58%) 6 meses DR= 26% (IC 95%: -7% a 52%) 12 meses DR= 46% (IC 95%: 10% a 68%) <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> 3 meses DM= 1 (IC 95%: -2 a 4)	<u>-Sobrevida livre de eventos.</u> 3 meses: diferença a favor do grupo VNI±O2 6 meses: não houve diferença entre os grupos 12 meses: diferença a favor do grupo VNI±O2 <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos	-n pequeno para avaliar diferença de PaCO₂. Necessitaria de n=40 para avaliar diferença clinicamente significativa. -Houve perda de pacientes por eventos durante os 12 meses. -Ausência de questionários específicos para FC em relação à QV e qualidade do sono.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
				- Sintomas respiratórios durante o sono pelo Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI). - Qualidade de Vida (SF36 - saúde geral) - Hospitalizações - Função pulmonar, avaliado pela capacidade pulmonar total - Trocas gasosas PaCO₂ noturno (mmHg)	VNI±O₂ -1 (1); LFO₂ -2 (4) 12 meses: VNI±O₂ 0 (1); LFO₂ -2 (5) - Qualidade de Vida SF36 (saúde geral) 3 meses: VNI±O₂ -1 (11); LFO₂ -3 (11) 6 meses: VNI±O₂ -2 (8); LFO₂ 2 (9) 12 meses: VNI±O₂ -5 (6); LFO₂ -4 (23) -Hospitalizações; média (DP) 3 meses: VNI±O₂ 0,2 (0,4); LFO₂ 0,7 (0,9) 6 meses: VNI±O₂ 0,5 (0,7); LFO₂ 0,4 (0,7) 12 meses: VNI±O₂ 0,6 (0,8); LFO₂ 0,5 (0,8) -Função pulmonar (%) 3 meses: VNI±O₂ 4 (5); LFO₂ 3 (2) 6 meses: VNI±O₂ 4 (5); LFO₂ 3 (7) 12 meses: VNI±O₂ 5 (4); LFO₂ 1 (6) -Trocas gasosas (mmHg) 3 meses: VNI±O₂ -1 (5); LFO₂ 1 (3) 6 meses: VNI±O₂ -1 (6); LFO₂ 0 (3) 12 meses: VNI±O₂ -1 (7); LFO₂ 2 (6)	6 meses DM= 1 (IC 95%: -2 a 4) 12 meses DM= 2 (IC 95%: -1 a 5) - Qualidade de Vida - Saúde geral 3 meses DM= -4 (IC 95%: -13 a 5) 6 meses DM= -4 (IC 95%: -12 a 4) 12 meses DM= -1 (IC 95%: -16 a 14) -Hospitalizações 3 meses DM= -0,5 (IC 95%: -1,1 a 0,1) 6 meses DM= 0,1 (IC 95%: -0,6 a 0,8) 12 meses DM= 0,1 (IC 95%: -0,8 a 1,0) -Função pulmonar 3 meses DM= -1 (IC 95%: -2 a 4) 6 meses DM= 1 (IC 95%: -4 a 6) 12 meses DM= 4 (IC 95%: -1 a 9) -Trocas gasosas 3 meses DM= -2 (IC 95%: -6 a 2) 6 meses DM= -1 (IC 95%: -6 a 4) 12 meses DM= -3 (IC 95%: -10 a 4)	- Qualidade de Vida - Saúde geral 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos -Hospitalizações 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos -Função pulmonar 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos -Trocas gasosas 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos	



Legenda: CVF: capacidade vital forçada expiratória; DM: diferença média; DR: diferença de risco; ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; FEF: fluxo expiratório forçado; IC: intervalo de confiança; IPAP: pressão positiva inspiratória nas vias aéreas; IQ: Intervalo interquartil; L: litros. LFO2: terapia com O2 de baixo fluxo; ml: mililitros; PEP: pressão expiratória positiva; QV: qualidade de vida; RS: revisão sistemática; SpO2: saturação periférica de oxigênio; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VA; vias aéreas; VC: volume corrente; VM: volume minuto; VNI: ventilação não invasiva.

D) Avaliação do risco de viés

A RS de Moran e colaboradores (2017)²⁶ apresentou baixa qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2². A análise completa está apresentada no **Quadro K**.

Quadro K. Avaliação da qualidade metodológica da RS usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? RCT	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes

RCT	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes Yes

O ECR de Milross e colaboradores (2019)²⁷ foi avaliado pela ferramenta de risco de viés *Cochrane Risk of Bias tool 2.0*³, e apresentou alto risco de viés. O risco de viés detalhado para o desfecho primário (sobrevida livre de eventos) pode ser visto nas **Figuras N e O**.

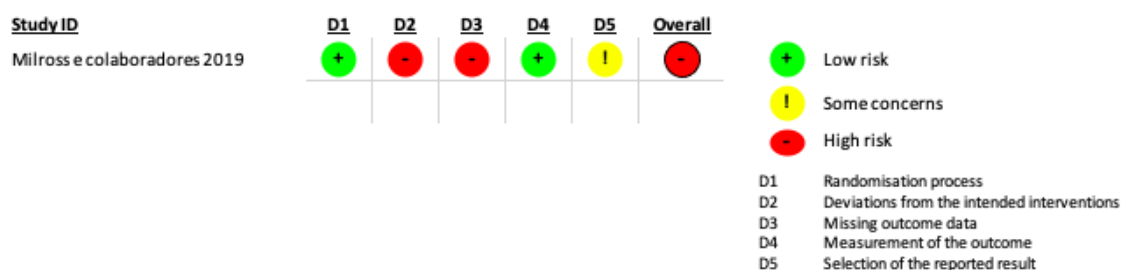


Figura N. Avaliação do risco de viés segundo os critérios da ferramenta ROB 2.0.



Figura O. Resumo e gráfico do risco de viés do ensaio clínico randomizado.

E) Avaliação da certeza na evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências diretas foi avaliada utilizando a abordagem GRADE¹. Os julgamentos para cada comparação, por desfecho, podem ser vistos nos **Quadros L** a **O**.

VNI vs. Técnicas usuais para limpeza de vias aéreas

Quadro L. VNI comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Qualidade de vida.									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	muito grave ^b	nenhum	Domínio Físico: Não houve diferença entre grupos (Diferença média = -4,0; IC 95% -20,05 a 12,05). Domínio Saúde: Não houve diferença entre grupos (Diferença média = 3,0; IC 95% -12,52 a 18,52). Domínio respiratório: Houve diferença estatística, favorecendo a VNI (Diferença média = 11,0; IC 95% 0,58 a 21,42)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

a. Estudos com risco de viés incerto avaliado pelo ROB. Problemas com cegamento que podem influenciar nos resultados do estudo.

b. Amostra de 40 pacientes, no entanto, considerada muito inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

VNI durante o sono vs. outras técnicas respiratórias usuais a noite

Quadro M. VNI durante o sono comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas a noite em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Qualidade de vida									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	grave ^{b,c}	nenhum	VNI vs. oxigênio: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 3,0 [IC 95% -15,73 a 21,73]). VNI vs. ar ambiente: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 7,0 [IC 95% -11,73 a 25,73])	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sintomas de distúrbios respiratórios do sono									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave	grave	grave ^b	nenhum	VNI vs. oxigênio: não houve diferença entre os grupos no escore de sonolência de Epworth diurno, (Diferença média = 00,0 [IC de 95% - 5,57 a 5,57]) ou o escore do índice global de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI) de sonolência diurna, (Diferença média = 00,0 [IC de 95% - 2,62 a 2,62]). VNI vs. ar ambiente: não houve diferença entre os grupos para o escore de sonolência de Epworth diurno, (Diferença média = 00,0 [IC de 95% - 5,07 a 5,07]) ou o escore PSQI, (Diferença média = -1,0% [IC de 95% - 4,04 a 2,04]).	 MUITO BAIXA	CRÍTICO

a. Estudos com risco de viés incerto avaliado pelo ROB. Problemas com cegamento que podem influenciar nos resultados do estudo.

b. Dados de um ECR com amostra de 8 pacientes, sendo considerada muito inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

c. O intervalo de confiança 95% está muito amplo.



VNI durante o exercício *versus* outras técnicas respiratórias usuais

Quadro N. VNI durante o exercício comparado a nenhuma intervenção em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Tolerância ao exercício									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	Teste de caminhada na esteira durante 6 min: O estudo relatou que VNI foi superior a caminhada em ar ambiente (VNI andou em média 415,38 metros (DP = 77,52 metros) comparado a 386,92 metros (DP = 84,89 metros) em ar ambiente; p = 0,039. Porém quando esses dados foram colocados no review manager, o resultado não mostrou diferença entre os grupos (Diferença média = 28,46; IC 95% -34,03 a 90,95; p=0,37).	 MUITO BAIXA	IMPORTANTE

a. Estudo com alto risco de viés avaliado pelo ROB. ECR aberto, amostra por conveniência sem alocação secreta dos grupos e problemas no cegamento dos pacientes, terapeutas e avaliadores.

b. Inconsistência entre a interpretação dos resultados apresentados pelo autor do estudo e os mesmos dados plotados no *Review Manager*.

c. Estudo envolvia somente crianças e adolescentes (7 a 16 anos) com fibrose cística.

d. Amostra de 13 pacientes, considerada muito inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

VNI associada ou não a oxigenoterapia comparada a oxigenoterapia de baixo fluxo

Quadro O. VNI + O₂ comparado a oxigenoterapia de baixo fluxo em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de eventos.									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	muito grave ^b	nenhum	Sobrevida livre de eventos em 3 meses: VNI±O₂ teve 33% (IC 95%: 5% a 58%) mais sobrevida livre de eventos comparado ao grupo com LFO₂. Sobrevida livre de eventos em 6 meses: não houve diferença entre os grupos, com diferença de risco = 26% (IC 95%: -7% a 52%). Sobrevida livre de eventos em 12 meses: VNI±O₂ teve 46% (IC 95%: 10% a 68%) mais sobrevida livre de eventos comparado ao grupo com LFO₂.	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
Taxa de internação									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	muito grave ^b	nenhum	Taxa de hospitalização em 3 meses: não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ vs. LFO₂ Diferença Média= -0,5 (IC 95% -1,1 a 0,1) Taxa de hospitalização em 6 meses: não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ vs. LFO₂ Diferença Média= 0,1 (IC 95% -0,6 a 0,8) Taxa de hospitalização em 12 meses não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ vs. LFO₂ Diferença Média= 0,1 (IC 95% -0,8 a 1,0)	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
Qualidade de vida.									

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	Qualidade de vida (SF-36) em 3 meses: não houve diferença entre os grupos. Componente físico: (Diferença média = [IC 95% -11,0 a 23,0]) Componente mental: (Diferença média = 6,0 [IC 95% -4,0 a 16,0]) Qualidade de vida (SF-36) em 6 meses: não houve diferença entre os grupos Componente físico: (Diferença média = 2,0 [IC 95% -20,0 a 24,0]) Componente mental: (Diferença média = 1,0 [IC 95% -12,0 a 14,0]) Qualidade de vida (SF-36) em 12 meses: não houve diferença entre os grupos Componente físico: (Diferença média = 2,0 [IC 95% -20,0 a 24,0]) Componente mental: (Diferença média = 2,0 [IC 95% -17,0 a 21,0])	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sintomas de distúrbios respiratórios do sono.									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave	muito grave ^b	nenhum	Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) em 3 meses: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 1,0 [IC 95% -2,0 a 4,0]). Qualidade do Sono de PSQI em 6 meses: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 1,0 [IC 95% -2,0 a 4,0]). Qualidade do Sono de PSQI em 12 meses: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 2,0 [IC 95% -1,0 a 5,0]).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

a. Estudo com alto risco de viés avaliado pelo ROB 2.0. ECR aberto, foi realizado o cálculo amostral do estudo, porém, os pesquisadores finalizaram o recrutamento antes de atingir o número de participantes necessários, apenas 40% dos pacientes do grupo oxigenoterapia de baixo fluxo foram avaliados em 12 meses, comparados com 85% do grupo VNI + O₂.

b. Dados de um ECR com amostra de 29 pacientes, considerada inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

FISIOTERAPIA COM DISPOSITIVO INDIVIDUAL DE PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA DO TIPO MÁSCARA (PEP)/PRESSÃO EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS (EPAP) PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA^{28,29}

Para a avaliação desta tecnologia, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “A fisioterapia com equipamento fisioterápico de pressão expiratória positiva de uso individual, do tipo máscara PEP/EPAP é mais eficaz e segura do que as técnicas tradicionais de fisioterapia, tais como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares), em pacientes com fibrose cística (FC)?”

Nesta pergunta, população (P) foram os pacientes com FC; intervenção (I) foi fisioterapia com dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual (máscara PEP/EPAP); comparador (C) foi drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares); *outcomes*/desfechos (O) primários foram melhora da função pulmonar (dados de espirometria), redução de exacerbações; e os secundários, adesão ao tratamento, eventos adversos; e os desenhos de estudo (S) foram revisões sistemáticas e estudos clínicos randomizados.

A seguir, são apresentados o processo de busca da evidência, triagem e seleção de estudos, resultados e síntese dos dados, avaliação do risco de viés e avaliação da certeza na evidência. A avaliação detalhada dessa tecnologia encontra-se no Relatório de Recomendação nº 714, de abril de 2022 - Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística²⁸.

A) Busca da evidência

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em 31 de agosto de 2020. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: PUBMED (via Medline), EMBASE e Cochrane Library. Não houve restrições com relação à data de publicação e em relação ao idioma na busca inicial. O **Quadro P** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro P. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed	("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields])) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("EPAP"[All Fields] OR "PEP"[All Fields]) Data: 31/08/2020	76
EMBASE	('cystic fibrosis':all) AND ('EPAP:all' OR 'PEP:all') Data: 31/08/2020	212
Cochrane Library	[all text] cystic fibrosis AND [all text] (EPAP OR PEP) Data: 31/08/2020	125

B) Seleção da evidência

Ao todo, foram recuperadas 413 referências. Após a retirada de duplicatas, foram triadas 281 referências por título e resumo. Após todas as etapas de seleção e checagem de referências (Figura 1), foram selecionadas três revisões sistemáticas com meta-análise publicadas entre 2016 e 2019³⁰⁻³². O processo de seleção dos estudos e os motivos para as outras exclusões são relatados na **Figura P**.

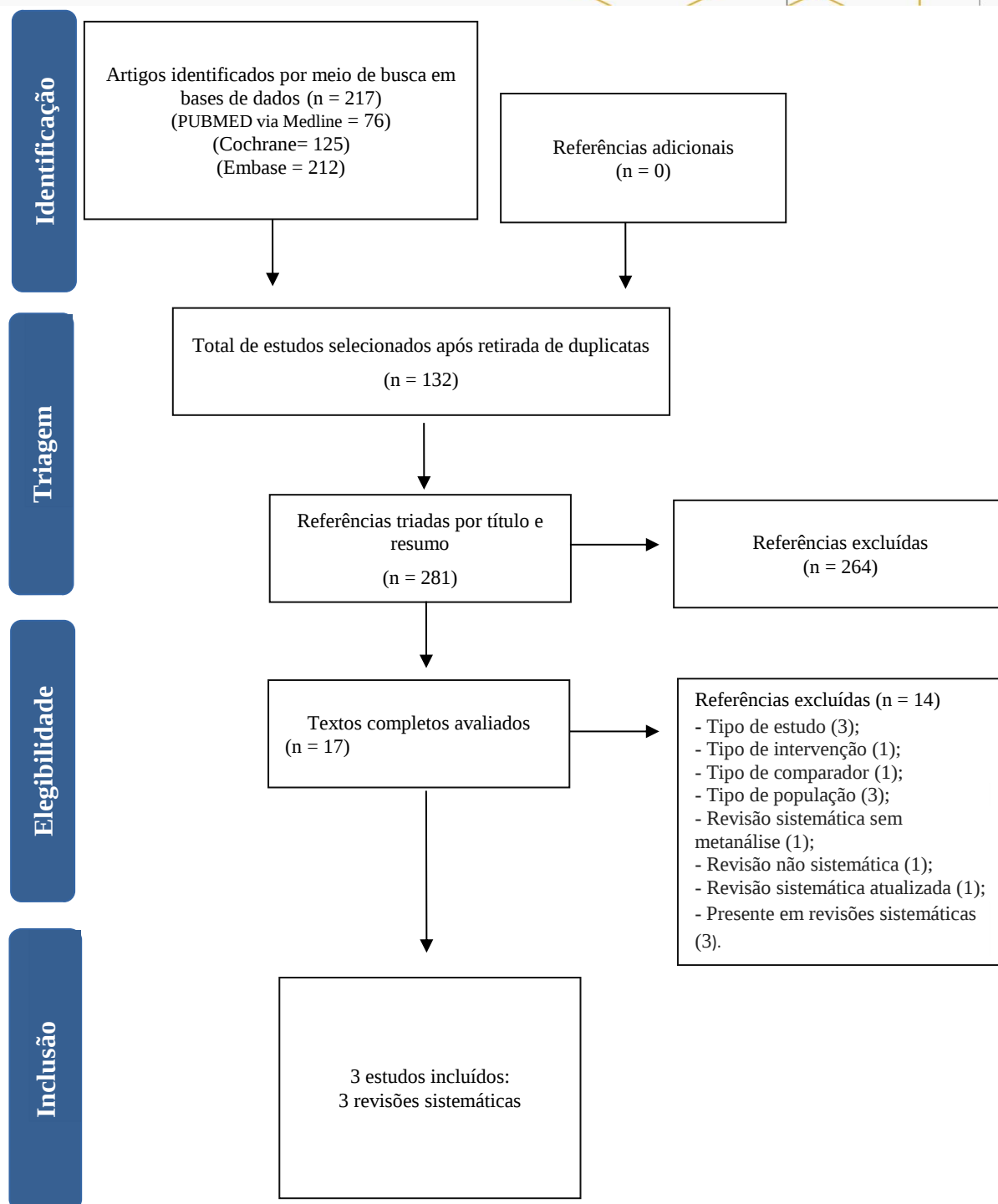


Figura P. Fluxograma da seleção de estudos.

C) Resultados e síntese dos dados

A RS de Mckoy et al, 2016³⁰ teve o objetivo de comparar a eficácia clínica da PEP/EPAP versus drenagem postural com percussão e vibração em pessoas com fibrose cística. Os desfechos da RS foram função pulmonar e redução do número de exacerbações. No total, cinco estudos, incluindo 110 participantes, compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus*

o PEP/EPAP. A idade dos participantes variou de seis anos a 63 anos em todos os estudos, e a idade média foi de 22 anos. O número total de participantes dos estudos individuais variou de sete a 65 participantes. Dois estudos (incluindo 28 participantes) compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* drenagem postural com percussão e vibração + PEP/EPAP; dois estudos (incluindo 53 participantes) compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* o PEP; e um estudo (incluindo 29 participantes) comparou drenagem postural com percussão e vibração + fisioterapia respiratória convencional *versus* PEP/EPAP. Um estudo foi de desenho paralelo e quatro estudos eram estudos cruzados. A duração total dos estudos variou entre um dia e três anos.

A RS de McComarck et al, 2017³² teve o objetivo de comparar a eficácia clínica da PEP/EPAP *versus* drenagem autogênica em pessoas com fibrose cística. O desfecho primário da RS foi função pulmonar. Os desfechos secundários foram redução do número de exacerbações e eventos adversos. A idade dos participantes variou entre sete e 63 anos, com uma ampla variedade da gravidade da FC. Apenas dois estudos (48 participantes) da revisão foram compatíveis com os critérios de inclusão deste relatório. A duração total dos estudos foi de quatro dias e dois anos.

A RS de McIlwaine et al, 2019³¹ teve o objetivo de comparar a eficácia clínica da PEP/EPAP *versus* ciclo ativo da respiração ou drenagem postural com percussão e vibração em pessoas com fibrose cística. Os desfechos da RS foram função pulmonar, redução do número de exacerbações e eventos adversos. Cinco estudos (155 participantes) compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* PEP/EPAP, seis estudos cruzados (95 participantes) compararam ciclo ativo da respiração *versus* PEP/EPAP. O número total de participantes dos estudos individuais variou de 6 a 107 participantes. A duração total dos estudos foi de um dia a sete dias.

Devido à heterogeneidade dos estudos, não foi possível a condução de meta-análises, de modo que a síntese dos dados foi narrativa. Essas informações podem ser consultadas com maiores detalhes no Relatório de Recomendação específico, disponível no site da Conitec²⁸.

D) Avaliação do risco de viés

As RS apresentaram moderada qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2². Os detalhes das avaliações estão descritos nos **Quadros Q a S**.

Quadro Q. Avaliação da qualidade metodológica da RS de Mckoy et al, 2016³⁰ usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	RCT Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Yes

Quadro R. Avaliação da qualidade metodológica da RS de McCormak, 201732 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

Yes

Yes

Yes

Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCT

Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCT

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry-----
out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and
discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict ofYes
interest, including any funding they received for conducting the review?

Yes

Quadro S. Avaliação da qualidade metodológica da RS de McIlwaine, 2017³¹ usando a
ferramenta AMSTAR 2.0.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include Yes
the components of PICO?

Yes

Yes

Yes

Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the reviewYes
methods were established prior to the conduct of the review and did the
report justify any significant deviations from the protocol?

3. Did the review authors explain their selection of the study designs forYes
inclusion in the review?

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify theYes
exclusions?

Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk
of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCT

Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studiesNo
included in the review?

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate
methods for statistical combination of results?

Yes

RCT

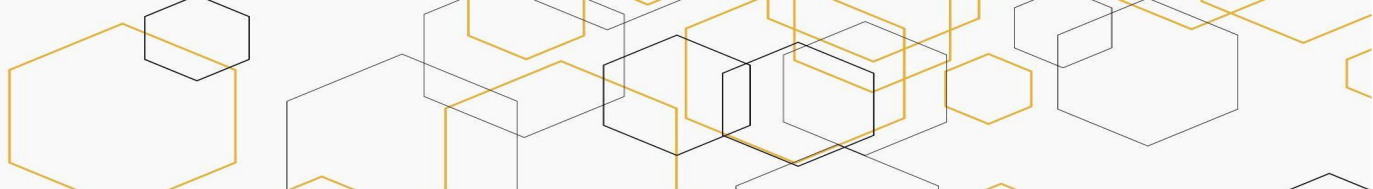
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess theYes
potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-
analysis or other evidence synthesis?

13. Did the review authors account for RoB in individual studies whenYes
interpreting/ discussing the results of the review?

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, andYes
discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carryNo
out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and
discuss its likely impact on the results of the review?
16. Did the review authors report any potential sources of conflict ofYes
interest, including any funding they received for conducting the review?
- Yes

E) Avaliação da certeza na evidência

Com o objetivo de avaliar a qualidade na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de interesse. Os julgamentos, por desfecho, podem ser vistos no **Quadro T**.



Quadro T. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.

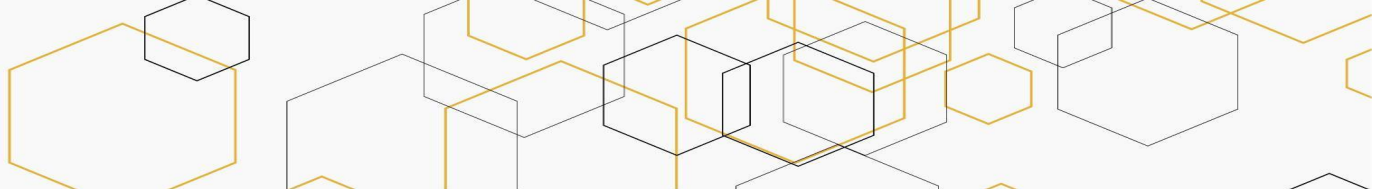
Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes*		Efeito		Qualidade da evidência	Importante
Nº dos estudos	Delinea mento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras conside rações	PEP/ EPAP	Fisioterapia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Melhora da função pulmonar												
03 (n=219)	ECR ¹	Grave ⁸	Grave ⁹	Não grave	Grave ¹⁰	-	120	131	<u>PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional</u> Mudança em FEV % predito 8 dias a 1 mês: DM: 0,60 (IC 95%: -6,33 a 7,53) 2 a 3 meses: DM: -0,5(IC 95%: 3,68 a 2,68) 7 a 12 meses: DM: 8,26 (IC 95%: 0,76 a 15,76) 2 anos: DM: -0,65 (IC 95%: -3,25 a 1,95) Mudança em FCV % predito Tto isolado: DM: 1,90 (IC 95%: -4,96 a 8,76) 8 dias a 1 mês: DM: -4,18 (IC 95%: -12,92 a 4,56) > 1 a 3 mês: DM:2,09 (IC 95%: -5,46 a 9,64) > 6 a 12 mês: DM: 8,74 (IC 95%: 1,44 a 16,04) > 1 a 2 anos: DM: -1,57 (IC 95%: -4,33 a 1,19) Mudanças em FEF25-75 (% predito) 8 dias a 1 mês: DM -6,2 (IC 95%: -14,41 a 2,01) > 1 a 3 meses: DM-3,08 (IC 95%: -7,87 a 1,71) > 6 a 12 meses: DM 3,56 (IC 95%: -6,18 a 13,30)		⊕○○○ MUITO BAIXO	Crítico

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes*		Efeito		Qualidade da evidência	Importante
Nº dos estudos	Delinea mento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras conside rações	PEP/ EPAP	Fisioterapia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
									Capacidade total pulmonar > 1 a 3 meses: DM -3,38 (IC 95%: -13,67 a 6,91) <u>Drenagem autogênica vs. PEP/EPAP</u> FEV1 (L) > 6 a 12 meses: DM: 0,62 (IC95% -0,30 a 1,54) FEV1 (% predito) > 6 a 12 meses: DM 2,00 (IC 95%: -12,45 a 16,45) FVC (% predito) Tto isolado: DM 1,00 (IC 95%: -13,45 a 15,45). <u>ACBT vs. PEP/EPAP</u> FEV1 (L) > 6 a 12 meses: DM -0,08 (IC 95%: -0,85 a 0,69) FVC: Não houve diferença (p=0.54)			
Redução do número de exacerbações												
01 (n=66)	ECR ²	Grave ¹⁴	Grave ¹³	Não grave	Grave ¹¹	-	33	33	<u>PEP vs. fisioterapia convencional</u> Um estudo reportou que não houve diferença no número de exacerbações entre os grupos, porém não reporta estatística associada ao desfecho.		⊕○○○ MUITO BAIXO	Crítico
Eventos adversos												
01 (n=62)	ECR ³	Não grave	Grave ¹²	Grave ⁶	Grave ¹⁰	-	31	31	<u>PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional</u> _Risk Ratio (IC95%) Refluxo gastrointestinal: 1,25 (0,43; 3,63) Um estudo não reportou EAs após um ano.		⊕○○○ MUITO BAIXO	Importante

NA: não avaliado pela ausência de descrição nos estudos primários. * Alguns estudos são do tipo tratamento cruzado sem grupos paralelos, logo o número total pacientes do estudo está inserido em ambos os grupos experimentais, o que explica o número superior de pacientes na soma das intervenções. ** quatro pacientes deixaram o estudo (n total=109 participantes)..

1- Delineamento dos estudos incluídos: Tyrrell 1986 (tipo cruzado); van Asperen 1987 (tipo cruzado); Darbee 1990 (tipo cruzado); MacIwaine 1991 (cruzado sem grupos paralelos); Pflieger 1992 (cruzado sem grupos paralelos); McIlwaine 1997 (tipo paralelo); Gaskin 1998 (tipo paralelo); Pryor 2010 (tipo paralelo).

2- Delineamento dos estudos incluídos: Gaskin 1998 (tipo paralelo).



- 3- Delineamento dos estudos incluídos: McIlwaine 1997 (tipo paralelo); Constantine 2001 (tipo paralelo).
- 4- Delineamento dos estudos incluídos: Falk 1984 (tipo cruzado); Braggion 1995 (tipo cruzado); McIlwaine 1997 (tipo paralelo); Costantini 2001 (tipo paralelo).
- 5- Todos os estudos com o desfecho apontam para a preferência de uso do dispositivo PEP/EPAP
- 6- O estudo de McIlwaine 1997: média 10,4 anos (PEP/EPAP) e 9,75 anos (PDVD), range de 6 - 17 anos. O estudo de Costantini 2001: todos os participantes abaixo de 4 meses de idade. Há possível tendência a refluxo-que é comum em crianças mais novas
- 7- Avaliação de preferência do participante quando o desfecho é adesão ao tratamento. Rebaixado dois níveis.
- 8- Incluiu ECR do tipo cruzado na análise
- 9- Os dados apresentam inconsistência entre os diferentes tempos de tratamento nos diversos estudos inseridos neste desfecho.
- 10- Penalizado pela amplitude do intervalo de confiança
- 11- Estudo não reporta valores brutos ou estatística associada ou intervalos de confiança.
- 12- Um estudo aponta para risco aumentado de refluxo, enquanto outro não reporta EAs. Possível influência da idade.
- 13- Não é possível calcular estatística associada e intervalo de confiança para esse desfecho.
- 14- Este desfecho é reportado em uma revisão sistemática como fruto de comunicação pessoal e não pode ser replicada neste relatório.

REFERÊNCIAS

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
4. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12;355:i4919. Available from: <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919.abstract>
5. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011.
6. 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.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos. Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf
8. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. p. 101p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220317_Relatorio_711_Testes_Elastase_Pancreatica_Fecal_FibroseCistica.pdf
9. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 26, DE 16 DE MARÇO DE 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de elastase pancreática fecal



para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacient.

Brasília: Diário Oficial da União; 2022.

10. Yang B, Mustafa RA, Bossuyt PM, Brozek J, Hultcrantz M, Leeflang MMG, et al. GRADE Guidance: 31. Assessing the certainty across a body of evidence for comparative test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2021 Aug;136:146–56.

11. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 29, DE 31 DE MARÇO DE 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de fibrose cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Brasília: Diário Oficial da União; 2022.

12. 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* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220401_Relatorio_712_Colistimetato_FibroseCistica.pdf

13. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 Mar;3(3):CD001021.

14. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr;

15. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp M-M, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2012 Sep;11(5):419–26.

16. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Jun;19(6):831–8.

17. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet (London, England)*. 1991 Sep;338(8769):725–6.

18. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002 Sep;20(3):658–64.

19. Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2006 Dec;5(4):261–3.



20. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012 Oct;67(10):853–9.
21. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Jan;12(1):29–34.
22. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):344–50.
23. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. 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: Ministério da Saúde; 2022. p. 113 p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220401_Relatorio_713_VNI_FibroseCistica.pdf
24. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 31, DE 31 DE MARÇO DE 2022. Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do procedimento ventilação mecânica não invasiva domiciliar para o tratamento de pacientes com fibrose cística associada . Brasília: Diário Oficial da União; 2022.
25. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders. Cystic Fibrosis Trials Register 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://cfdg.cochrane.org/cystic-fibrosis-trials-register>
26. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Feb;2(2):CD002769.
27. Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, Wong K, Bell SC, Bye PTP. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. *Respirology*. 2019 Dec;24(12):1191–7.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em 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]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. p. 90p. Available from:



http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220401_Relatorio_714_PEP_EPAP_FibroseCistica.pdf

29. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 28, DE 31 DE MARÇO DE 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) pa. Brasília: Diário Oficial da União; 2022.
30. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. Cochrane database Syst Rev. 2016 Jul;7(7):CD007862.
31. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane database Syst Rev. 2019 Nov;2019(11).
32. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. Cochrane database Syst Rev. 2017 Oct;10(10):CD009595.

