

BMJ Best Practice

Fibrose cística

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	15
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	22
Novidades	40
Acompanhamento	41
Recomendações	41
Complicações	41
Prognóstico	46
Diretrizes	47
Diretrizes de diagnóstico	47
Diretrizes de tratamento	47
Recursos online	49
Referências	50
Aviso legal	56

Resumo

- ◇ Doença genética multissistêmica associada a anormalidades no transporte de sal e água pelas superfícies epiteliais.
- ◇ A idade de início dos sintomas é altamente variável; a implementação do rastreamento neonatal em alguns países permite a detecção e o tratamento precoces.
- ◇ O teste do suor é o mais conclusivo para o diagnóstico. O teste genético pode ser necessário em alguns casos.
- ◇ O tratamento da doença respiratória inclui agentes mucolíticos, desobstrução das vias aéreas e antibióticos.
- ◇ A doença gastrointestinal é tratada com suplementação de enzimas pancreáticas, calorias e vitaminas lipossolúveis para auxiliar o crescimento e a nutrição.
- ◇ Embora encurte a vida severamente, nos últimos 50 anos a sobrevida média aumentou drasticamente, atingindo quase 40 anos de idade.
- ◇ Uma série de novos medicamentos está em desenvolvimento ou já aprovada para uso pelos pacientes. Isso inclui medicamentos que restauram a função adequada da proteína defeituosa que causa a fibrose cística e medicamentos que têm um efeito direto sobre o transporte mucociliar.

Definição

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que encurta a vida severamente, resultante de anormalidades no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), um canal de cloreto encontrado nas células que revestem os pulmões, intestinos, ductos pancreáticos, glândulas sudoríparas e órgãos reprodutores. Existem mais de 1500 mutações conhecidas que causam a doença, que interrompem várias fases da síntese e funcionamento do CFTR.[1] As manifestações clínicas mais comuns são a disfunção pancreática, resultando na má absorção de calorias, e a doença pulmonar, resultando de um ciclo de retenção de muco, infecção e inflamação.

Epidemiologia

Existem aproximadamente 10,400 casos no Reino Unido, 30,000 casos nos EUA e 70,000 casos no mundo todo.[5] [6] A incidência entre brancos é de aproximadamente 1/3000; ela é mais baixa entre pessoas de ascendência africana, hispânica e asiática. Ela é mais comum entre descendentes de europeus.[7] Um estudo sugere que a incidência pode estar diminuindo desde a instituição do rastreamento neonatal.[8] A doença pulmonar é a causa mais comum de morbidade e mortalidade.

Etiologia

A fibrose cística (FC) é uma doença genética causada por mutações no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), um canal de ânions encontrado na membrana apical das células epiteliais. Os pacientes podem ser homozigotos ou heterozigotos no que se refere às mutações do CFTR. Os portadores de uma mutação do CFTR e um alelo normal do CFTR não demonstram doença na maioria dos casos.

Fisiopatologia

As mutações no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) resultam no transporte anormal do sal pelas células epiteliais, resultando em secreções espessas e pegajosas.

- No pâncreas, isso leva ao bloqueio dos ductos exócrinos, ativação precoce das enzimas pancreáticas e à eventual autodestruição do pâncreas exócrino. Portanto, a maioria dos pacientes precisa de suplementação de enzimas pancreáticas.
- No intestino, fezes volumosas podem levar ao bloqueio intestinal.
- No sistema respiratório, a ausência da função do CFTR resulta na retenção de muco, infecção crônica e inflamação que leva à destruição do tecido pulmonar. Existem várias hipóteses sobre a gênese da doença pulmonar, cada qual sustentada por dados in vitro e in vivo.[9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] A doença pulmonar é a causa mais comum de morbidade e mortalidade.

Classificação

De acordo com o fenótipo clínico

Com insuficiência pancreática

- Caracterizado pela necessidade de suplementação de enzimas pancreáticas para manter a digestão normal.

Com suficiência pancreática

- Caracterizado pela ausência da necessidade de suplementação de enzimas pancreáticas.

Outro (às vezes chamado de fibrose cística atípica)

- Sinais ou sintomas clínicos associados à função anormal do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) na ausência de duas mutações causadoras da doença conhecidas ou com um teste de suor negativo.[2] Além disso, o advento do rastreamento neonatal resultou na detecção de bebês com o tripsinogênio imunorreativo elevado (valores de cloreto no suor <60 mmol/L [<60 mEq/L]), e pelo menos uma mutação do CFTR causadora de doença que não atende aos critérios clássicos de diagnóstico da fibrose cística (FC). Esses bebês se encaixam na categoria da síndrome metabólica relacionada ao CFTR.[3]

Prevenção primária

A única medida preventiva disponível é realizar a análise genética nos casais antes da gravidez.

Rastreamento

Rastreamento do neonato

A Cystic Fibrosis Foundation recomenda que o rastreamento neonatal para todos os bebês seja realizado adequadamente.[20] Ele é realizado quantificando o tripsinogênio imunorreativo do soro a partir de uma gota de sangue seca coletada do calcanhar. [Cystic Fibrosis Foundation] O rastreamento neonatal permite diagnóstico e tratamento precoces e promove benefícios clínicos significativos, incluindo melhoras na nutrição e cognição. Também pode diminuir a doença pulmonar e as internações no hospital.

Prevenção secundária

A prevenção secundária deve ser voltada a impedir que os pacientes contraiam infecções modificadoras da doença e processos que possam levar à evolução da doença. Por exemplo, pacientes com fibrose cística (FC) que são colonizados com o complexo *Burkholderia cepacia* devem ser isolados daqueles que não apresentam *B cepacia*, por causa do potencial da transmissão entre os pacientes. A imunização para gripe (influenza) deve ser realizada em todas as crianças elegíveis.[3]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma criança de 1 ano de idade apresenta retardo do crescimento pândero-estatural. Conforme a história, a criança nasceu no 50º percentil de peso, mas atravessou diversas linhas de percentil apesar de ter um apetite voraz. A criança tem mais movimentos intestinais por dia que outras crianças da mesma idade, e as fezes muitas vezes são brilhantes e exalam um odor incomumente pútrido. Além disso, a criança foi tratada com diversos ciclos de antibióticos para uma tosse produtiva e persistente. Na medição, a criança é pequena para a idade, com peso e comprimento abaixo do terceiro percentil.

Outras apresentações

Os pacientes com uma fibrose cística (FC) pancreática-suficiente podem apresentar sinusite crônica com envolvimento de todos os seios nasais, pancreatite recorrente e/ou apendicite. Os homens podem apresentar infertilidade decorrente da ausência bilateral congênita do canal deferente. O achado patológico de um material espessado e colorido por hematoxilina dentro das criptas do apêndice é patognomônico.[4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A idade de início da fibrose cística (FC) é variável. Os pacientes com FC clássica geralmente apresentam retardo do crescimento pândero-estatural no período neonatal ou na primeira infância. Alguns bebês e crianças mais novas apresentam bronquiolite prolongada ou grave e queixas respiratórias recorrentes. Adultos com FC não diagnosticados, que geralmente são pancreático-suficientes, podem apresentar bronquite crônica ou recorrente, sinusite ou pancreatite.

A introdução do rastreamento neonatal significa que agora muitos pacientes são diagnosticados imediatamente após o nascimento.

História

A história no nascimento deve incluir perguntas sobre a passagem do mecônio (porque o atraso na passagem pode ser um sinal da condição) e o local de nascimento (porque muitos países realizam o rastreamento neonatal de FC). Uma história familiar positiva deve levantar a suspeita de FC no paciente. A história familiar pode revelar um parente distante que faleceu por causa de uma doença respiratória remanescente da FC.

Trato respiratório

- A família deve ser questionada sobre frequência respiratória, presença de retrações, tosse ou sibilo. A presença de tosse deve levantar outras questões sobre a quantidade e a qualidade da tosse e da produção de expectoração. Uma tosse produtiva, particularmente em episódios de tosse intensa, pode ser coerente com a FC.
- Os pacientes podem relatar história de infecções recorrentes das vias aéreas inferiores (bronquite ou pneumonia), exigindo antibioticoterapia. A hemoptise, como expectoração manchada de

sangue durante uma exacerbação pulmonar, é muitas vezes observada. Outros pacientes podem ter hemoptise grave (>300 mL/24 horas), que deve ser considerada uma emergência médica.

Trato gastrointestinal

- O paciente (ou, mais provavelmente, seus pais) deve ser questionado sobre apetite, tipos de alimentos consumidos em um dia típico, hábitos de defecação incluindo quantidade e qualidade, e presença de refluxo gastroesofágico. A presença de um apetite insaciável, associado a grande número de evacuações, ou fezes volumosas e gordurosas, é consistente com a má absorção de gorduras e calorias e deve levantar o nível de suspeita. A história de diminuição do número de evacuações com o passar do tempo, com ou sem distensão abdominal ou vômitos, pode ser um sinal de obstrução intestinal, que é mais comum em portadores de FC que nas outras pessoas. Os pacientes também podem apresentar pancreatite recorrente e/ou apendicite aguda.

Exame físico

O exame físico pode ser normal em um paciente com FC. No entanto, existem alguns achados importantes que devem levantar o nível de suspeita:

- A aparência de desnutrição (ausência de depósitos adiposos subcutâneos, abdome protuberante, peso para a altura [bebês e crianças menores] ou índice de massa corporal [IMC; crianças maiores, adolescentes e adultos] abaixo do normal).
- Pólipos nasais.
- Diâmetro anteroposterior elevado do tórax e estertores na ausculta.
- Baqueteamento digital das mãos.
- A palpação do abdome pode revelar uma massa de fezes (muitas vezes no quadrante inferior direito), hepatomegalia e/ou esplenomegalia.
- Nos homens, ausência bilateral do canal deferente.

Investigações

Se houver suspeita (isto é, o paciente apresentar sintomas/sinais ou uma história familiar positiva), deve-se realizar o teste do suor (teste de iontoforese de pilocarpina). Nesse teste, uma pequena quantidade de pilocarpina é colocada na pele do antebraço para simular a sudorese. O suor estimulado é coletado em um tubo microcapilar para que o seu conteúdo de cloreto possa ser medido. Geralmente, ele é considerado o teste mais conclusivo para o diagnóstico e tem várias vantagens, incluindo ser indolor, relativamente barato, fornecer resultados em até algumas horas e ser exato quando realizado em um centro qualificado. Os testes do suor podem ser realizados em crianças de qualquer idade. Algumas crianças podem não produzir a quantidade de suor suficiente para fornecer resultados exatos. Se isso ocorrer, a criança deve ser retestada em até uma semana.

- Um teste de suor negativo (definido como uma medição de cloreto no suor de <30 mmol/L [<30 mEq/L] em todas as faixas etárias) sugere improbabilidade para a FC. No entanto, se a dúvida permanecer, recomenda-se o encaminhamento a um centro de FC mesmo na presença de um teste de suor negativo.
- Um teste de suor positivo (definido como uma medição de cloreto no suor ≥ 60 mmol/L [≥ 60 mEq/L]) é consistente com a FC e requer o encaminhamento imediato a um centro de FC.

Para a maioria dos pacientes, o teste de suor continua sendo o melhor indicador diagnóstico. Para aqueles cujo teste de suor está na faixa intermediária (definida como uma medição do cloreto no suor de

30-59 mmol/L [30-59 mEq/L]), podem ser necessárias investigações adicionais. O teste genético pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. A maioria dos laboratórios realizará um "rastreamento" inicial para as mutações mais comuns do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Se duas mutações comuns não forem encontradas, a maioria dos laboratórios tem a opção de sequenciar uma porção maior do gene CFTR ou de todo ele. Outros exames auxiliares incluem radiografia dos seios nasais, que pode mostrar pansinusite, e o swab de orofaringe posterior realizado depois do reflexo de ânsia, que pode demonstrar patógenos respiratórios, embora nenhum deles seja um teste específico para FC. Nesses casos, o encaminhamento a um centro de FC é altamente recomendado.

Em pacientes com FC que apresentam apendicite, o achado patológico de um material espessado e colorido por hematoxilina dentro das criptas do apêndice é patognomônico.[7]

De acordo com a diretriz diagnóstica da Cystic Fibrosis Foundation, a FC é diagnosticada quando uma pessoa tem uma apresentação clínica da FC e evidência de disfunção do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). A diretriz recomenda que testes sejam realizados hierarquicamente para estabelecer o diagnóstico, com testes do suor idealmente primeiro, depois os testes genéticos do CFTR e, em seguida, os testes fisiológicos do CFTR. Os testes fisiológicos incluem diferença de potencial nasal e medição da corrente intestinal. A diretriz recomenda que todas as pessoas diagnosticadas com FC devem fazer um teste do suor e realizar uma análise genética do CFTR.[19]

Rastreamento do neonato

A Cystic Fibrosis Foundation recomenda que o rastreamento neonatal adequado seja realizado em todos os bebês.[20] Ela permite diagnóstico e tratamento precoces e fornece benefícios clínicos significativos, incluindo melhoras na nutrição e cognição. Além disso, o rastreamento neonatal pode diminuir a doença pulmonar e as internações no hospital. Ela é realizada quantificando o tripsinogênio imunorreativo (IRT) do soro a partir de uma gota de sangue seca coletada do calcanhar. Um teste de IRT positivo, definido diferentemente por cada laboratório, não é diagnóstico; ele apenas identifica os bebês em risco.[19] Existem diferentes protocolos de acompanhamento para um teste de IRT positivo. Portanto, cada teste de IRT positivo deve ser acompanhado por um teste de confirmação. Esses testes de confirmação incluem um teste de suor positivo e duas mutações causadoras da doença (teste genético). Todos os pacientes com um teste de IRT positivo devem ser encaminhados a um centro de FC.[21]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de fibrose cística (FC)

- Uma história positiva de fibrose cística (FC) na família deve levantar a suspeita de FC no paciente. A história familiar pode revelar um parente distante que faleceu por causa de uma doença respiratória remanescente da FC.

status de portador conhecido de ambos os pais

- Se o pai e a mãe forem portadores conhecidos dos alelos mutantes do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), cada filho concebido por eles terá 1 chance em 4 de ter FC.

etnia

- A FC é mais comum em pessoas de etnia branca. Aproximadamente 1 a cada 28 brancos é portador da mutação do CFTR, e a incidência de nascimentos com FC é de aproximadamente 1 em 3000. A incidência de FC é menor, mas ainda significativa, em afro-americanos e hispânicos. Ela é rara em descendentes de asiáticos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem história familiar e o status de portador conhecido de ambos os pais.

rastreamento neonatal positivo (comum)

- Tripsinogênio imunorreativo elevado no nascimento, seguido por um teste de suor positivo ou um teste genético demonstrando duas mutações causadoras da doença.

ausência de eliminação de mecônio (comum)

- De 10% a 20% dos neonatos com fibrose cística (FC) podem ter a eliminação tardia de mecônio ou até mesmo obstrução intestinal com mecônio, que é conhecida como íleo meconial.^[7] Em cerca de 10% destes casos, haverá uma perfuração do intestino causando peritonite de mecônio, que pode ser associada a um rastreamento neonatal falso-negativo.

retardo do crescimento pôndero-estatural (comum)

- Ganho de peso insatisfatório e perda de percentis, particularmente na presença de um apetite voraz.
- Comum nos pacientes com insuficiência pancreática não tratada.

apetite voraz (comum)

- Bebês e crianças com insuficiência pancreática não tratada podem parecer que nunca estão saciados.

tosse produtiva (comum)

- Os pacientes podem relatar resfriados e tosse prolongados, principalmente com episódios de tosse intensa.
- Esse é um sintoma comum, particularmente quando o diagnóstico é estabelecido após a primeira infância.

infecção recorrente (comum)

- Os pacientes podem relatar história de infecções recorrentes das vias aéreas inferiores (bronquite ou pneumonia), exigindo a antibioticoterapia.

sinusite crônica (comum)

- Os pacientes podem relatar sinusite sintomática crônica ou recorrente. Em algumas circunstâncias, esses sintomas podem ser confundidos ou até mesmo sobrepostos à doença alérgica.

anormalidades genitais masculinas (comum)

- Nos homens, o exame do escroto pode revelar a ausência bilateral do canal deferente.

hemoptise (incomum)

- Os pacientes podem demonstrar uma hemoptise branda, como a expectoração manchada de sangue durante uma exacerbação pulmonar. Outros pacientes podem ter hemoptise grave (>300 mL/24 horas), que deve ser considerada uma emergência médica.
- Mais comum na presença de doença pulmonar avançada que na branda.

Outros fatores de diagnóstico

fezes disabsortivas com esteatorreia (comum)

- Pacientes com insuficiência pancreática podem ter fezes volumosas, gordurosas e de odor pútrido que flutuam no vaso sanitário, como resultado da má absorção da gordura.

baqueteamento digital (comum)

- Os pacientes podem ter o arredondamento do leito ungueal nas mãos e nos pés, no lugar em que ele se encontra com a cutícula. A causa do baqueteamento digital ainda é desconhecida. Embora seja mais comum nos pacientes com FC que em pessoas sem FC, o baqueteamento digital não é um sinal patognomônico.

refluxo gastroesofágico (comum)

- Os pacientes com FC podem ter mais refluxo gastroesofágico que pessoas sem FC.

sibilo (incomum)

- Os pacientes podem apresentar sibilância e aprisionamento do ar devido à obstrução das vias aéreas.
- Isso não é particularmente comum, a menos que exista asma concomitante ou aspergilose broncopulmonar alérgica.

diâmetro anteroposterior (AP) aumentado do tórax (incomum)

- Pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores como resultado de retenção de muco, infecção e inflamação podem demonstrar um diâmetro AP aumentado do tórax decorrente do aprisionamento do ar.
- Isso é incomum em pacientes antes da doença pulmonar. Por outro lado, é comum à medida que a doença pulmonar evolui.

história de pancreatite (incomum)

- Pacientes com suficiência pancreática podem apresentar pancreatite recorrente. Os sintomas podem incluir dor abdominal aguda, náusea e vômitos. Os valores laboratoriais mostram lipase e amilase séricas elevadas.

história de apendicite aguda (incomum)

- Os pacientes com FC podem relatar apendicite aguda, que sintomaticamente não é diferente na FC e em outros pacientes. No entanto, os sintomas podem ser confundidos ou sobrepostos a outras comorbidades da FC, incluindo síndrome de obstrução intestinal distal (SOID) e intussuscepção.

hepatomegalia ou esplenomegalia (incomum)

- A FC é associada a uma variedade de doenças hepáticas, desde a inflamação periportal assintomática até a cirrose biliar focal. O exame físico muitas vezes revela hepatomegalia e/ou esplenomegalia.
- Comum em pacientes mais velhos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
teste do suor <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente considerado o mais conclusivo para o diagnóstico. Os testes do suor podem ser realizados em crianças de qualquer idade. Algumas crianças podem não produzir a quantidade de suor suficiente para fornecer resultados exatos. Se isso ocorrer, a criança deve ser retestada em até uma semana. • Um teste de suor negativo, definido como uma medição de cloreto no suor de <30 mmol/L [<30 mEq/L] em todas as faixas etárias, sugere improbabilidade para a FC.[19] • Um teste de suor positivo é consistente com a fibrose cística (FC) e exige encaminhamento imediato a um centro de FC. • Para aqueles cujo teste de suor está na faixa intermediária, definida como uma medição do cloreto no suor entre 30 e 59 mmol/L (30 e 59 mEq/L), investigações adicionais podem ser necessárias. 	positivo (cloreto no suor >60 mmol/L [≥60 mEq/L])
teste do tripsinogênio imunorreativo (rastreamento neonatal) <ul style="list-style-type: none"> • Um teste do tripsinogênio imunorreativo (IRT) positivo, definido diferentemente por cada laboratório, não é diagnóstico. Cada resultado positivo deve ser acompanhado por um teste de confirmação. Todos os pacientes com um teste de IRT positivo devem ser encaminhados a um centro de FC.[21] As diretrizes nos Estados Unidos variam por estado, enquanto na Europa elas podem variar por país.[22] [23] 	positivo (valor depende das unidades de medição e das normas da população)
teste genético <ul style="list-style-type: none"> • A maioria dos laboratórios realizará um "rastreamento" inicial para as mutações mais comuns do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Se 2 mutações comuns não forem encontradas, a maioria dos laboratórios tem a opção de sequenciar uma parte maior do gene CFTR ou todo o gene CFTR. 	presença de 2 mutações causadoras da doença

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
radiografia dos seios nasais <ul style="list-style-type: none"> • Testes adicionais podem ser úteis na circunstância incomum de um teste de suor na faixa intermediária, definida como uma medição do cloreto no suor entre 30 e 59 mmol/L (30 e 59 mEq/L). • Nesses casos, o encaminhamento a um centro de FC é altamente recomendado. 	pode mostrar pansinusite

Exame	Resultado
swab de orofaringe posterior <ul style="list-style-type: none"> • Testes adicionais podem ser úteis na circunstância incomum de um teste de suor na faixa intermediária, definida como uma medição do cloreto no suor entre 30 e 59 mmol/L (30 e 59 mEq/L). • Esse teste não é específico para a fibrose cística. • Nesses casos, o encaminhamento a um centro de FC é altamente recomendado. 	presença de patógenos respiratórios

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Discinesia ciliar primária	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente não associada à insuficiência pancreática; infecções crônicas purulentas da orelha média, que são menos comuns em crianças com fibrose cística (FC). 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia ciliar demonstrará anormalidades estruturais dos cílios respiratórios, ou o teste genético pode revelar anormalidades em genes que codificam proteínas ciliares chave.
Imunodeficiência primária	<ul style="list-style-type: none"> • Combinação grave da deficiência imunológica com infecções respiratórias, deficiência de imunoglobulina A (IgA) e de imunoglobulina G1 (IgG1); pode estar associada a infecções não respiratórias. Geralmente não associada à insuficiência pancreática. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medição do número e função dos linfócitos, função dos neutrófilos e níveis de imunoglobulina.
Asma	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente não associada à bronquite purulenta. Pacientes com asma geralmente não demonstram baqueteamento digital. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há um teste diagnóstico. O diagnóstico é realizado de forma clínica. Algumas crianças com FC também apresentam asma.
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, não associada a sinais ou sintomas de má absorção. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos com videodeglutograma modificado ou esvaziamento gástrico podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico de aspiração crônica ou DRGE, mas também podem ser positivos nos pacientes com FC.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Aspiração crônica	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, não associada a sinais ou sintomas de má absorção. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos com videodeglutograma modificado ou esvaziamento gástrico podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico de aspiração crônica ou DRGE, mas também podem ser positivos nos pacientes com FC.
Retardo do crescimento pôndero-estatural	<ul style="list-style-type: none"> Pode não ser associado a sintomas respiratórios. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de suor deve ser negativo se a FC não for a causa. No entanto, a desnutrição grave causa um teste de suor falsamente elevado.
Doença celíaca	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com doença celíaca respondem à remoção do glúten da dieta. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsias intestinais.
Enteropatia perdedora de proteína	<ul style="list-style-type: none"> Perda de proteína do soro pelo trato gastrointestinal. Pode ser associada ao procedimento de Fontan, distúrbios linfáticos ou erosão da mucosa. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsias intestinais.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico das Diretrizes de Consenso da Cystic Fibrosis Foundation^[19]

De acordo com a diretriz diagnóstica da Cystic Fibrosis Foundation, a FC é diagnosticada quando uma pessoa tem uma apresentação clínica da FC e evidência de disfunção do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). A diretriz recomenda que testes sejam realizados hierarquicamente para estabelecer o diagnóstico, com testes do suor idealmente primeiro, depois os testes genéticos do CFTR e, em seguida, os testes fisiológicos do CFTR. Os testes fisiológicos incluem diferença de potencial nasal e medição da corrente intestinal. A diretriz recomenda que todas as pessoas diagnosticadas com FC devem fazer um teste do suor e realizar uma análise genética do CFTR.

Abordagem passo a passo do tratamento

A fibrose cística (FC) é uma doença genética para a qual não há cura. As manifestações clínicas mais comuns são a disfunção pancreática resultando na má absorção de calorias e a doença pulmonar, resultando de um ciclo de retenção de muco, infecção e inflamação. Os cuidados são direcionados à manutenção da saúde por meio de medidas preventivas e tratamento precoce e agressivo de complicações como ganho de peso insatisfatório e sinais de doença respiratória. Se os sinais de doença respiratória estiverem presentes, é essencial a instituição precoce de técnicas de transporte mucociliar assistido. Para a doença gastrointestinal, enzimas pancreáticas exógenas suplementares são usadas para auxiliar o crescimento e a nutrição.

Doença respiratória

A doença respiratória é a causa mais comum de morbidade e mortalidade. As bases da terapia respiratória são o aumento da desobstrução das vias aéreas aumentada e o uso de antibióticos para tratar as infecções pulmonares.[24]

A desobstrução das vias aéreas deve ser realizada para mobilizar as secreções das paredes das vias aéreas até o lúmen, do qual podem ser eliminadas pela tosse. Os métodos incluem fisioterapia torácica manual, ciclo ativo da respiração,[25] dispositivo de colete oscilatório de alta frequência (terapia VEST), valva de flutter ou máscara de pressão positiva expiratória.[26]

Terapia inalada:

- Os broncodilatadores de curta ação (por exemplo, salbutamol) são geralmente fornecidos antes da desobstrução das vias aéreas. Também é usada em pacientes que relatam sintomas semelhantes aos da asma.
- Agentes mucolíticos, como dornase alfa e solução salina hipertônica, também são usados. A dornase alfa é uma DNase humana recombinante que degrada o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células inflamatórias nas vias aéreas. O uso diário de dornase alfa é recomendado para pacientes com 6 anos de idade ou mais com doença leve e para aqueles com doença moderada a grave, embora a evidência seja maior em pacientes com doença moderada a grave.[27] A solução salina hipertônica inalatória é eficaz como uma terapia para melhorar a função pulmonar em pacientes com FC, e é recomendada para o uso em todos os pacientes com mais de 6 anos de idade.[27] [28] [29] Um agente mucolítico mais recente é o manitol inalatório, um agente osmótico. Um estudo mostrou uma melhora na função pulmonar após 26 semanas de tratamento com esse agente. Embora não se tenha podido demonstrar que todos os parâmetros de desfecho eram estatisticamente significativos, conceitualmente o uso do manitol é semelhante ao uso da solução salina hipertônica.[30]
- Os antibióticos inalatórios são usados em pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. A colonização crônica é associada a um declínio mais rápido na função pulmonar. A tobramicina inalatória é recomendada para pacientes com 6 anos de idade ou mais com doença leve e para aqueles com doença moderada a grave cronicamente colonizados por *P. aeruginosa*, embora a evidência seja mais forte para pacientes com doença moderada a grave.[27] Embora outros antibióticos inalatórios sejam usados em pacientes com FC, não há dados que sustentem seu uso de maneira conclusiva, diferente do que ocorre com o uso da tobramicina inalatória. Tem-se demonstrado que a tobramicina inalatória tem importância em vários protocolos de erradicação

de *Pseudomonas*.^[27] O uso profilático de antibióticos antiestafilocócicos em pacientes com FC não é recomendado.^[27]

- Os corticosteroides inalatórios são muitas vezes usados em pacientes com FC e asma ou aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e não como um tratamento para a doença pulmonar da FC. Mais especificamente, eles são usados em pacientes com reatividade bronquiolar significativa e que apresentem uma resposta terapêutica.^[27] Existem evidências limitadas sobre seu benefício e segurança no tratamento da FC.^[31]

Os agentes anti-inflamatórios (por exemplo, antibióticos macrolídeos, ibuprofeno, corticosteroides) são usados na tentativa de controlar a inflamação nas vias aéreas:

- A dosagem de prednisolona em dias alternados é um tratamento eficaz da doença pulmonar da FC, embora seu uso seja limitado pelos graves efeitos adversos de longo prazo.^[7] ^[32] ^[33] Os dados são limitados sobre o uso de ciclos de curto prazo de corticosteroides para o tratamento de exacerbações pulmonares na ausência de asma e ABPA, embora um estudo tenha mostrado uma tendência à melhora da função pulmonar após um ciclo de 5 dias de corticosteroides orais combinados com antibióticos.^[32] No entanto, a Cystic Fibrosis Foundation (CFF) não recomenda o uso crônico de corticosteroides orais em pacientes entre 6 e 18 anos de idade sem asma ou aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Para pacientes adultos (≥ 18 anos de idade), a CFF conclui que as evidências são insuficientes para recomendar ou não seu uso crônico.^[27]
- O uso de azitromicina (um antibiótico macrolídeo) tornou-se cada vez mais importante. Em um estudo, pacientes tratados para a infecção crônica por *P. aeruginosa* apresentaram uma melhora na função pulmonar e uma frequência reduzida de exacerbações.^[34] A azitromicina é usada como um antibiótico profilático em pacientes com colonização crônica por *Pseudomonas*.^[27]
- O ibuprofeno demonstrou proteger contra um declínio na função pulmonar e diminuição da necessidade de antibióticos por via intravenosa, e está associado com melhor status nutricional e radiografias torácicas. Ele não é amplamente usado por conta de seus efeitos gastrointestinais adversos.^[35] A Cystic Fibrosis Foundation recomenda o uso crônico de ibuprofeno por via oral para desacelerar a perda de função pulmonar em pacientes com 6 anos de idade ou mais e naqueles com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) maior que 60% predito.^[27] ^[36]
- Esses agentes anti-inflamatórios podem ser usados isoladamente ou em qualquer combinação, com base nas práticas individuais do centro e nas necessidades do paciente.
- Outros medicamentos anti-inflamatórios incluem cromoglicato de sódio e modificadores de leucotrienos. Existem evidências insuficientes de sua eficácia para fazer recomendações de uso diário.^[27]

Ivacaftor

- O ivacaftor é um modulador do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), o primeiro de uma classe de moduladores específicos desenvolvidos para melhorar a função do CFTR com base nas classes funcionais das mutações da FC. O ivacaftor atua ajudando o canal de CFTR a abrir-se corretamente em pacientes com a mutação do gene CFTR que responde ao ivacaftor (com base em dados clínicos e/ou ensaios *in vitro*), normalizando assim o líquido da superfície das vias aéreas e ajudando a restabelecer o transporte mucociliar.
- O ivacaftor está associado a um aumento significativo no VEF1, uma diminuição do cloreto no suor, uma redução no risco de exacerbações pulmonares, um escore mais alto de qualidade

de vida na fibrose cística e um aumento no peso em relação ao peso basal em pacientes com mutação do G551D.[37]

- O Ivacaftor está licenciado para tratar mais de 35 mutações genéticas em pacientes com FC. Ele é indicado para o tratamento da FC em pacientes com idade igual ou superior a 12 meses que têm uma mutação no gene CFTR que responde ao ivacaftor com base em dados clínicos e/ou ensaios in vitro. Se o genótipo do paciente for desconhecido, um teste de mutação de FC liberado pela FDA deve ser usado para detectar a presença de uma mutação em CFTR, seguida de verificação com sequenciamento bidirecional, quando recomendado pelas instruções do teste de mutação para uso. A monoterapia com ivacaftor não é eficaz em pacientes homozigóticos para a mutação F508del, o genótipo mais frequente em pacientes com FC.

Lumacaftor/ivacaftor

- O lumacaftor/ivacaftor, outro modulador de CFTR, é aprovado para pacientes com 2 anos de idade ou mais homozigotos para a mutação F508del. Não é eficaz para outras mutações.
- A mutação F508del causa uma série de problemas que impedem que o CFTR atinja o formato correto e alcance a superfície celular. Os medicamentos combinados tratam esses problemas com uma abordagem de dois passos: lumacaftor ajuda a mover a proteína do CFTR defeituosa para seu lugar certo na superfície celular, enquanto o ivacaftor aumenta a atividade da proteína uma vez que ela esteja lá, oferecendo suporte ao fluxo de sal de fluidos, ajudando a afinar o muco espesso que aumenta nos pulmões e outros órgãos.
- Dois estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo foram desenvolvidos para avaliar os efeitos do lumacaftor/ivacaftor em pacientes com 12 anos de idade ou mais que apresentavam fibrose cística e eram homozigotos para a mutação do CFTR F508del. Em ambos os estudos, houve melhora significativa no ponto final primário (alteração absoluta da linha basal no VEF1) em ambos os grupos de dose lumacaftor/ivacaftor. A diferença entre o tratamento ativo e o placebo com relação à média da melhoria absoluta no percentual de VEF1 predito variou de 2.6 a 4.0 pontos percentuais ($P < 0.001$), que correspondem à diferença relativa mediana no tratamento de 4.3% a 6.7% ($P < 0.001$). Análises agrupadas demonstraram que o índice de exacerbações pulmonares foi de 30% a 39% menor no grupo lumacaftor/ivacaftor que no grupo placebo. O índice de eventos causando hospitalização ou o uso de antibióticos intravenosos também foi menor nos grupos lumacaftor/ivacaftor.[38]

Tezacaftor/ivacaftor

- O tezacaftor/ivacaftor, um terceiro modulador de CFTR, é aprovado para pessoas com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais homozigotas para a mutação F508del, ou que têm pelo menos uma mutação que responde ao tezacaftor/ivacaftor. Os pacientes tomam um comprimido contendo tezacaftor/ivacaftor de manhã e um comprimido contendo apenas ivacaftor à noite, com um intervalo de aproximadamente 12 horas.
- O tezacaftor/ivacaftor tem um mecanismo de ação similar ao lumacaftor/ivacaftor.
- Dois estudos avaliaram os efeitos do tezacaftor/ivacaftor em pacientes com fibrose cística. O primeiro estudo foi um ensaio de fase 2, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico em pacientes homozigotos para F508del ou com uma mutação F508del e uma mutação G551D. Foram observadas melhorias estatisticamente significativas no cloreto no suor e na porcentagem de VEF1 predito em ambos os grupos de pacientes, desde a linha basal até o dia 28 com tezacaftor/ivacaftor, em comparação ao placebo.[39] O segundo foi um ensaio de fase 3,

randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, de grupos paralelos em pacientes homozigotos para F508del. Foram observadas melhorias estatisticamente significativas na porcentagem de FEV1 predita e taxa de exacerbação pulmonar em 24 semanas com tezacaftor/ivacaftor em comparação com placebo.[40]

O transplante de pulmão é reservado para os candidatos que esgotaram todas as demais alternativas terapêuticas. Os critérios universais para o transplante de pulmão nos pacientes com FC não estão disponíveis, mas as considerações gerais são: função pulmonar gravemente reduzida com necessidade de oxigênio suplementar e evidência de hipercapnia acompanhada pelo agravamento progressivo da doença. Contraindicações absolutas e relativas ao transplante de pulmão bilateral são mais definidas. As contraindicações absolutas incluem sepse, disfunção de múltiplos órgãos, histórico documentado de não adesão ao tratamento, pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia* (certos genovares podem ser considerados, dependendo do perfil de sensibilidade ao antibiótico), obesidade mórbida e refluxo gastroesofágico refratário. As contraindicações relativas ao transplante, no que se refere aos pacientes com FC, são a insuficiência renal (taxa de filtração glomerular [TFG] <25 mL/minuto e/ou evidência de doença renal estrutural), status funcional extremamente insatisfatório com incapacidade de caminhar consistentemente >600 pés em um teste de caminhada padrão de 6 minutos, história de pleurodese, desnutrição grave com índice de massa corporal (IMC) <16, infecção fúngica e diabetes mellitus controlada insatisfatoriamente.

Doença respiratória: exacerbação pulmonar aguda

A antibioticoterapia é indicada para pacientes com exacerbação pulmonar; o uso é baseado nos resultados da cultura e sensibilidades da expectoração, junto com a melhora clínica após o uso desses medicamentos. A escolha do medicamento é baseada na colonização bacteriana conhecida ou suposta. Os antibióticos podem ser administrados por via oral, intravenosa, inalatória ou em combinação. De acordo com um estudo, uma combinação de antibióticos orais e nebulizados pode resultar não apenas na erradicação de longo prazo, mas também na redução da inflamação pulmonar.[41]

- Não existem critérios padrão para definir as exacerbações pulmonares leves, moderadas e graves nos pacientes com FC. A gravidade geralmente é derivada do status do paciente na linha basal. Os parâmetros a seguir são usados para avaliar a gravidade da exacerbação: aumento na tosse e na expectoração, redução na atividade, mal-estar, dispneia, alterações nos sons torácicos, redução na VEF1 ou capacidade vital forçada (CVF), alterações radiográficas e necessidade de oxigênio suplementar.
- Geralmente, as exacerbações leves respondem a um antibiótico oral com ou sem tobramicina inalatória. Os antibióticos orais incluem amoxicilina/ácido clavulânico, amoxicilina, sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol), linezolida e ciprofloxacino. A duração geral da antibioticoterapia é 14 dias.[42]
- As exacerbações moderadas e graves são tratadas com antibióticos intravenosos. Um aminoglicosídeo como a tobramicina geralmente é combinado com um ou dois antibióticos com cobertura para o *Staphylococcus* ou *Pseudomonas*, dependendo de colonização conhecida ou suspeita e da gravidade da exacerbação. Doses uma vez ao dia e várias vezes ao dia de aminoglicosídeo parecem ser igualmente eficazes; a dosagem uma vez ao dia está associada a menos nefrotoxicidade em crianças e nenhuma diferença na incidência de ototoxicidade.[43] A infecção por *Staphylococcus aureus* é tratada com ticarcilina/ácido clavulânico. Linezolida e vancomicina são geralmente reservados para *S. aureus* resistente à metilicina. Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* podem ser tratadas com ticarcilina/ácido clavulânico, ceftazidima ou piperacilina/tazobactam. Nos casos graves com cepas resistentes, usa-

se aztreonam, imipeném/cilastatina ou meropeném. O tratamento de exacerbações moderadas e graves difere no número de antibióticos usados (dois versus três, respectivamente) e/ou duração da terapia. Geralmente, se nenhuma melhora for observada, um antibiótico diferente é experimentado (por exemplo, ticarcilina/ácido clavulânico pode ser substituído pela ceftazidima).

- A dosagem deve ser apropriada para a idade e o peso do paciente e os níveis do medicamento devem ser monitorados quando apropriado. Nos pacientes com FC, alterações específicas da doença podem resultar no clearance acelerado de aminoglicosídeo. Portanto, doses mais altas muitas vezes são necessárias para atingir os níveis terapêuticos do medicamento. Isso, combinado com os ciclos de tratamento repetidos e muitas vezes prolongados, significa que os níveis de aminoglicosídeos no soro devem ser monitorados com cuidado.

No passado, alguns médicos baseavam a antibioticoterapia em estudos in vitro mostrando a sinergia de múltiplos antibióticos contra espécimes bacteriológicas clinicamente obtidas, para pacientes com organismos resistentes a múltiplos medicamentos. No entanto, ensaios clínicos relataram que a sinergia de múltiplos antibióticos não acrescenta benefícios ao paciente.[44]

O tratamento de pacientes com uma exacerbação pulmonar deve sempre incluir frequência aumentada de desobstrução das vias aéreas, além de antibióticos.

Insuficiência pancreática

A terapia de reposição enzimática pancreática e a complementação com vitamina lipossolúvel são indicadas para auxiliar o crescimento e a nutrição. A reposição enzimática consiste em lipase, protease e amilase. As enzimas são fornecidas antes de lanches e refeições, com ajustes na dose baseados nas porções de alimentos.

As vitaminas lipossolúveis incluem as vitaminas A, D, E e K. Elas devem ser fornecidas regularmente com a frequência baseada nas recomendações nutricionais para a FC. [Cystic Fibrosis Foundation: nutrition for your infant with CF] Em geral, os níveis sorossanguíneos são usados para analisar os níveis de vitaminas A, D e E, enquanto o tempo da protrombina é usado para avaliar os da vitamina K.

Os antagonistas H2 ou inibidores da bomba de prótons também são usados nesses pacientes para promover um ambiente mais alcalino para a terapia suplementar de enzima pancreática, melhorando assim a função enzimática.

Doença hepática

Aproximadamente um terço dos pacientes pode contrair doença hepática. Neles, a obstrução dos ductos biliares leva a inflamação periportal e fibrose. Em um dado momento, esse processo focal pode se estender e tornar-se cirrose multilobular associada à hipertensão portal. A doença hepática avançada é a causa não pulmonar de morte mais comum na FC, responsável por aproximadamente 2.5% da mortalidade.[45] A terapia para a doença hepatobiliar é limitada à administração de ácidos biliares por via oral (por exemplo, ácido ursodesoxicólico).[45]

Doença intestinal

O desequilíbrio do sal e da água no intestino pode causar espessamento das fezes e do muco intestinal, resultando na obstrução intestinal, geralmente no íleo terminal. Conhecidos como íleo meconial neonatal e síndrome de obstrução intestinal distal após o período neonatal, esses episódios obstrutivos são geralmente parciais e podem ser manejados clinicamente usando enemas com contraste hidrossolúveis e a administração oral de agentes osmóticos.[46] O tipo de contraste hidrossolúvel e os detalhes da

administração variam conforme a instituição. Os amolecedores das fezes, laxantes, hidratação e às vezes os agentes procinéticos podem ser usados isoladamente ou em combinação para melhorar os hábitos intestinais e minimizar a recorrência.

Em certos casos, como na obstrução intestinal completa, sinais de peritonite ou falha no tratamento clínico, a cirurgia é indicada.^[4] Enquanto a equipe cirúrgica está sendo notificada, o paciente deve ser mantido em jejum, se isso ainda não foi feito. Uma sonda nasogástrica pode ser colocada para drenagem. O equilíbrio hidroeletrólítico deve ser mantido normal, com monitoramento cuidadoso dos eletrólitos séricos e fluidoterapia intravenosa.

Além das síndromes de obstrução decorrentes do espessamento das fezes, os pacientes correm um risco elevado de intussuscepção.^[47]

Refluxo gastroesofágico

Antiácidos, antagonistas H₂ ou um inibidor da bomba de prótons (IBP) são usados para tratar os sintomas de refluxo gastrointestinal muitas vezes associados à FC. Comumente, a ranitidina é a terapia de primeira linha. Se os sintomas persistirem, um IBP pode ser considerado.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
neonatos com íleo meconial/obstrução intestinal distal parcial		
	1a	enema com contraste hidrossolúvel associado com agentes osmóticos orais
	2a	cirurgia
	mais	descompressão nasogástrica e terapia de suporte
obstrução intestinal completa ou peritonite		
	1a	cirurgia
	mais	descompressão nasogástrica e terapia de suporte
infecção respiratória aguda		
■ com exacerbação leve	1a	antibiótico oral
	mais	aumento da fisioterapia torácica
	mais	broncodilatador por via inalatória
	mais	mucolítico inalatório

Agudo		(resumo)
■ com exacerbação moderada ou grave	adjunto	tobramicina inalatória
	1a	antibióticos intravenosos
	mais	aumento da fisioterapia torácica
	mais	broncodilatador por via inalatória
	mais	mucolítico inalatório
exacerbação da asma sem infecção		
	1a	broncodilatador por via inalatória
	adjunto	corticosteroide oral

Em curso		(resumo)
doença respiratória		
	1a	fisioterapia do tórax
	mais	broncodilatador por via inalatória
	mais	mucolítico inalatório
	adjunto	tobramicina inalatória
	adjunto	agente anti-inflamatório (macrolídeo, ibuprofeno, corticosteroide)
	adjunto	corticosteroide inalatório
	adjunto	modulador do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)
	2a	transplante de pulmão bilateral
Doença gastrointestinal		
■ com insuficiência pancreática	1a	monitoramento e otimização da nutrição
	mais	reposição enzimática pancreática
	adjunto	antagonista H2 ou inibidor da bomba de prótons
	mais	suplementação com vitamina lipossolúvel
■ com doença hepática	mais	ácido ursodesoxicólico
■ com refluxo gastroesofágico	mais	antiácido, antagonista H2 ou inibidor da bomba de prótons
■ com mutação do gene CFTR	mais	Modulador de CFTR

Opções de tratamento

Agudo

neonatos com íleo meconial/
obstrução intestinal distal parcial

1a enema com contraste hidrossolúvel associado com agentes osmóticos orais

Opções primárias

» **lactulose**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O desequilíbrio do sal e da água no intestino pode causar espessamento das fezes e do muco intestinal, resultando na obstrução intestinal, geralmente no íleo terminal.

» Conhecidos como íleo meconial neonatal e síndrome de obstrução intestinal distal após o período neonatal, esses episódios obstrutivos são geralmente parciais e podem ser manejados clinicamente usando enemas com contraste hidrossolúveis e a administração oral de agentes osmóticos.[46]

» O tipo de contraste hidrossolúvel e os detalhes da administração variam conforme a instituição.

2a cirurgia

» Em casos de insucesso do tratamento clínico, a cirurgia é indicada para resolver a obstrução.[4]

mais descompressão nasogástrica e terapia de suporte

» Enquanto a equipe cirúrgica é notificada, o paciente deve ser mantido em jejum.

» Uma sonda nasogástrica pode ser colocada para drenagem.

» O equilíbrio hidroeletrólítico deve ser mantido normal, com monitoramento cuidadoso dos eletrólitos séricos e fluidoterapia intravenosa.

obstrução intestinal completa ou
peritonite

1a cirurgia

» Nos casos de obstrução intestinal completa ou sinais de peritonite, a cirurgia é indicada.[4]

mais descompressão nasogástrica e terapia de suporte

Agudo

- » Enquanto a equipe cirúrgica é notificada, o paciente deve ser mantido em jejum.
- » Uma sonda nasogástrica pode ser colocada para drenagem.
- » O equilíbrio hidroeletrólítico deve ser mantido normal, com monitoramento cuidadoso dos eletrólitos séricos e fluidoterapia intravenosa.

infecção respiratória aguda

■ com exacerbação leve

1a

antibiótico oral

Opções primárias

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: crianças: 45-90 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas; adultos: 875 mg por via oral a cada 12 horas. A dose se refere ao componente amoxicilina.

OU

» **amoxicilina**: crianças: 80-90 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas; adultos: 1000 mg por via oral a cada 8 horas

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças >2 meses de idade: 6-12 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas; adultos: 160-320 mg por via oral a cada 12 horas. A dose refere-se ao componente trimetoprima.

OU

» **linezolida**: crianças: 30 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 600 mg por via oral a cada 12 horas

OU

» **ciprofloxacino**: crianças: 20-40 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas; adultos: 1000 mg por via oral a cada 12 horas

» Geralmente, as exacerbações leves respondem à antibioticoterapia oral com ou sem tobramicina inalatória.

Agudo

- mais** » A duração geral da antibioticoterapia é 14 dias.
- aumento da fisioterapia torácica**
- » A desobstrução das vias aéreas deve ser realizada para mobilizar as secreções das paredes das vias aéreas até o lúmen, do qual podem ser eliminadas pela tosse.
- » Os métodos incluem fisioterapia torácica manual, ciclo ativo da respiração,[25] dispositivo de colete oscilatório de alta frequência (terapia VEST), valva de flutter ou máscara de pressão positiva expiratória.[26] Em um ensaio prospectivo e randomizado, nenhum método isolado foi demonstrado como sendo superior a qualquer outro.
- mais** **broncodilatador por via inalatória**
- Opções primárias**
- » **salbutamol**: (100 microgramas/dose no inalador dosimetrado) crianças e adultos: 100-200 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário
- » Os broncodilatadores de curta ação são geralmente administrados antes da desobstrução das vias aéreas.
- » O espaçador pode ser necessário para a aplicação do medicamento.
- mais** **mucolítico inalatório**
- Opções primárias**
- » **dornase alfa**: crianças e adultos: 2.5 mg/kg nebulizado uma ou duas vezes ao dia
- e-**
- » **solução salina hipertônica inalatória**
- OU**
- » **dornase alfa**: crianças e adultos: 2.5 mg/kg nebulizado uma ou duas vezes ao dia
- e-**
- » **manitol inalatório**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- » A dornase alfa é uma DNase humana recombinante que degrada o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células inflamatórias nas vias aéreas.
- » O uso diário é recomendado para pacientes ≥6 anos de idade com doença leve e para aqueles com doença moderada a grave, embora

Agudo

a evidência seja mais forte para pacientes com doença moderada a grave.[27]

» A solução salina hipertônica inalatória é eficaz como uma terapia para melhorar a função pulmonar em pacientes com FC, e é recomendada para o uso em todos os pacientes >6 anos de idade.[27] [28] [29]

» Um agente mucolítico mais recente é o manitol inalatório, um agente osmótico. Um estudo mostrou uma melhora na função pulmonar após 26 semanas de tratamento com esse agente. Embora não se tenha podido demonstrar que todos os parâmetros de desfecho eram estatisticamente significativos, conceitualmente o uso do manitol é semelhante ao uso da solução salina hipertônica.[30]

adjunto

tobramicina inalatória

Opções primárias

» **tobramicina**: crianças ≥6 anos de idade e adultos: 300 mg por via inalatória (solução nebulizada) duas vezes ao dia, ou 112 mg por via inalatória (inalação oral) duas vezes ao dia; usar por 28 dias seguidos por interrupção durante 28 dias e depois repetir o ciclo

» Geralmente, as exacerbações leves respondem a um antibiótico oral com ou sem tobramicina inalatória.

■ com exacerbação moderada ou grave

1a

antibióticos intravenosos

Opções primárias

» **tobramicina**: crianças e adultos: 3.3 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 10 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

--E--

» **ticarcilina/ácido clavulânico**: crianças: 400 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 4000 mg por via intravenosa a cada 6 horas

A dose refere-se ao componente de ticarcilina.

-ou-

» **ceftazidima**: crianças: 150 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 2000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **piperacilina/tazobactam**: crianças: 400 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em

Agudo

doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 4000 mg por via intravenosa a cada 6 horas. A dose refere-se ao componente de piperacilina.

-ou-

» **aztreonam**: crianças: 200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 2000 mg por via intravenosa a cada 6 horas

-ou-

» **imipeném/cilastatina**: crianças: 100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 1000 mg por via intravenosa a cada 6 horas. A dose refere-se ao componente de imipeném.

-ou-

» **meropeném**: crianças: 120 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 2000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **linezolida**: crianças: 30 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **vancomicina**: crianças: 40-60 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 1000 mg por via intravenosa a cada 12 horas

» As exacerbações moderadas e graves são tratadas com antibióticos intravenosos. Um aminoglicosídeo geralmente é combinado com um ou dois antibióticos com cobertura para o *Staphylococcus* ou *Pseudomonas*, dependendo de colonização conhecida ou suspeita e da gravidade da exacerbação. Doses de aminoglicosídeos uma vez ou várias vezes ao dia parecem ser igualmente eficazes.^[43]

» A colonização com *S aureus* é tratada com ticarcilina/ácido clavulânico. Linezolida e vancomicina são geralmente reservados para *S aureus* resistente à meticilina.

» Infecções por *P aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* podem ser tratadas com ticarcilina/ácido clavulânico, ceftazidima ou piperacilina/tazobactam.

» Nos casos graves com cepas resistentes, usa-se aztreonam, imipeném/cilastatina ou meropeném.

» O tratamento de exacerbações moderadas e graves difere no número de antibióticos

Agudo

intravenosos usados (dois versus três, respectivamente) e/ou duração da terapia. Em geral, se nenhuma melhora for observada, um antibiótico diferente é experimentado (por exemplo, ticarcilina/ácido clavulânico pode ser substituído pela ceftazidima).

» A dosagem deve ser apropriada para a idade e o peso do paciente e os níveis do medicamento devem ser monitorados quando apropriado. Nos pacientes com FC, alterações específicas da doença podem resultar no clearance acelerado de aminoglicosídeo. Portanto, doses mais altas muitas vezes são necessárias para atingir os níveis terapêuticos do medicamento. Isso, combinado com os ciclos de tratamento repetidos e muitas vezes prolongados, significa que os níveis de aminoglicosídeos no soro devem ser monitorados com cuidado.

» A duração geral da antibioticoterapia é 14 dias.

mais aumento da fisioterapia torácica

» A desobstrução das vias aéreas deve ser realizada para mobilizar as secreções das paredes das vias aéreas até o lúmen, do qual podem ser eliminadas pela tosse.

» Os métodos incluem fisioterapia torácica manual, ciclo ativo da respiração,[25] dispositivo de colete oscilatório de alta frequência (terapia VEST), valva de flutter ou máscara de pressão positiva expiratória.[26] Em um ensaio prospectivo e randomizado, nenhum método isolado foi demonstrado como sendo superior a qualquer outro.

mais broncodilatador por via inalatória

Opções primárias

» **salbutamol**: (100 microgramas/dose no inalador dosimetrado) crianças e adultos: 100-200 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário

» Os broncodilatadores de curta ação são geralmente administrados antes da desobstrução das vias aéreas.

» O espaçador pode ser necessário para a aplicação do medicamento.

mais mucolítico inalatório

Opções primárias

» **dornase alfa**: crianças e adultos: 2.5 mg/kg nebulizado uma ou duas vezes ao dia

Agudo

-e-

» solução salina hipertônica inalatória

OU

» **dornase alfa**: crianças e adultos: 2.5 mg/kg nebulizado uma ou duas vezes ao dia

-e-

» **manitol inalatório**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A dornase alfa é uma DNase humana recombinante que degrada o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células inflamatórias nas vias aéreas.

» O uso diário é recomendado para pacientes ≥6 anos de idade com doença leve e para aqueles com doença moderada a grave, embora a evidência seja mais forte para pacientes com doença moderada a grave.[27]

» A solução salina hipertônica inalatória é eficaz como uma terapia para melhorar a função pulmonar em pacientes com FC, e é recomendada para o uso em todos os pacientes >6 anos de idade.[27] [28] [29]

» Um agente mucolítico mais recente é o manitol inalatório, um agente osmótico. Um estudo mostrou uma melhora na função pulmonar após 26 semanas de tratamento com esse agente. Embora não se tenha podido demonstrar que todos os parâmetros de desfecho eram estatisticamente significativos, conceitualmente o uso do manitol é semelhante ao uso da solução salina hipertônica.[30]

exacerbação da asma sem infecção

1a

broncodilatador por via inalatória

Opções primárias

» **salbutamol**: (100 microgramas/dose no inalador dosimetrado) crianças e adultos: 100-200 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário

» Os broncodilatadores de curta ação são geralmente administrados antes da desobstrução das vias aéreas. O espaçador pode ser necessário para a aplicação do medicamento.

adjunto

corticosteroide oral

Opções primárias

Agudo

» **prednisolona**: crianças e adultos: 1-2 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia em dias alternados

» A prednisolona em dias alternados é um tratamento eficaz da doença pulmonar da FC, embora seu uso seja limitado pelos graves efeitos adversos de longo prazo.[7] [32] [33]

Em curso

doença respiratória

1a fisioterapia do tórax

» A desobstrução das vias aéreas deve ser realizada para mobilizar as secreções das paredes das vias aéreas até o lúmen, do qual podem ser eliminadas pela tosse.

» Os métodos incluem fisioterapia torácica manual, ciclo ativo da respiração,[25] dispositivo de coleite oscilatório de alta frequência (terapia VEST), valva de flutter ou máscara de pressão positiva expiratória.[26] Em um ensaio prospectivo e randomizado, nenhum método isolado foi demonstrado como sendo superior a qualquer outro.

mais broncodilatador por via inalatória

Opções primárias

» **salbutamol**: (100 microgramas/dose no inalador dosimetrado) crianças e adultos: 100-200 microgramas (1-2 puffs) antes da desobstrução das vias aéreas

» Os broncodilatadores de curta ação são geralmente administrados antes da desobstrução das vias aéreas. O espaçador pode ser necessário para a aplicação do medicamento.

mais mucolítico inalatório

Opções primárias

» **dornase alfa**: crianças e adultos: 2.5 mg/kg nebulizado uma ou duas vezes ao dia

-e-

» **solução salina hipertônica inalatória**

OU

» **dornase alfa**: crianças e adultos: 2.5 mg/kg nebulizado uma ou duas vezes ao dia

-e-

Em curso

» **manitol inalatório**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Agentes mucolíticos, como dornase alfa e solução salina hipertônica, também são usados.

» A dornase alfa é uma DNase humana recombinante que degrada o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células inflamatórias nas vias aéreas.

» O uso diário é recomendado para pacientes ≥ 6 anos de idade com doença leve e para aqueles com doença moderada a grave, embora a evidência seja mais forte para pacientes com doença moderada a grave.[27]

» A solução salina hipertônica inalatória é eficaz como uma terapia para melhorar a função pulmonar em pacientes com FC,[28] e é recomendada para o uso em todos os pacientes >6 anos de idade.[27] [29]

» Um agente mucolítico mais recente é o manitol inalatório, um agente osmótico. Um estudo mostrou uma melhora na função pulmonar após 26 semanas de tratamento com esse agente. Embora não se tenha podido demonstrar que todos os parâmetros de desfecho eram estatisticamente significativos, conceitualmente o uso do manitol é semelhante ao uso da solução salina hipertônica.[30]

adjunto

tobramicina inalatória**Opções primárias**

» **tobramicina**: crianças ≥ 6 anos de idade e adultos: 300 mg por via inalatória (solução nebulizada) duas vezes ao dia, ou 112 mg por via inalatória (inalação oral) duas vezes ao dia; usar por 28 dias seguidos por interrupção durante 28 dias e depois repetir o ciclo

» Os antibióticos inalatórios são usados em pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*.

» A colonização crônica é associada a um declínio mais rápido na função pulmonar.

» A tobramicina inalatória é recomendada para pacientes ≥ 6 anos de idade com doença leve e para aqueles com doença moderada a grave cronicamente colonizados por *P. aeruginosa*, embora a evidência seja mais forte para pacientes com doença moderada a grave.[27]

Em curso

adjunto

» Embora outros antibióticos inalatórios sejam usados em pacientes com FC, não há dados que sustentem seu uso de maneira conclusiva, diferente do que ocorre com o uso da tobramicina inalatória. Tem-se demonstrado que a tobramicina inalatória tem importância em vários protocolos de erradicação de *Pseudomonas*.^[27]

agente anti-inflamatório (macrolídeo, ibuprofeno, corticosteroide)

Opções primárias

» **azitromicina**: crianças ≥ 6 anos de idade e adultos: 250 mg por via oral três vezes por semana (por exemplo, às segundas, quartas e sextas)

OU

» **ibuprofeno**: crianças ≥ 6 anos de idade e adultos: 20-30 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1200-2400 mg/dia; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose para esta indicação

Opções secundárias

» **prednisolona**: crianças e adultos: 1-2 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia em dias alternados

» O uso de azitromicina (um macrolídeo) tornou-se cada vez mais importante. Acredita-se que ela tenha propriedades anti-inflamatórias, e foi mostrado que ajuda a manter a função pulmonar e reduzir as exacerbações.^{[34] [48] [49]} A Cystic Fibrosis Foundation (CFF) recomenda o seu uso em pacientes com 6 anos de idade ou mais e com *Pseudomonas aeruginosa* persistentemente presente nas culturas das vias aéreas.^[27] Também há evidências que sugerem que a azitromicina reduz a inflamação em pacientes que não foram infectados por *Pseudomonas aeruginosa*.^[50]

» O uso crônico de ibuprofeno por via oral é recomendado para desacelerar a perda de função pulmonar em pacientes com 6 anos de idade ou mais, e com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) $>60\%$ predito.^{[27] [36]}

» A prednisolona oral em dias alternados é um tratamento eficaz da doença pulmonar da FC, embora seu uso seja limitado pelos

Em curso

graves efeitos adversos de longo prazo.[32] [7] [33] Um estudo mostrou uma tendência à melhora da função pulmonar depois de um ciclo de 5 dias de corticosteroides orais em combinação com antibióticos, em pacientes sem asma ou aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA).[32] No entanto, a CFF não recomenda o uso crônico de corticosteroides orais em pacientes entre 6 e 18 anos de idade sem asma ou ABPA. Para pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) sem asma ou ABPA, a CFF conclui que as evidências são insuficientes para recomendar ou não seu uso crônico.[27]

» Esses agentes anti-inflamatórios podem ser usados isoladamente ou em qualquer combinação, com base nas práticas individuais do centro e nas necessidades do paciente.

adjunto corticosteroide inalatório**Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório**: (50, 100 ou 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) crianças >4 anos: 50-100 microgramas duas vezes ao dia; crianças >12 anos e adultos: 100-500 microgramas duas vezes ao dia

OU

» **budesonida**: (nebulizações de 0.25 mg/mL ou 0.5 mg/mL) crianças >3 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg em nebulização duas vezes ao dia

» Usado em pacientes com reatividade bronquiolar significativa e que apresentem uma resposta terapêutica aos corticosteroides inalatórios.[27]

» Existem evidências limitadas sobre seu benefício e segurança no tratamento da FC.[31]

adjunto modulador do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)**Opções primárias**

» **ivacaftor**: crianças de 12 meses a 6 anos de idade e 7-14 kg: 50 mg por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças de 12 meses a 6 anos de idade e ≥ 14 kg: 75 mg por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças ≥ 6 anos de idade e adultos: 150 mg por via oral (comprimidos) a cada 12 horas

OU

Em curso

» **lumacaftor/ivacaftor**: crianças com 2 a 5 anos de idade e <14 kg: 100 mg (lumacaftor)/125 mg (ivacaftor) por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças com 2 a 5 anos de idade e ≥14 kg: 150 mg (lumacaftor)/188 mg (ivacaftor) por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças de 6 a 11 anos de idade: 200 mg (lumacaftor)/250 mg (ivacaftor) por via oral (comprimidos) a cada 12 horas; crianças ≥12 anos de idade e adultos: 400 mg (lumacaftor)/250 mg (ivacaftor) por via oral (comprimidos) a cada 12 horas

OU

» **tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor**: crianças ≥12 anos de idade e adultos: 100 mg (tezacaftor)/150 mg (ivacaftor) por via oral uma vez ao dia de manhã e 150 mg (ivacaftor) uma vez ao dia à noite, as doses devem ter aproximadamente 12 horas de intervalo

» O ivacaftor é indicado em pacientes com idade igual ou superior a 12 meses que têm uma mutação no gene CFTR que responde ao ivacaftor com base em dados clínicos e/ou ensaios in vitro. Está licenciado para tratar mais de 35 mutações genéticas, mas não é eficaz em pacientes homozigotos para a mutação F508del.

» O lumacaftor/ivacaftor é indicado em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR. Não é eficaz para outras mutações.

» O tezacaftor/ivacaftor é indicado para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos homozigotos para a mutação F508del ou que têm pelo menos uma mutação no gene CFTR que responde ao tezacaftor/ivacaftor com base em dados in vitro e/ou evidências clínicas.

» O ivacaftor atua ajudando o canal de CFTR a abrir-se corretamente, normalizando assim o líquido da superfície das vias aéreas e ajudando a restabelecer o transporte mucociliar.

» A mutação F508del causa uma série de problemas que impedem que o CFTR atinja o formato correto e alcance a superfície celular. O lumacaftor/ivacaftor trata esses problemas com uma abordagem de dois passos: lumacaftor ajuda a mover a proteína do CFTR defeituosa para seu lugar certo na superfície celular,

Em curso

enquanto o ivacaftor aumenta a atividade da proteína uma vez que ela esteja lá, oferecendo suporte ao fluxo de sal de fluidos, ajudando a afinar o muco espesso que aumenta nos pulmões e outros órgãos. O tezacaftor/ivacaftor tem um mecanismo de ação similar ao lumacaftor/ivacaftor.

2a transplante de pulmão bilateral

» Reservado para os candidatos que esgotaram todas as outras alternativas terapêuticas.

» Os critérios universais para o transplante de pulmão nos pacientes com FC não estão disponíveis, mas há algumas considerações gerais: função pulmonar gravemente reduzida com necessidade de oxigênio suplementar e evidência de hipercapnia acompanhada pelo agravamento progressivo da doença. Contraindicações absolutas e relativas ao transplante de pulmão bilateral são mais definidas.

» As contraindicações absolutas incluem sepse, disfunção de múltiplos órgãos, histórico documentado de não adesão ao tratamento, pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia* (certos genótipos podem ser considerados, dependendo do perfil de sensibilidade ao antibiótico), obesidade mórbida e refluxo gastroesofágico refratário.

» As contraindicações relativas ao transplante, no que se refere aos pacientes com FC, são a insuficiência renal (taxa de filtração glomerular [TFG] <25 mL/minuto e/ou evidência de doença renal estrutural), status funcional extremamente insatisfatório com incapacidade de caminhar consistentemente >600 pés em um teste de caminhada padrão de 6 minutos, história de pleurodese, desnutrição grave com índice de massa corporal (IMC) menor que 16, infecção fúngica e diabetes mellitus controlada insatisfatoriamente.

Doença gastrointestinal**Doença gastrointestinal****1a****monitoramento e otimização da nutrição**

» O paciente deve ser monitorado quanto a apetite, hábitos de defecação incluindo quantidade e qualidade e presença de refluxo gastroesofágico.

» A presença de um apetite insaciável, associado a grande número de evacuações, ou fezes volumosas e gordurosas, é consistente

Em curso

■ com insuficiência pancreática

mais

com a má absorção de gorduras e calorias e deve levantar o nível de suspeita.

» A história de diminuição do número de evacuações com o passar do tempo, com ou sem distensão abdominal ou vômitos, pode ser um sinal de obstrução intestinal, que é mais comum em portadores de FC que nas outras pessoas.

» A terapia deve ser direcionada para otimizar a terapia de reposição enzimática pancreática e a boa nutrição. Se o paciente continuar demonstrando baixo ganho de peso ou crescimento insatisfatório, suplementos calóricos orais podem ser usados ou, em alguns casos, a colocação de um tubo de gastrostomia pode ser necessária a fim de ajudar o paciente a ingerir calorias suficientes para auxiliar o crescimento.

reposição enzimática pancreática**Opções primárias**

» **pancreatina**: a dose depende da formulação e da marca usadas; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» A reposição enzimática consiste em lipase, protease e amilase.

» A dose de enzimas reflete a concentração de lipase na preparação de enzima e é ajustada para o peso do paciente, a frequência e características das fezes e o padrão de crescimento do paciente.

» As enzimas são fornecidas antes de lanches e refeições, com ajustes na dose baseados nas porções de alimentos.

» Os amolecedores das fezes, laxantes, hidratação e às vezes os agentes procinéticos podem ser usados isoladamente ou em combinação para melhorar os hábitos intestinais e minimizar a recorrência.

adjunto

antagonista H2 ou inibidor da bomba de prótons**Opções primárias**

» **ranitidina**: crianças: 6-8 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas; adultos: 150 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Em curso

» **lansoprazol**: crianças ≥ 1 ano de idade e peso corporal < 30 kg: 15 mg por via oral uma vez ao dia; crianças com peso corporal ≥ 30 kg e adultos: 30 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **omeprazol**: crianças 5-9 kg: 5 mg por via oral uma vez ao dia; crianças 10-19 kg: 10 mg por via oral uma vez ao dia; crianças ≥ 20 kg e adultos: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Usado para fornecer um ambiente mais alcalino para a terapia suplementar de enzimas pancreáticas, melhorando assim a função enzimática.

mais suplementação com vitamina lipossolúvel

Opções primárias

» **vitamina A**

--E--

» **ergocalciferol**

-ou-

» **colecalfiferol**

--E--

» **alfatocoferol**

--E--

» **fitomenadiona (vitamina K1)**

» As vitaminas lipossolúveis incluem vitaminas A (retinol), D (ergocalciferol ou colecalfiferol), E e K (fitomenadiona).

» Elas devem ser fornecidas regularmente, com a frequência baseada nas recomendações nutricionais para a FC. [\[Cystic Fibrosis Foundation: nutrition for your infant with CF\]](#)

» Em geral, os níveis sorossanguíneos são usados para analisar os níveis de vitaminas A, D e E, enquanto o tempo da protrombina é usado para avaliar os da vitamina K.

» Muitas vezes estão disponíveis em formulações de combinação exclusivas.

» Consulte a bula do produto para obter orientação quanto à dose.

■ **com doença hepática**

mais ácido ursodesoxicólico

Opções primárias

Em curso

■ com refluxo gastroesofágico

mais

» **ácido ursodesoxicólico**: crianças e adultos: 10-20 mg/kg/dia por via oral

» A doença hepática avançada é a causa não pulmonar de morte mais comum na FC, responsável por aproximadamente 2.5% da mortalidade.[45]

» A terapia para a doença hepatobiliar é limitada aos ácidos biliares por via oral (por exemplo, ácido ursodesoxicólico).[45]

antiácido, antagonista H2 ou inibidor da bomba de prótons

Opções primárias

» **ranitidina**: crianças: 6-8 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; adultos: 150 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **lansoprazol**: crianças ≥ 1 ano de idade e peso corporal < 30 kg: 15 mg por via oral uma vez ao dia; crianças com peso corporal ≥ 30 kg e adultos: 30 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **omeprazol**: crianças 5-9 kg: 5 mg por via oral uma vez ao dia; crianças 10-19 kg: 10 mg por via oral uma vez ao dia; crianças ≥ 20 kg e adultos: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Usado para tratar os sintomas do refluxo gastrointestinal muitas vezes associados à FC.

» Os antiácidos são de venda livre e existem muitas formulações e marcas; consulte a bula do produto para obter orientação quanto à dose.

■ com mutação do gene CFTR

mais

Modulador de CFTR**Opções primárias**

» **ivacaftor**: crianças de 12 meses a 6 anos de idade e 7-14 kg: 50 mg por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças de 12 meses a 6 anos de idade e ≥ 14 kg: 75 mg por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças ≥ 6 anos de idade e adultos: 150 mg por via oral (comprimidos) a cada 12 horas

OU

Em curso

» **lumacaftor/ivacaftor**: crianças com 2 a 5 anos de idade e <14 kg: 100 mg (lumacaftor)/125 mg (ivacaftor) por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças com 2 a 5 anos de idade e ≥14 kg: 150 mg (lumacaftor)/188 mg (ivacaftor) por via oral (grânulos) a cada 12 horas; crianças de 6 a 11 anos de idade: 200 mg (lumacaftor)/250 mg (ivacaftor) por via oral (comprimidos) a cada 12 horas; crianças ≥12 anos de idade e adultos: 400 mg (lumacaftor)/250 mg (ivacaftor) por via oral (comprimidos) a cada 12 horas

OU

» **tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor**: crianças ≥12 anos de idade e adultos: 100 mg (tezacaftor)/150 mg (ivacaftor) por via oral uma vez ao dia de manhã e 150 mg (ivacaftor) uma vez ao dia à noite, as doses devem ter aproximadamente 12 horas de intervalo

» O ivacaftor é indicado em pacientes com idade igual ou superior a 12 meses que têm uma mutação no gene CFTR que responde ao ivacaftor com base em dados clínicos e/ou ensaios in vitro. Está licenciado para tratar mais de 35 mutações genéticas, mas não é eficaz em pacientes homozigotos para a mutação F508del.

» O lumacaftor/ivacaftor é indicado em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR. Não é eficaz para outras mutações.

» O tezacaftor/ivacaftor é indicado para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos homozigotos para a mutação F508del ou que têm pelo menos uma mutação no gene CFTR que responde ao tezacaftor/ivacaftor com base em dados in vitro e/ou evidências clínicas.

» O ivacaftor atua ajudando o canal de CFTR a abrir-se corretamente, normalizando assim o líquido da superfície das vias aéreas e ajudando a restabelecer o transporte mucociliar.

» A mutação F508del causa uma série de problemas que impedem que o CFTR atinja o formato correto e alcance a superfície celular. O lumacaftor/ivacaftor trata esses problemas com uma abordagem de dois passos: lumacaftor ajuda a mover a proteína do CFTR defeituosa para seu lugar certo na superfície celular, enquanto o ivacaftor aumenta a atividade da

Em curso

proteína uma vez que ela esteja lá, oferecendo suporte ao fluxo de sal de fluidos, ajudando a afinar o muco espesso que aumenta nos pulmões e outros órgãos. O tezacaftor/ivacaftor tem um mecanismo de ação similar ao lumacaftor/ivacaftor.

Novidades

Cystic Fibrosis Foundation – linha de novas terapias

A Cystic Fibrosis Foundation tem uma linha bem estabelecida de novas terapias. [\[Cystic Fibrosis Foundation: drug development pipeline\]](#) As novas terapias envolvem os tratamentos para os sintomas da fibrose cística (FC), bem como terapias mais novas direcionadas a tratar o defeito básico subjacente nos pacientes com FC.[\[51\]](#)

Hormônio do crescimento humano recombinante

O hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr) foi usado em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ou baixa estatura idiopática, porém sua função nos pacientes com FC não é clara. Estudos mostraram que o tratamento com HCHr em crianças pré-púberes com FC foi eficaz para melhorar crescimento, peso e função pulmonar.[\[52\]](#) [\[53\]](#) Em certos casos, a administração do HCHr pode ser recomendada pelo médico que trata a FC do paciente, junto com um endocrinologista experiente.[\[53\]](#)

Colistimetato de sódio inalatório (pó seco)

Na Europa, o pó seco de colistimetato de sódio é indicado para o manejo de infecções pulmonares crônicas decorrentes de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Ele não foi inferior à solução inalatória de tobramicina no que diz respeito à função pulmonar após 24 semanas de tratamento em um estudo aberto de pacientes com fibrose cística (com 6 ou mais anos de idade) e infecção pulmonar crônica por *Pseudomonas aeruginosa*.[\[54\]](#)

Levofloxacino inalatório (solução nebulizada)

O levofloxacino administrado por nebulização reduziu a densidade de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro comparativamente ao placebo em pacientes com fibrose cística tratados intensivamente e com infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*.[\[55\]](#) O patrocinador solicitou aprovação na Europa.

Mercaptamine

O mercaptamine (conhecido como cisteamina ou NM001 nos EUA), uma molécula única com ação dupla, mucoativa e antibacteriana, recebeu uma designação de medicamento órfão pela Food and Drug Administration dos EUA. Está sendo desenvolvido pela NovaBiotics para FC como uma forma oral de exacerbações agudas e em forma de pó seco inalatório para uso crônico e manutenção. É direcionado à aplicação juntamente com tratamentos de FC existentes, para potencializar seus efeitos antimicrobianos. Um ensaio clínico de fase IIa para a forma oral está em andamento.

Recomendações

Monitoramento

Não há cura, portanto os cuidados de longo prazo são o fundamento para o sucesso no manejo da doença. Os pacientes devem ser observados por uma equipe de cuidados com a fibrose cística (FC) em um centro de FC, pelo menos uma vez a cada 3 meses.^[7] Em cada visita, os pacientes devem ter a história e o exame físico realizado por um médico especializado em FC. Eles também devem ser avaliados por um nutricionista especializado em FC. Se possível, os pacientes devem fazer espirometria para monitorar a função pulmonar. Anualmente e quando os sintomas físicos clínicos exigirem, devem ser realizados uma radiografia torácica, hemograma (incluindo hemograma completo, testes da função hepática, perfil de coagulação, níveis de vitamina A, D e E) e o teste de função pulmonar completo (incluindo medição do volume pulmonar e capacidade de difusão).

Aminoglicosídeos intravenosos são comumente usados para tratar infecções pulmonares. Nos pacientes com FC, alterações específicas da doença podem resultar no clearance acelerado de aminoglicosídeo. Portanto, doses mais altas muitas vezes são necessárias para atingir os níveis terapêuticos do medicamento. Isso, combinado com os ciclos de tratamento repetidos e muitas vezes prolongados, significa que os níveis de aminoglicosídeos no soro devem ser monitorados com cuidado. Os rastreamentos da audição devem ser realizados pelo menos uma vez por ano em todos os pacientes com FC que receberem aminoglicosídeos. Os níveis de antibióticos nefrotóxicos devem ser monitorados enquanto o paciente estiver em tratamento. Os níveis de creatinina sérica devem ser verificados semanalmente nesses pacientes, e as doses do antibiótico devem ser ajustadas corretamente.

Instruções ao paciente

Varia drasticamente de acordo com a idade e o quadro clínico do paciente. No entanto, existem fatores em comum que podem ser destacados. Os pacientes e suas famílias sempre devem ser incentivados a aderir às terapias prescritas, principalmente em épocas de boa saúde, porque preservar a boa saúde é crucial para a sobrevivência em longo prazo. Por esse motivo, eles devem receber instruções sobre a administração adequada das terapias, particularmente das suplementação de enzimas pancreáticas e da fisioterapia torácica. O esclarecimento deve começar ainda nas duas primeiras consultas do diagnóstico e ser reforçado com a frequência necessária. Os pacientes e suas famílias devem receber instruções para manter uma boa comunicação com o médico da unidade básica de saúde e a equipe de cuidados com a FC.

Um condicionamento aeróbico melhor é associado a uma mortalidade menor, embora não se saiba se essa relação é causal, ou se o condicionamento aeróbico melhor é um marcador da saúde geral melhorada.^[66] Os pacientes podem melhorar seu condicionamento aeróbico geral e sua força com regimes de treinamento específicos.^[67] Portanto, pode ser benéfico recomendar exercícios regulares.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome da obstrução intestinal distal (SOID)	curto prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Pelo menos 10% dos pacientes podem apresentar uma obstrução parcial ou completa do íleo terminal, com fezes espessadas e muco. Raramente, a SOID ocorre na presença de um padrão normal de defecação. O tratamento é crucial, porque a obstrução parcial pode evoluir para a obstrução completa do intestino delgado, que é uma emergência cirúrgica. O tratamento pode incluir agentes orais ou nasogástricos para promover a defecação, enema com contraste hidrossolúvel com visualização do íleo terminal, ou ambos.</p>		
pneumotórax/hemopneumotórax	curto prazo	baixa
<p>Os pacientes, particularmente os que têm doença pulmonar mais avançada, podem apresentar síndrome de vazamento do ar. O tratamento dependerá do quadro clínico e do grau de vazamento do ar.^[56]</p>		
intussuscepção	curto prazo	baixa
<p>Os pacientes, muitas vezes crianças em idade escolar e adolescentes, estão em risco elevado de intussuscepção. Geralmente, ela é ileocólica, mas pode ser íleo-ileal ou de outro tipo. O tratamento pode ser com enema de ar ou pode exigir intervenção cirúrgica.</p>		
acidose respiratória crônica	longo prazo	alta
<p>Comum em pacientes com doença pulmonar, uma vez que eles evoluíram para a doença pulmonar gravemente avançada. A hipercapnia pode ser estável por muitos anos e os pacientes devem continuar recebendo seus cuidados usuais, bem como cuidados para as exacerbações intermitentes. Em um dado momento, podem ser necessários oxigênio suplementar e ventilação não invasiva com pressão positiva.</p>		
puberdade tardia	longo prazo	alta
<p>A puberdade é muitas vezes tardia em meninos e meninas.</p>		
insuficiência respiratória aguda	longo prazo	média
<p>Os pacientes, particularmente os que têm doença pulmonar avançada, podem apresentar insuficiência respiratória aguda com hipoxemia e hipercapnia durante uma exacerbação pulmonar. O tratamento deve incluir terapia de suporte e da causa subjacente.</p>		
cor pulmonale	longo prazo	média
<p>Até 70% dos pacientes com hipercapnia crônica e hipoxemia apresentarão hipertrofia do ventrículo direito decorrente de cor pulmonale.</p>		
perda auditiva relacionada a medicamentos	longo prazo	média
<p>Aminoglicosídeos intravenosos são comumente usados para tratar infecções pulmonares.^[43] Os níveis de aminoglicosídeos devem ser monitorados enquanto o paciente estiver em tratamento. Os rastreamentos da audição devem ser realizados pelo menos uma vez por ano em todos os pacientes com FC que receberam esse tratamento.</p>		
nefrotoxicidade associada a medicamentos	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Antibióticos nefrotóxicos como aminoglicosídeos e vancomicina são comumente usados para tratar infecções pulmonares. Os níveis de antibióticos nefrotóxicos devem ser monitorados enquanto o paciente estiver em tratamento. Os níveis de creatinina sérica devem ser verificados semanalmente nos pacientes que recebem aminoglicosídeos e as doses do antibiótico devem ser ajustadas corretamente.</p>		
diabetes mellitus	longo prazo	média
<p>O diabetes mellitus (DM) relacionado à FC tem características em comum com o DM do tipo 1 e 2. O início geralmente ocorre entre 18 e 21 anos de idade, mas pode ocorrer em qualquer idade. Os pacientes podem ser desnutridos, com compleição magra. A cetoacidose raramente é observada nesses pacientes, supostamente porque há insulina suficiente para suprimir a formação de corpos cetônicos. Os pacientes podem apresentar complicações microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia. No entanto, não foram observadas complicações macrovasculares como a doença cardiovascular. A intolerância à glicose é observada em muitos pacientes, porém prevalece entre as populações de FC mais velhas. A intolerância à glicose, medida pelo teste oral de tolerância à glicose, é muitas vezes considerada precursora do DM do tipo 2, e foi relatado que os pacientes com essa anomalia apresentam uma taxa significativamente mais alta de declínio na função pulmonar medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), em comparação com os pacientes com tolerância normal à glicose.[57] [58]</p> <p>O tratamento consiste em insulina e/ou medicamentos hipoglicêmicos orais.[59] Uma diferença no manejo do DM relacionado à FC, em comparação com o manejo do DM, é a dieta. Os pacientes ainda seguem uma dieta rica em calorias com aumento de ingestão de gorduras, com restrições em níveis elevados de glicose.</p>		
baixa estatura	longo prazo	média
<p>O status nutricional desses pacientes é extremamente importante e deve ser monitorado desde o início da primeira infância. O status nutricional insatisfatório é associado a uma função pulmonar reduzida. Intervenções precoces, como a alteração na dieta para adicionar alimentos mais ricos em calorias, têm se mostrado vitais para manter a boa saúde em geral. Se apenas a dieta não conseguir manter o crescimento apropriado, os suplementos alimentares podem ser administrados por via oral ou por um tubo gástrico. Muitos pacientes com crescimento insatisfatório recebem alimentação à noite ou durante o dia por tubo gástrico.[63]</p>		
osteoporose	longo prazo	média
<p>Na população da FC, a doença óssea é igualmente comum em homens e mulheres. A doença óssea é comum nos adultos com FC e pode surgir de desnutrição, hipogonadismo, puberdade tardia, atividade física reduzida, uso de corticosteroides e inflamação crônica.</p>		
depressão	longo prazo	média
<p>A depressão ocorre em 8% a 29% das crianças e adolescentes e 13% a 33% dos adultos com FC. Pode contribuir para função pulmonar diminuída, menor adesão, IMC reduzido, piora da qualidade de vida e maior número de internações hospitalares. O rastreamento para depressão deve começar em crianças com 7 anos de idade ou mais. A terapia para pacientes e familiares deve ser iniciada quando apropriado.[65]</p>		
ansiedade	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
A ansiedade acomete aproximadamente 30% dos adultos com FC. Pode contribuir para função pulmonar diminuída, menor adesão, IMC reduzido, piora da qualidade de vida e maior número de internações hospitalares. O rastreamento para ansiedade deve começar em crianças com 7 anos de idade ou mais. A terapia para pacientes e familiares deve ser iniciada quando apropriado.[65]		
osteoartrópia hipertrófica pulmonar	longo prazo	baixa
Ocorre mais frequentemente em pacientes >12 anos de idade. Manifesta-se como dor e inchaço da extremidade distal dos ossos afetados, geralmente os ossos longos dos braços e pernas, mas outros ossos podem ser afetados.		
doença hepática avançada	longo prazo	baixa
A doença hepática avançada é a causa não pulmonar de morte mais comum na FC, responsável por aproximadamente 2.5% da mortalidade.[45]		
sinusite crônica	variável	alta
Praticamente todos os pacientes com FC têm seios nasais completamente opacificados na radiografia. No entanto, a sinusite sintomática com secreção nasal, cefaleia e dor ocular é menos comum.		
retardo do crescimento pômbero-estatural	variável	alta
Crianças com FC estão em alto risco de retardo do crescimento pômbero-estatural, por causa de suas demandas calóricas elevadas. Esse risco pode ser reduzido com os cuidados e o monitoramento adequados.		
prolapso retal	variável	média
Geralmente, ocorre nos primeiros 3 anos de vida e quase sempre nos pacientes que não foram diagnosticados e tratados para FC.		
pólipos nasais	variável	média
Eles são muitas vezes encontrados nos pacientes com FC. O tratamento com sprays nasais de corticosteroides pode ser recomendado.[60] O tratamento com excisão é exigido, caso eles sejam sintomáticos.		
hemoptise	variável	média
Os pacientes com FC, principalmente os que têm exacerbação pulmonar, podem apresentar hemoptise em um espectro desde expectoração com manchas de sangue até tosse com sangue vermelho vivo. A hemoptise menor ou escassa deve ser monitorada com cuidado e geralmente é tratada mediante a abordagem do fator desencadeante subjacente como a exacerbação pulmonar intercorrente. A hemoptise maciça que envolve risco de vida é uma emergência médica que pode exigir a embolização da artéria brônquica.[64]		
alcalose metabólica	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Em geral, a incidência da alcalose metabólica é regularmente baixa por causa da detecção precoce da fibrose cística (FC). No entanto, os pacientes com FC estão em alto risco de alcalose metabólica em comparação com os que não têm FC.</p> <p>A perda elevada de eletrólitos no suor pode resultar na alcalose metabólica crônica. Agudamente, isso pode ser trazido à atenção por perdas intercorrentes de eletrólitos gastrointestinais ou estresse térmico.</p>		
artrite	variável	baixa
A artrite transitória do joelho é mais comum, embora outras articulações e padrões poliarticulares possam ser observados.		
aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)	variável	baixa
A ABPA é uma reação de hipersensibilidade à colonização do pulmão com <i>Aspergillus fumigatus</i> , caracterizada pela imunoglobulina E (IgE) elevada e a imunoglobulina G (IgG) específica do <i>Aspergillus</i> , sibilância e infiltrados na radiografia torácica, que muitas vezes são localizados centralmente.		
raquitismo	variável	baixa
A saúde dos ossos se tornou uma preocupação importante, que exige monitoramento e, muitas vezes, intervenções. A doença óssea relacionada à FC é avaliada monitorando os níveis de vitamina D, cálcio e fósforo séricos e densitometria óssea (por exemplo, pela varredura DXA). ^[61] O tratamento inclui suplementação com cálcio e vitamina D e exercício. O uso de bifosfonatos e calcitriol para tratar a doença óssea nesses pacientes é promissor, porém mais estudos são necessários. ^[62]		
constipação	variável	baixa
Crianças e adultos com FC estão em risco de constipação por causa do volume elevado das fezes na FC, principalmente em pacientes com insuficiência pancreática que não fazem terapia de reposição enzimática. A constipação na FC deve ser tratada por causa do risco de evolução para a obstrução intestinal distal.		
pancreatite aguda/recorrente	variável	baixa
<p>Pancreatite aguda é a inflamação e/ou infecção do pâncreas, que ocorre em cerca de 15% dos pacientes com FC pancreático-suficientes. Embora essa condição ocorra principalmente em idosos, foram relatados casos em crianças de apenas 1 ano de idade. Acredita-se que ela ocorra por causa do acúmulo de secreções pancreáticas decorrente de obstruções dos ductos e da autodigestão do pâncreas pelas enzimas pancreáticas.</p> <p>Pacientes com suficiência pancreática podem apresentar pancreatite recorrente.</p>		

Prognóstico

Esta é uma doença genética para a qual não há cura. No entanto, a perspectiva para os pacientes com essa condição melhorou muito. Nos últimos 50 anos, a média da idade da sobrevivência aumentou da lactância/idade escolar para quase 40 anos de idade. [\[Cystic Fibrosis Foundation\]](#) Essa melhora extraordinária se deve aos esforços combinados de cuidadores clínicos, cientistas, famílias e fundações, que juntos estabeleceram boas práticas universais para os cuidados com a fibrose cística (FC).

Muitas terapias novas e benéficas surgiram nas últimas 5 décadas. Um fator que torna a perspectiva do paciente tão positiva é a linha terapêutica da FC estabelecida pela Cystic Fibrosis Foundation, para trazer novas terapias à beira do leito de uma forma rápida e cientificamente rigorosa. A perspectiva para os pacientes com FC nunca foi tão otimista e haverá ganhos continuados no tratamento da FC no futuro. [\[Cystic Fibrosis Foundation\]](#)

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Cystic fibrosis: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations

Publicado por: EuroGentest; European Cystic Fibrosis Network

Última publicação em:
2009

América do Norte

Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation

Publicado por: Cystic Fibrosis Foundation

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Cystic fibrosis: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines

Publicado por: European Cystic Fibrosis Society

Última publicação em:
2011

Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis

Publicado por: European Cystic Fibrosis Society

Última publicação em:
2008

Guidelines on the use of nebulizers

Publicado por: European Respiratory Society

Última publicação em:
2001

América do Norte

Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health

Publicado por: Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee

Última publicação em:
2013

Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies

Publicado por: Cystic Fibrosis Foundation

Última publicação em:
2009

Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis

Publicado por: Cystic Fibrosis Foundation

Última publicação em:
2009

Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations

Publicado por: Cystic Fibrosis Foundation

Última publicação em:
2009

Recursos online

1. [Cystic Fibrosis Foundation](#) (*external link*)
2. [Cystic Fibrosis Foundation: nutrition for your infant with CF](#) (*external link*)
3. [Cystic Fibrosis Foundation: drug development pipeline](#) (*external link*)

Artigos principais

- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):680-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respir Care. 2009 Apr;54(4):522-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 15;176(10):957-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2010 May 5;303(17):1707-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

- Cystic fibrosis mutation database. April 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. Paediatr Respir Rev. 2006;7(suppl 1):S144-6. [Resumo](#)
- Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al; Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009 Dec;155(suppl 6):S73-93. [Resumo](#)
- Orenstein DM, Rosenstein BJ, Stern RC. Cystic fibrosis: medical care. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:365.
- Cystic Fibrosis Trust. What is cystic fibrosis? Accessed Jan 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- The Cystic Fibrosis Foundation. About cystic fibrosis. Accessed Jan 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, et al. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. J Pediatr. 1995 Apr;126(4):515-23. [Resumo](#)
- Hale JE, Parad RB, Comeau AM. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):973-4. [Resumo](#)

9. Tarran R, Button B, Picher M, et al. Normal and cystic fibrosis airway surface liquid homeostasis. The effects of phasic shear stress and viral infections. *J Biol Chem.* 2005;280:35751-35759. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Moskwa P, Lorentzen D, Excoffon KJ, et al. A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:174-183. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell.* 1998;95:1005-1015. [Resumo](#)
12. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, et al. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science.* 1983;221:1067-1070. [Resumo](#)
13. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1981;305:1489-1495. [Resumo](#)
14. Joo NS, Irokawa T, Robbins RC, et al. Hyposecretion, not hyperabsorption, is the basic defect of cystic fibrosis airway glands. *J Biol Chem.* 2006;281:7392-7398. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Conner GE, Wijkstrom-Frei C, Randell SH, et al. The lactoperoxidase system links anion transport to host defense in cystic fibrosis. *FEBS Lett.* 2007;581:271-278. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2004;23:146-158. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Bals R, Weiner DJ, Meegalla RL, et al. Salt-independent abnormality of antimicrobial activity in cystic fibrosis airway surface fluid. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25:21-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Ballard ST, Trout L, Mehta A, et al. Liquid secretion inhibitors reduce mucociliary transport in glandular airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283:L329-L335. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e495-518. [Resumo](#)
21. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009 May;8(3):153-73. [Resumo](#)
22. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, et al. French guidelines for sweat test practice and interpretation for cystic fibrosis neonatal screening [in French]. *Arch Pediatr.* 2010 Sep;17(9):1349-58. [Resumo](#)
23. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, et al; European Cystic Fibrosis Society, Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2010 Sep;9(5):323-9. [Resumo](#)

24. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):680-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, et al. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7):CD007862. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009 Apr;54(4):522-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):957-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):229-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD001506. [Resumo](#)
30. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al; CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):645-52. [Resumo](#)
31. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD001915. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, et al. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1212-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, et al. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet*. 1985 Sep 28;2(8457):686-8. [Resumo](#)
34. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1749-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Fennell PB, Quante J, Wilson K, et al. Use of high-dose ibuprofen in a pediatric cystic fibrosis center. *J Cyst Fibros*. 2007 Apr;6(2):153-8. [Resumo](#)
36. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD001505. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)

38. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220-31. [Resumo](#)
39. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 15;197(2):214-224. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Douglas TA, Brennan S, Gard S, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009 Feb;33(2):305-11. [Resumo](#)
42. Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(9):CD006682. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Smyth AR, Bhatt J, Nevitt SJ. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD002009. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005 Aug 6-12;366(9484):463-71. [Resumo](#)
45. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Nov;13(6):529-36. [Resumo](#)
46. Shidrawi RG, Murugan N, Westaby D, et al. Emergency colonoscopy for distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Gut*. 2002 Aug;51(2):285-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Holmes M, Murphy V, Taylor M, et al. Intussusception in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991 Jun;66(6):726-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1707-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD002203. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2012 Nov;142(5):1259-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Lee TW, Southern KW, Perry LA, et al. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD005599. [Texto completo](#) [Resumo](#)

52. Stalvey MS, Anbar RD, Konstan MW, et al. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Mar;47(3):252-63. [Resumo](#)
53. Phung OJ, Coleman CI, Baker EL, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):e1211-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Schuster A, Haliburn C, Döring G, et al; Freedom Study Group. 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Geller DE, Flume PA, Staab D, et al; Mpex 204 Study Group. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 1;183(11):1510-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD007481. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):891-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Peterson ML, Jacobs DR Jr, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):588-92. [Resumo](#)
59. Moran A, Pillay K, Becker DJ, et al; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:65-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD008253. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1082-93. [Resumo](#)
62. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD002010. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Investigators and coordinators of the epidemiologic study of cystic fibrosis: growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):624-30. [Resumo](#)
64. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):298-306. [Texto completo](#) [Resumo](#)

65. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):26-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, et al. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1785-1788. [Resumo](#)
67. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, et al. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Chest*. 2004;126:1204-1214. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Samuel B. Goldfarb, MD

Associate Professor of Clinical Pediatrics

The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: SBG declares that he has no competing interests.

Maureen Banfe Josephson, DO

Assistant Professor of Pediatrics

The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: MBJ declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Samuel B. Goldfarb and Dr Maureen Banfe Josephson would like to gratefully acknowledge Dr James L. Kreindler, a previous contributor to this monograph. JLK declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Sangeeta M. Bhorade, MD

Associate Professor of Medicine

Medical Director, Lung Transplant Program, University of Chicago Hospitals, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: SMB declares that she has no competing interests.

Alan Smyth, MA, MBBS, MRCP, MD, FRCPCH

Associate Professor & Reader in Child Health

Division of Child Health, University of Nottingham, Queens Medical Centre, Nottingham, UK

DIVULGAÇÕES: AS declares that he has no competing interests.