

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



ASSUNTO: Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística
PALAVRAS-CHAVE: Fibrose Quística
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. O plano terapêutico da Fibrose Quística (FQ) deve ser explicado verbalmente e facultado por escrito aos doentes ou cuidadores, e a monitorização da adesão e a eficácia terapêutica devem ser avaliadas periodicamente de forma rigorosa e objetiva (ver Anexos) (*Nível de evidência C , grau de recomendação IIa*).
2. Aos doentes com FQ recomenda-se a prevenção das infeções, com o cumprimento do seguinte esquema de vacinação¹:
 - a) Cumprimento do Programa Nacional de Vacinação (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - b) Vacina antivaricela (*Nível de evidência C , grau de recomendação IIa*);
 - c) Imunoglobulina antivaricela em doentes graves, se em contacto com doença e sem história prévia de varicela ou se sob corticoterapia sistémica (*Nível de evidência C , grau de recomendação IIa*);
 - d) Vacina antigripal anual a partir dos 6 meses, em doentes e conviventes (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*);
 - e) Vacina antipneumocócica conjugada 13-valente (doentes ≤ 2 anos) ou polissacárida 23-valente (doentes > 2 anos e a cada 5 anos) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - f) Vacina antihepatite A (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
3. No tratamento ou prevenção das manifestações respiratórias da FQ, recomenda-se (ver Anexos – Algoritmos 1-3 e Quadros 1-7):
 - a) Prevenção das infeções, cumprindo o programa de vacinação referido;
 - b) Drenagem das secreções brônquicas, recomendando-se como terapêutica crónica:
 - i A cinesiterapia respiratória deve ser iniciada em todos os doentes imediatamente após confirmação do diagnóstico e mantida ao longo da vida, quer na fase de estabilidade clínica quer nas exacerbações²⁻⁵ (ver Anexo II – Quadro 7) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - ii Em doentes com idade ≥ 6 anos:

- (i) Dornase alfa recombinante (ver Anexo II – Quadro 6), qualquer que seja a gravidade, incluindo nas exacerbações, utilizando um sistema de nebulização indicado para a sua administração⁶⁻⁸ (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
 - (ii) Soro salino hipertónico em nebulização, prescrito em associação ou como alternativa à dornase alfa recombinante em situações de intolerância ou ausência de resposta^{6,9,10} (*Nível de evidência B, grau de recomendação IIa*).
 - (iii) N-acetilcisteína por via oral, em substituição da dornase alfa recombinante, em doentes com hemoptises moderadas a graves, ou associada a esta, em doentes com grave compromisso funcional e dificuldade em drenar secreções muito espessas⁶ (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
- c) Na profilaxia e/ou tratamento da infeção respiratória com antibioterapia inalatória ou sistémica, recomenda-se:
- i. *Haemophilus influenzae*: tratar o primeiro isolamento com amoxicilina + ácido clavulânico durante 2 semanas (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*), repetindo este esquema nas exacerbações, optando pela via oral ou endovenosa consoante a gravidade. Não há indicação para terapêutica supressora crónica¹¹⁻¹⁶;
 - ii. *Staphilococcus aureus sensível à meticilina*:
 - (i) Recomenda-se a profilaxia da infeção a *Staphilococcus aureus* sensível à meticilina com flucloxacilina a todos os doentes com idade inferior a 3 anos^{11,15,16} (*Nível de evidência A, grau de recomendação II*);
 - (ii) Recomenda-se tratar o primeiro isolamento de *S. aureus* sensível à meticilina com flucloxacilina durante 4 semanas, ou com uma associação de dois antibióticos flucloxacilina + macrólido ou rifampicina ou ác. fusídico durante 2 a 3 semanas. Repetir este esquema nas exacerbações^{13,14,15} (*Nível de evidência A, grau de recomendação II*);
 - (iii) A terapêutica supressora crónica com flucloxacilina está indicada a todos os doentes com colonização crónica por *S. aureus* sensível à meticilina com idade inferior a 3 anos e aos doentes, que, acima desta idade colonizados cronicamente por este agente apresentem deterioração funcional respiratória^{11,12} (*Nível de evidência C, grau de recomendação II*);
 - iii. *Staphilococcus aureus resistente à meticilina*:
 - (i) Recomenda-se tratar o primeiro isolamento de *Staphilococcus aureus* resistente à *meticilina* (MRSA) com a associação de 2 antibióticos por via oral (rifampicina + ácido fusídico) durante 3 semanas (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*). Se a primeira tentativa falhar podem ser consideradas duas tentativas subsequentes utilizando o mesmo ou outro esquema antibiótico, o qual poderá ser

- com linezolido por via oral durante 2 a 4 semanas (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);
- (ii) O tratamento das exacerbações nos doentes cronicamente colonizados com MRSA poderá ser feito com antibioterapia oral segundo o esquema proposto para erradicação, ou endovenosa com vancomicina, teicoplanina ou linezolido^{11,14-16} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);
- iv. *Pseudomonas aeruginosa*: No tratamento da colonização por *Pseudomonas aeruginosa* considerar as fases (colonização inicial, intermitente e crónica e exacerbação) a que correspondem estratégias terapêuticas diferentes (terapêutica de erradicação, terapêutica supressora crónica e terapêutica de exacerbação (ver Anexos – Algoritmo 2 e Quadro 4) (*Nível de Evidência A, grau de recomendação IIa*):
- (i) A terapêutica de erradicação deverá ser tentada apenas na colonização inicial com um antibiótico anti*Pseudomonas* por via oral durante 3 semanas (ciprofloxacina), associado a um antibiótico por via inalatória (tobramicina, colistina ou aztreonam) durante 6 a 12 meses e repetido em caso de insucesso considerando outras alternativas (nomeadamente antibioterapia endovenosa) (*Nível de Evidência A, grau de recomendação I*);
- (ii) A terapêutica supressora crónica está indicada na colonização crónica, por um tempo indeterminado, com antibióticos anti*Pseudomonas* por via inalatória recorrendo aos sistemas de administração que foram validados para o seu uso (ver Anexos – Algoritmo 2 e Quadro 5) (*Nível de Evidência A, grau de recomendação IIa*). O esquema a adotar dependerá da gravidade e da evolução (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*). A monitorização da eficácia terapêutica assenta no controlo da deterioração funcional e na redução do número de exacerbações e não na negatização dos exames microbiológicos;
- (iii) A terapêutica da exacerbação a *Pseudomonas aeruginosa* poderá ser feita com antibioterapia oral (ciprofloxacina 3 semanas) associada a antibioterapia inalatória (ver Anexos – Algoritmo 2 e Quadro 5) ou com dois antibióticos por via endovenosa (beta-lactâmico anti*Pseudomonas* + aminoglicosido) (mínimo 2 semanas) consoante a situação clínica^{6,11,13-32} (*Nível de Evidência A, grau de recomendação I*).
- v. *Burkholderia cepacia*: Recomenda-se tratar o primeiro isolamento de agentes do Complexo *Burkholderia cepacia* segundo antibiograma com associações de, pelo menos, 3 antibióticos e.v., no mínimo, 3 semanas. Repetir este esquema terapêutico nas exacerbações. Não está preconizado qualquer regime de terapêutica supressora crónica^{11,13,33} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);
- vi. *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans*: Não há evidência que apoie o tratamento da colonização por estes agentes pelo que o mesmo deverá ser baseado no senso clínico particularmente em situações de exacerbação em que se excluam outros agentes responsáveis e segundo antibiograma^{11,13,34} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);

- vii. Fungos, incluindo *Aspergillus spp*:
- (i) Recomenda-se a utilização de corticoterapia sistémica como terapêutica inicial da Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) (*Nível de Evidência B, grau de recomendação IIa*);
 - (ii) A terapêutica antifúngica está recomendada na ABPA que não responda à corticoterapia e nalguns casos selecionados de colonização crónica por *A. fumigatus*, na ausência de critérios imunológicos de sensibilização e após exclusão de outras causas de deterioração e otimização da restante terapêutica, durante 3 a 6 meses^{11,35-39} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);
 - (iii) O tratamento da aspergilose invasiva ou semi-invasiva baseia-se nas recomendações internacionais;
- viii. Micobactérias atípicas: Recomenda-se o tratamento da colonização por micobactérias atípicas em doentes com isolamentos sucessivos da mesma micobactéria na expetoração se evidência de deterioração clínica e funcional que não responda à terapêutica antibiótica para outro agente colonizante identificado e/ou na presença de alterações na TC de alta resolução (imagens nodulares periféricas ou lesões cavitadas). A terapêutica deverá ser feita com uma associação de antibióticos por tempo prolongado (12 meses pós negatização)^{11,13,40,41} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);
- d) Na imunomodulação da resposta inflamatória, recomenda-se a azitromicina oral por período prolongado, nos casos de colonização crónica por *Pseudomonas aeruginosa*^{6,42-44} (ver Anexo I – Algoritmo 2) (*Nível de Evidência B, grau de recomendação IIa*);
- e) Em relação à terapêutica broncodilatadora, recomenda-se:
- i. Os β -2 agonistas de curta ação estão recomendados para alívio sintomático (*Nível de Evidência C, grau de recomendação I*) e previamente à cinesiterapia respiratória e à administração de fármacos inalados (*Nível de Evidência B, grau de recomendação I*), tendo em consideração o resultado das provas funcionais respiratórias. Os de longa ação estão indicados nas situações de broncospasmo não controlado com beta 2 agonistas de curta ação e corticosteroides inalados (*Nível de Evidência A, grau de recomendação I*). Não há evidência suficiente para recomendar o uso de broncodilatadores anticolinérgicos por rotina. Contudo, há alguns doentes que parecem beneficiar da terapêutica combinada (β -2 agonista + anticolinérgico)⁴⁵.
 - ii. A corticoterapia inalada está recomendada no tratamento do broncospasmo sintomático sob terapêutica broncodilatadora regular, principalmente na presença de atopia^{6, 45,46} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*);
 - iii. A corticoterapia sistémica está indicada em casos de broncospasmo grave ou exacerbação, apenas o tempo necessário para controlo sintomático (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*);
 - iv. A teofilina pode estar recomendada em casos selecionados^{6,44,45,47} (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).

- f) A prescrição de oxigenioterapia de longa duração obedece às recomendações publicadas^{44,48,49} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*).
- g) A ventilação não invasiva está recomendada nas situações de insuficiência respiratória global que o justifiquem, quer seja ou não, no contexto de exacerbação^{50,51} (*Nível de Evidência C, grau de recomendação IIa*).
- h) O transplante pulmonar bilateral está indicado nas situações graves em que não se verifica resposta a todas as alternativas terapêuticas disponíveis (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
4. No tratamento da insuficiência pancreática exócrina (IPE) recomenda-se a prescrição de enzimas pancreáticas sob a forma de formulações resistentes ao pH ácido e à ação proteolítica do suco gástrico, associada a suplementação com vitaminas lipossolúveis (ver Anexo I – Algoritmo 4) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
5. Nos doentes com FQ e diabetes (ver Anexo I – Algoritmo 4) recomenda-se o tratamento com insulina⁵²⁻⁵⁴ (*Nível de evidência B, grau de recomendação IIa*).
6. Recomenda-se o tratamento da doença hepática (ver Anexo I – Algoritmo 5) da FQ, com:
- a) Ácido ursodesoxicólico⁵⁵ (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*);
- b) Transplante hepático, nos casos de falência hepática grave⁵⁶⁻⁶⁴ (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
7. Em relação ao sistema gastrointestinal (ver Anexo I – Algoritmo 6), recomendam-se:
- i. Inibidores da bomba de protões, nas doses habituais, no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
- ii. Laxantes osmóticos contendo polietilenoglicol (PEG), de preferência em solução isosmótica, ou Gastrografina, por via oral em alternativa, na terapêutica da síndrome de obstrução intestinal distal (SOID) (*Nível de evidência B, grau de recomendação IIa*);
8. No tratamento da doença óssea recomenda-se otimização do aporte de vitamina D e cálcio, podendo estar indicada a terapêutica com bifosfonatos^{65,66} (ver Anexo II – Quadro 8) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
9. O suporte nutricional em doentes de risco deve incluir suplementos dietéticos e prever a necessidade de nutrição entérica noturna ou contínua com fórmulas poliméricas hipercalóricas ou nutrição parentérica (ver Anexo II – Quadro 9) (*Nível de evidência A, grau de recomendação IIa*).
10. A atividade física e desportiva é recomendada como parte integrante do Programa de Reabilitação destes doentes⁶⁷ (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
11. Os algoritmos clínicos/árvores de decisão referente à presente Norma encontram-se em Anexo.
12. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

13. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. A FQ é uma doença que se caracteriza por:
- Ter um envolvimento multissistémica;
 - Apresentar grande heterogeneidade de formas de expressão fenotípica;
 - Ter uma evolução progressiva e, por vezes, relativamente silenciosa;
 - Condicionar deterioração estrutural e funcional de órgãos (sobretudo pulmão) conducente à morte em idades muito jovens;
- B. Na FQ os principais órgãos e sistemas afetados e cujo envolvimento requer uma intervenção terapêutica programática são:
- Sistema respiratório;
 - Pâncreas exócrino e endócrino;
 - Fígado;
 - Sistema gastrointestinal;
 - Sistema osteoarticular.
- C. O principal objetivo da abordagem terapêutica da FQ é prevenir e controlar a progressão da doença, devendo ser integral, dada a natureza multissistémica da mesma, mas tendo sempre em consideração que o envolvimento pulmonar é o principal fator responsável pela morbilidade e mortalidade atribuída a esta patologia, pelo que, evitar ou diminuir a lesão pulmonar irreversível é o principal condicionante do prognóstico.
- D. Os principais microrganismos isolados nas vias aéreas de doentes com FQ são o *Haemophilus influenzae*, o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*⁶⁸ mas a colonização crónica das secreções brônquicas por este último agente é o principal fator responsável pela lesão estrutural e deterioração funcional do pulmão⁶⁹. Assim, o controlo da colonização bacteriana crónica e das exacerbações por *Pseudomonas aeruginosa* parece ser um importante fator responsável pela melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevivência sendo um alvo terapêutico de grande importância neste contexto^{14,70}.
- E. O tratamento do envolvimento respiratório na FQ assenta em:
- Prevenção da infeção;
 - Drenagem das secreções brônquicas;
 - Antibioterapia inalatória e sistémica;
 - Imunomodulação da resposta inflamatória;
 - Broncodilatação;
- F. A prevenção da infeção assenta no cumprimento do plano de vacinação já referido.

- G. A drenagem das secreções brônquicas é fundamental para garantir a melhoria ou preservação funcional respiratória e facilitar o acesso dos antibióticos inalados às vias aéreas⁷¹⁻⁷⁴. Deve ser feita recorrendo a:
- i. Fármacos com ação mucolítica e fluidificante (dornase alfa recombinante e/ou soro salino hipertónico) utilizando sistemas de nebulização indicados para a sua administração, podendo, em casos selecionados e já referidos, administrar-se N-acetilcisteína por via oral. A terapêutica com dornase alfa recombinante, associa-se a uma melhoria funcional respiratória mais significativa e sustentada do que a verificada com a administração de soro salino hipertónico que, no entanto, reduz o número de exacerbações e melhora a qualidade de vida^{7,9}.
 - ii. Cinesiterapia respiratória, que inclui técnicas e dispositivos terapêuticos (ver Anexo II – Quadro 7) a utilizar sob supervisão regular por técnicos especializados de acordo com o contexto clínico²⁻⁵.
- H. No tratamento da infeção respiratória há que ter em conta os microrganismos isolados nas secreções brônquicas (ver Anexo II - Quadro 3) reconhecendo-se 4 fases a que correspondem estratégias terapêuticas diferentes (colonização inicial, intermitente e crónica e exacerbação) (ver Anexos – Algoritmo 1 e 2 e Quadro 4);
- I. No tratamento da colonização por *Pseudomonas aeruginosa* considerar as fases já definidas a que correspondem estratégias terapêuticas diferentes (terapêutica de erradicação, terapêutica supressora crónica e terapêutica de exacerbação);
- J. A antibioterapia inalatória está indicada na colonização por *Pseudomonas aeruginosa* quer na fase de erradicação quer como terapêutica supressora na colonização crónica, com o objetivo de se conseguir atingir concentrações mais elevadas nas secreções brônquicas do que as registadas com a administração dos antibióticos por via sistémica, sem efeitos iatrogénicos sistémicos permitindo terapêuticas a longo prazo que procuram erradicar ou manter baixa a carga bacteriana colonizante das vias aéreas e evitar a deterioração funcional respiratória⁴⁵. Devem ser utilizados fármacos com formulações previstas para administração por esta via e sistemas de nebulização ou dispositivos simples indicados para esta terapêutica.
- K. Dada a complexidade da utilização dos sistemas de nebulização e a necessidade de adequação das estratégias de cinesiterapia respiratória, é necessário que a equipa de profissionais de saúde que acompanha estes doentes, em colaboração com as empresas prestadoras de cuidados técnicos respiratórios domiciliários, garanta todo o apoio necessário ao cumprimento correto da terapêutica;
- L. Devem ser fornecidas verbalmente e por escrito, através de manuais de utilização, instruções para:
- i. Utilização dos fármacos;
 - ii. Manutenção e desinfeção dos equipamentos;

- iii. Utilização dos sistemas de nebulização e dos dispositivos simples para aerossolterapia (fármacos) e dos dispositivos de pressão positiva expiratória (cinesiterapia respiratória).
- M. A inflamação crónica das vias aéreas está presente em todos os doentes com FQ^{14,75,76}, contribuindo de forma determinante para a deterioração funcional e estrutural do pulmão, particularmente no contexto da colonização crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, pelo que a imunomodulação da resposta inflamatória está indicada nesta fase, tendo sido demonstrado que a administração a longo prazo de azitromicina oral condiciona uma melhoria funcional respiratória por este mecanismo^{42,43}.
- N. A administração de beta-2-agonistas e anticolinérgicos, quando necessária, deve ser feita recorrendo a dispositivos simples de aerossolterapia.
- O. A insuficiência pancreática exócrina (IPE):
- i. Manifesta-se quando a capacidade funcional do Pâncreas é inferior a 10-15% do seu potencial;
 - ii. Está presente em cerca de 60% dos recém-nascidos e 85 a 90% dos doentes com idade > 10 anos;
 - iii. A terapêutica de substituição com enzimas pancreáticos está indicada nestes casos com o objetivo de reduzir a má-absorção intestinal e melhorar o estado nutricional dos doentes o qual é um fator com grande impacto na preservação do estado funcional respiratório;
 - iv. A eficácia do tratamento enzimático pode controlar-se pela avaliação do estado nutricional, pelo controlo dos sintomas digestivos, pela alteração do padrão fecal, e objetivamente pela determinação do coeficiente de absorção da gordura fecal;
 - v. A dieta hipercalórica e hiperlipídica está indicada e deve ser rigorosamente monitorizada por dietista desde que se assegure a terapêutica de substituição enzimática e a suplementação com vitaminas lipossolúveis e deve ser mantida mesmo nos casos de diabetes.
- P. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) no contexto da FQ:
- i. É muito frequente;
 - ii. É provocada por aumento da pressão intra-abdominal decorrente da hiperinsuflação pulmonar, atraso do esvaziamento gástrico, utilização de fármacos e posturas adotadas durante a fisioterapia;
 - iii. Está associada a redução da função pulmonar e a colonização precoce por *Pseudomonas Aeruginosa* e *S Aureus*⁷⁷, pelo que deve ser ativamente tratada.
- Q. A doença hepática na FQ:
- i. É frequente, tem início na infância, alcança um pico máximo na adolescência, decresce com a idade e raramente se manifesta depois dos 18 anos.
 - ii. Tem como fatores de risco entre outros a IPE, antecedentes de ileus meconial e as mutações graves de classe I-III⁷⁸.
 - iii. Tem como lesão típica a cirrose biliar focal causada por obstrução biliar e uma fibrose periportal progressiva, que conduz a hipertensão portal e hiperesplenismo. Na maioria dos casos as alterações hepáticas são ligeiras com alteração da função hepática proliferação dos canais biliares e colangite^{79, 80}.

- iv. O diagnóstico faz-se pela conjugação de dados clínicos (hepatomegalia e sinais de disfunção hepática), analíticos (alteração da enzimologia hepática) e ecográficos (permite documentar a cirrose, hipertensão portal, alterações das vias biliares, litíase e esteatose)⁷⁹⁻⁸¹.
 - v. Deve ser tratada com ácido ursodesoxicólico oral para prevenir/atrasar a deterioração estrutural e funcional hepática, sendo, em regra, bem tolerado⁵⁵.
- R. A síndrome de obstrução intestinal distal (SOID):
- i. É uma complicação que se produz por impactação de material mucofecal no ileon distal, cego e colon proximal.
 - ii. Tem como fatores de risco: Genótipo grave, IPE, desidratação, má absorção de gorduras não controlada, antecedentes de ileus meconial, diabetes, e antecedentes de SOID.
 - iii. Deve ser abordado de forma conservadora evitando a cirurgia.
- S. O envolvimento ósseo na FQ, tem como fatores de risco: mau estado nutricional, défice de vitamina D e de cálcio, infeção/inflamação pulmonar mantidas, atraso pubertário, corticoterapia sistémica.

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. % de doentes, no ano, com o diagnóstico de FQ que tiveram exacerbações da doença, de entre todos os doentes registados com o diagnóstico de FQ:
 - (i). Numerador: Número de doentes com o diagnóstico de FQ que tiveram exacerbações da doença, no ano, X 100;
 - (ii). Denominador: Número total de doentes registados com o diagnóstico de FQ;
 - ii. % de doentes, no ano, com o diagnóstico de FQ com valor de FEV1 < 40%, de entre todos os doentes registados com o diagnóstico de FQ:
 - (i). Numerador: Número de doentes com o diagnóstico de FQ com resultados de FEV1 < 40%, no ano, X 100;

- (ii). Denominador: Número total de doentes registados com o diagnóstico de FQ;
- iii. % de doentes com FQ e com antibioterapia instituída por colonização por PSAE, no ano, de entre todos os doentes existentes com o diagnóstico de FQ, nesse ano:
 - (i). Numerador: Número de doentes com FQ a quem foi instituída antibioterapia devido a colonização por PSAE, no ano X 100;
 - (ii). Denominador: Número total de doentes existentes com o diagnóstico de FQ, nesse ano.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. Apesar de não dispormos de dados que nos permitam afirmar com alguma segurança a real prevalência da doença em Portugal, estima-se que a incidência de FQ calculada seja de 1/6000 novos casos de recém-nascidos por ano^{82,83};
- B. A doença tende a evoluir de forma lenta mas progressiva e irreversível num processo que pode não ser facilmente identificado pelo doente e seus familiares e, até mesmo, por profissionais de saúde com menos experiência no seguimento destes doentes. Torna-se pois importante que estes doentes sejam seguidos por equipas com experiência nesta área, capazes de valorizar dados longitudinais, decorrentes de um seguimento regular, que permitam detetar alterações subtis conducentes a uma intervenção terapêutica precoce capaz de impedir a progressão da doença;
- C. Nos últimos anos verificou-se, a nível mundial, um significativo aumento da sobrevida média destes doentes resultante da implementação de medidas de diagnóstico precoce, de um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia da doença permitindo o aparecimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas que se têm revelado muito eficazes e da criação de Centros de Referência integrando equipas multidisciplinares com sustentada experiência nesta área;
- D. Nos países desenvolvidos a sobrevida média destes doentes é de 37 anos⁸⁴, prevendo-se que as crianças nascidas a partir de 2000 tenham uma esperança de vida superior a 50 anos. Em Portugal não há dados nacionais, no entanto, de acordo com o calculado para uma população de doentes em seguimento numa consulta especializada, a sobrevida média atual é de 30,7 anos⁸⁵.
- E. Para se atingir este objetivo é necessário uma intervenção programática em que o diagnóstico precoce e o seguimento regular destes doentes em Centros de Referência parecem ser os mais importantes fatores responsáveis, não só, pela melhoria da qualidade de vida e da sobrevida destes doentes, mas também pela redução dos custos sociais e económicos diretos e indiretos a ela associados, tornando mais eficaz a distribuição de recursos;
- F. Os Centros de Referência permitem também centralizar os meios capazes de permitir projetos de investigação que venham a ser suporte de estratégias de seguimento destes doentes assentes numa evidência científica mais robusta;
- G. De notar que, neste contexto, a baixa prevalência da doença, agravada pelo facto de ser subdiagnosticada, a grande heterogeneidade de expressão clínica que a caracteriza e o facto de, na FQ, ser relativamente recente a estratégia de colaboração entre diversos centros em projetos de investigação conjuntos, limita a possibilidade de as estratégias de abordagem terapêutica assentarem em níveis de evidência muito altos, procurando-se, pois, assentar as decisões na melhor evidência disponível tendo em conta estas limitações.

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Celeste Barreto e Pilar Azevedo (coordenação científica), Elisabete Melo Gomes (coordenação executiva), Adelina Amorim, Fernanda Gamboa, Herculano Rocha e Maria Luísa Pereira.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
CF	<i>Cystic Fibrosis</i> ; Fibrose Quística
DEXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> ; absorsiometria radiológica de dupla energia
DRFQ	Diabetes relacionada com a fibrose quística
DRGE	Doença do Refluxo Gastro Esofágico
e.v.	Endovenosa
FQ	Fibrose Quística
HbA1c	Hemoglobina A1c ou hemoglobina glicada
IPE	Insuficiência Pancreática Exócrina
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
PEG	Polietilenoglicol
PEG	<i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy</i>
PEP	<i>Positive Expiratory Pressure</i>
PSAE	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SOID	Síndrome de Obstrução Intestinal Distal
TAC	Tomografia Axial Computorizada

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malfroot A. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005;4:77-87.
2. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Resp Care* 2009; 54 (4): 522-37.
3. Main E, Prasad A, van der Schans CP. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art.No.:CD002011. doi:10.1002/14651858.CD002011.pub2. Updated Issue 2, 2009.
4. Elkins M, Jones A, van der Schans CP. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.:CD003147. doi:10.1002/14651858.CD003147.pub3. Updated Issue 1, 2009.
5. Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art.No.:CD006842. doi:10.1002/14651858.CD006842.pub2. Updated Issue 1, 2011.
6. Flume PA et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines-Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-969.
7. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.:CD001127. doi:10.1002/14651858.CD001127.pub2.
8. Konstan MW et al. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: Potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2012;11:78-83.
9. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art.No.:CD001506. doi:10.1002/14651858.CD001506.pub3.
10. Spencer H et al. Newer therapies for cystic fibrosis. *Current Paediatrics* 2003;13:259-263.
11. UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group - Antibiotic treatment for Cystic Fibrosis-3rd Edition 2009, <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Antibiotic.treatment.for.Cystic.Fibrosis.pdf>.
12. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis, Royal Brompton Hospital (2011).
13. Doring G et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461-479.
14. Doring G, Hoiby N for the Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in Cystic Fibrosis. A European Consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67-91.
15. Smyth A et al. Exacerbations in Cystic Fibrosis: 3-Management. *Thorax* 2008;63:180-4.
16. VanDevanter DR et al. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res* 2010;11:137.
17. Ballmann M, Smyth A, Geller DE. Therapeutic approaches to chronic cystic fibrosis respiratory infection with available emerging aerosolized antibiotics. *Respiratory Medicine* 2011;105(suppl 2):S2-S8.
18. Cantón R et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:690-703.
19. Langton H et al. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art.No.:CD004197. doi:10.1002/14651858.CD004197.pub3. Updated Issue 11, 2010.
20. Littlewood KJ et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* (2012), doi:10.1016/j.jcf.2012.03.010.
21. Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art.No.:CD005405. doi:10.1002/14651858.CD005405.pub2. Updated Issue 11, 2010.

22. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art.No.: CD001021. doi:10.1002/14651858.CD001021.pub2.
23. Ryan G, Mulhophadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art.No.: CD001021. doi:10.1002/14651858.CD001021. Updated Issue 1, 2009.
24. Schelstraete P. *et al.* Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.008>.
25. Sordé R *et al.* Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infection and Drug Resistance* 2011;4:31-41.
26. Ratjen F *et al.* ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with Cystic Fibrosis: The ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-91
27. Treggiari MM *et al.* Comparative efficacy of randomized regimens for treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:847-56
28. Taceti G *et al.* Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005;26:1-4
29. Baumann U *et al.* Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003;2:84-90
30. Hes R *et al.* Economic evaluation of tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2:120-8.
31. LeLorier J *et al.* Savings in direct medical costs from the use of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2000;22:140-51.
32. Schechter MS. Benchmarking to improve the quality of cystic fibrosis care. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:596-601, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328358d533>.
33. Tullis E *et al.* Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in cystic fibrosis patients with chronic *Burkholderia* species infection: final results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros* 2012;11(S1):S11.
34. Amin R, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art.No.: CD009249. doi:10.1002/14651858.CD009249.pub2.
35. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD002204.
36. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, *et al.* Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis – state of art. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (Suppl.3): S225-64.
37. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 2010 Jan; 137 (1): 171-176.
38. de Vrankrijker AM, vander Ent CK, van Berkhout FT, Willems RJ, Bonten MJ, Wolfs TFW. *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(9):1381-6.
39. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. *Aspergillus* Bronchitis in Cystic Fibrosis. *Chest* 2006 Jul; 130 (1): 222-226.
40. Farroux B *et al.* Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:354-8.
41. Griffith DE *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
42. Wolter J *et al.* Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-216.
43. Saiman L *et al.* Azithromycin in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA* 2003;290:1749-1756.
44. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic fibrosis adult care. *Chest* 2004; 125:1S39S.
45. Heijerman H *et al.* Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009;8:295-315.
46. Balfour-Lunn I, Walters S, Dezateux C, Philips G, Khan M *et al.* Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1356.
47. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-51).

48. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art.No.:CD003884. doi:10.1002/14651858.CD003884.pub3. Updated Issue 3, 2011.
49. Norma da Direção-Geral da Saúde nº 018/2011, de 28/9/2011 - Cuidados Respiratórios Domiciliários: Prescrição de Oxigenoterapia.
50. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art.No.:CD002769. DOI:10.1012/14651858.CD002769.pub3. Updated Issue 7, 2012.
51. Flight WG *et al.* Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis—Experience over two decades. *J Cyst Fibros* 2012;11:187-192.
52. Moran *et al.* Clinical care guidelines for cystic fibrosis related diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(12):2697-2708.
53. Nathana B. Recent trends in Cystic Fibrosis-related Diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17:335–41.
54. O’Riordan SM *et al.* Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10:43–50.
55. Siano M, De Gregorio F, Boggia B, *et al.* Ursodeoxycolic acid treatment in patients with CF at risk of liver disease. *Dig Liver Dis.* 2009 [doi.10.1016/j.djd.2009.07.022].
56. Bond GJ, Molmenti JD, FINDER JD, *et al.* Liver transplantation in cystic fibrosis. *Transplantation* 1999; 67: S182.
57. Bond GJ, Mazariegos GV, Fung JJ, *et al.* Is there an ideal time for liver transplantation in cystic fibrosis? *Hepatology* 2000; 32: 1319.
58. Genyk YS, Quiros A, Jabbour N, *et al.* Liver transplantation in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulmon Med* 2001; 7: 441-447.
59. Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV, *et al.* Liver transplantation in children with cystic fibrosis: A long term longitudinal review of a single centers experience. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1152-1156.
60. Jonas MM. The role of liver transplantation in cystic fibrosis re-examined. *Liver Transplantation* 2005; 11: 1463-1465.
61. Lamireau T, Martin S, Lallier M, *et al.* Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *Canadian J Gastroenterol* 2006;20: 475-478.
62. Melzi ML, Kelly DA, Colombo C, *et al.* EGSLTCF; European Liver Transplant Association (ELTA); European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int* 2006; 19: 726-731.
63. Mendizabal M *et al.* Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl.* 2011 Mar;17(3):243-50. doi: 10.1002/lt.22240.
64. Dominique Debray. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* Volume 10 Suppl 2 (2011) S29–S36.
65. Aris RM. *et al.* Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *The Journal of clin endoc & metab* 2005;90(3):1888–1896.
66. Sermet-Gaudelus I. *et al.* European cystic fibrosis bone mineralization guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;10(suppl 2):S16–S23.
67. Bradley JM, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art.No.:CD002768. doi:10.1002/14651858.CD002768.pub2. Updated Issue 7, 2012.
68. Govan JRW *et al.* The microbiology and therapy of cystic fibrosis lung infections. *Rev Med Microbiol* 1990;1:19-28).
69. Kosorok MR *et al.* Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:277-87.
70. Regelman WE *et al.* Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:914-21.
71. Fuchs HJ *et al.* Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
72. Fredriksen B *et al.* Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006;95:1070-4.
73. Robinson M. *et al.* Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:900-3.
74. Elkins MR. *et al.* A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.

75. Konstan *e tal*. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:448-54.
76. Doring G *et al*. Immunology of cystic fibrosis *in: Cystic Fibrosis*, Hodson ME *et al* editors. London: Arnold Hammer; 2007. p.69-80.
77. Hubert PJ *et al*. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome and constipation. *J Pediatr* 2009;155:629-33.
78. Colombo C. Liver disease in CF. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:529-536.
79. Sokol R, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in CF. *JPGN*. 1999; 28: 1S-13S.
80. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, *et al*. Retrospective review of CF presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999; 81:125-128.
81. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with CF. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 272-278.
82. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the Art. *Journal of Cystic Fibrosis* Volume 10 Suppl 2 (2011) S7-S15.
83. Farrell P. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union *Journal of Cystic Fibrosis* 7 (2008) 450-453.
84. Hodson ME *e tal*, editors. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2007. Part 2.
85. Marta Pinto, Luísa Pereira, Teresa Rodrigues, Celeste Barreto. Cystic Fibrosis Survival: The facts we can't control. *J Cyst Fibros* 2011;10(1):S1-110.

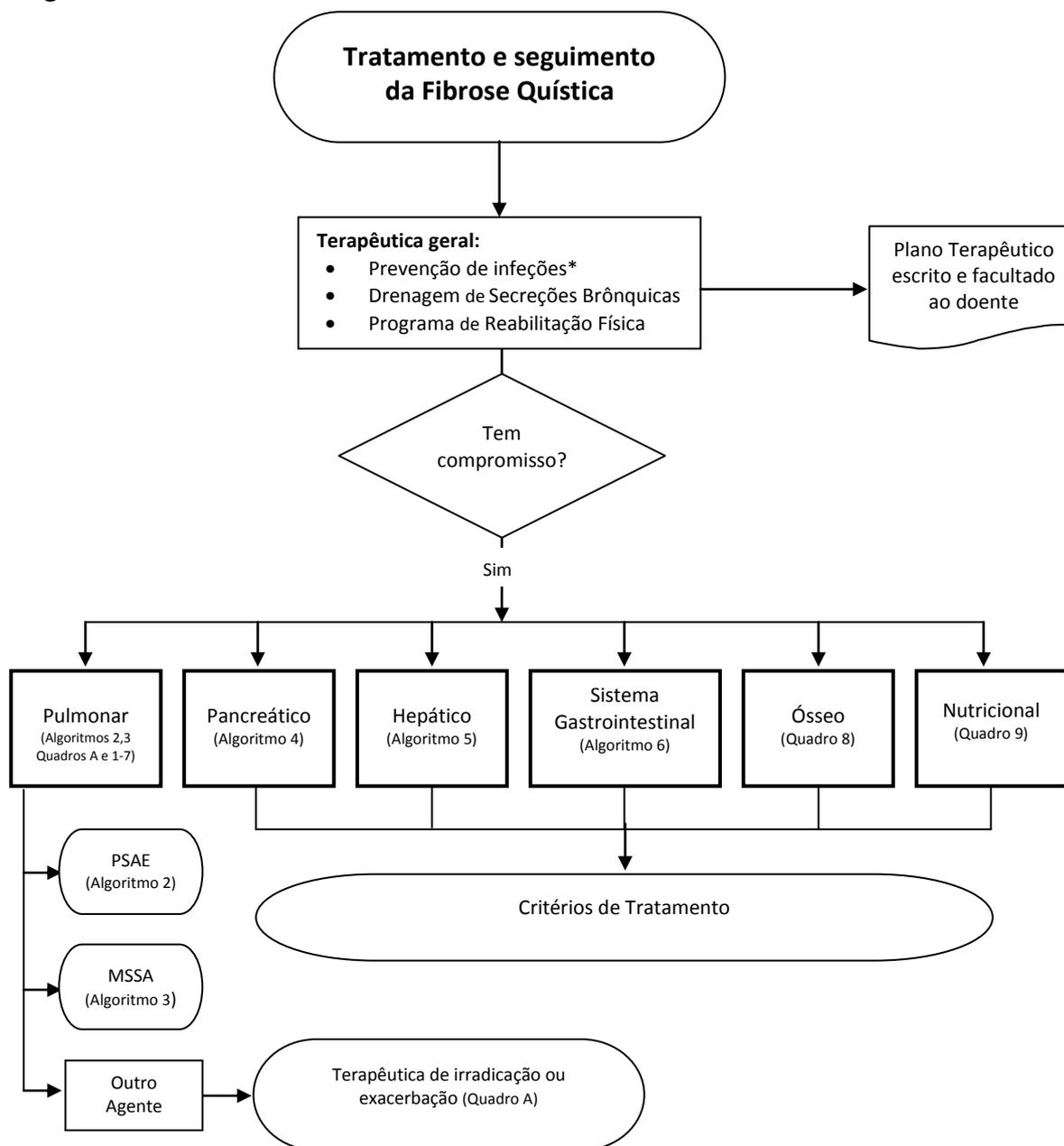


Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmos clínicos/árvores de decisão:

Algoritmo 1



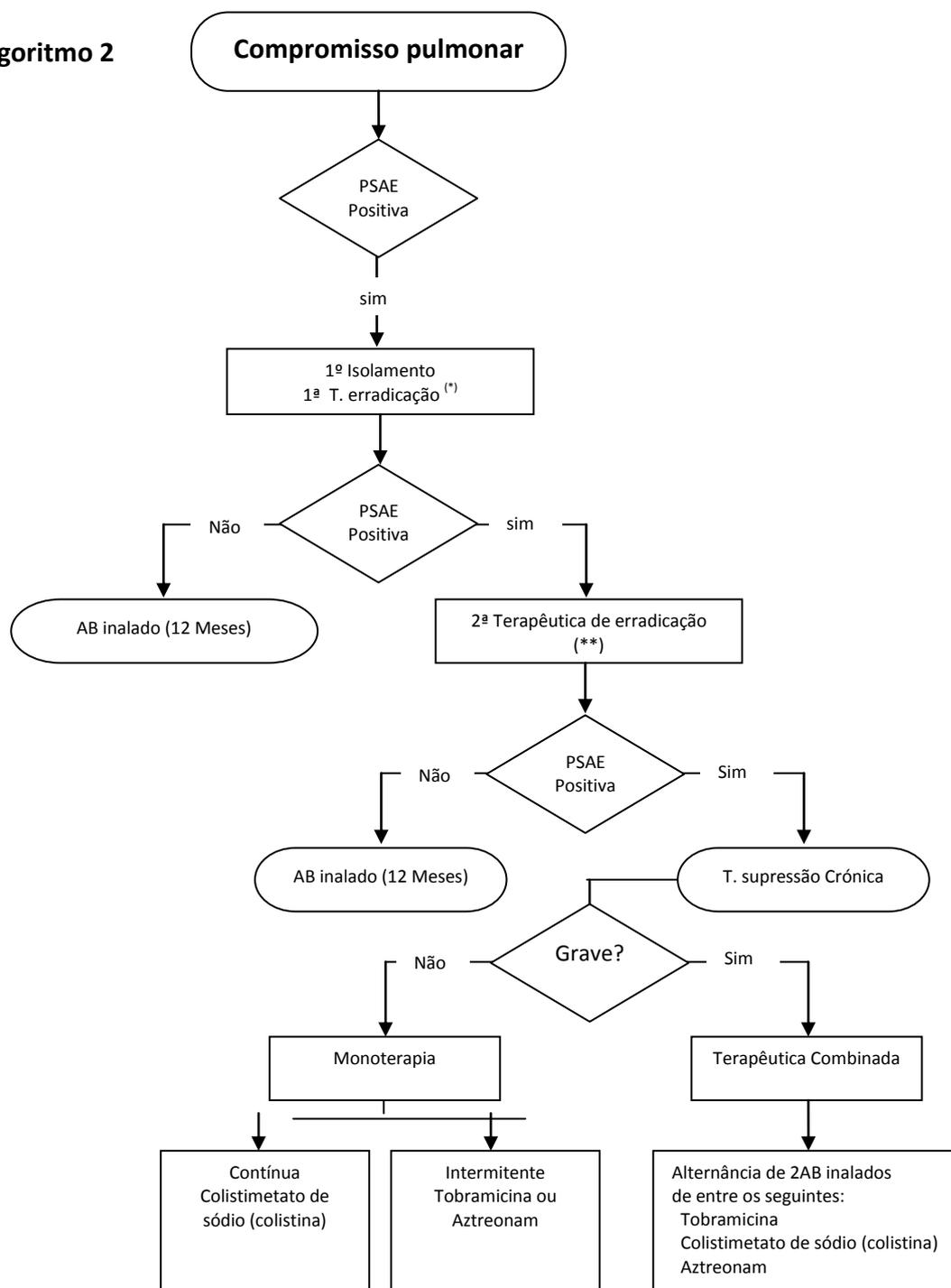
*Programa de vacinação e profilaxia do MSSA quando <3 anos de idade.

Quadro A – Terapêutica¹ de erradicação ou de exacerbações

Agente infeccioso	Terapêutica
<i>Hemophilus influenzae</i>	Amoxicilina + ácido clavulânico oral ou e.v.
MRSA	Rifampicina+ ác. fusídico (via oral, 3 semanas) ou linezolid (via oral, 2-4 semanas) Vancomicina e.v. ou teicoplanina e.v. ou linezolid oral ou e.v.
Outros agentes bacterianos	Antibióticos segundo TSA
<i>Aspergillus fumigatus</i> com critérios de ABPA	Corticoterapia e anti-fúngico (em casos graves)
Micobactérias atípicas	Antibióticos segundo TSA (12-18 meses após negatificação)

¹Nota: no mínimo duas semanas

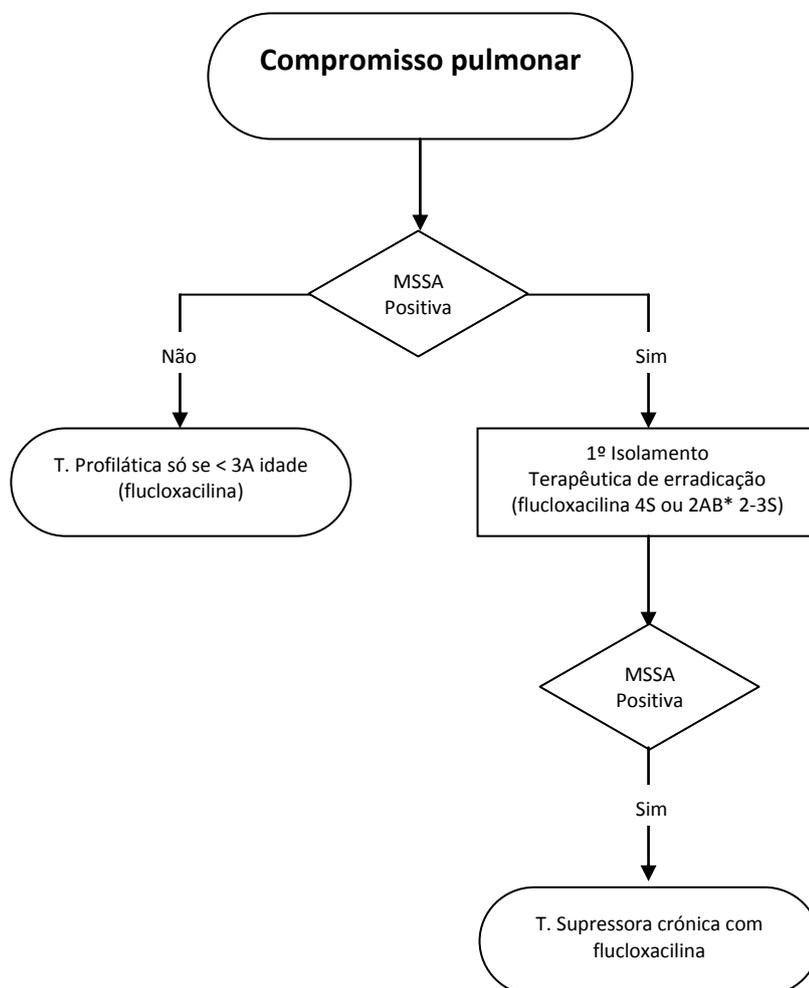
Algoritmo 2



(*) Proposta de 1ª terapêutica de erradicação	
AB sistémico oral	→ Ciprofloxacina 3 semanas
+ AB inalado	→ 1 Mês
+ T. Imunomoduladora	→ Azitromicina

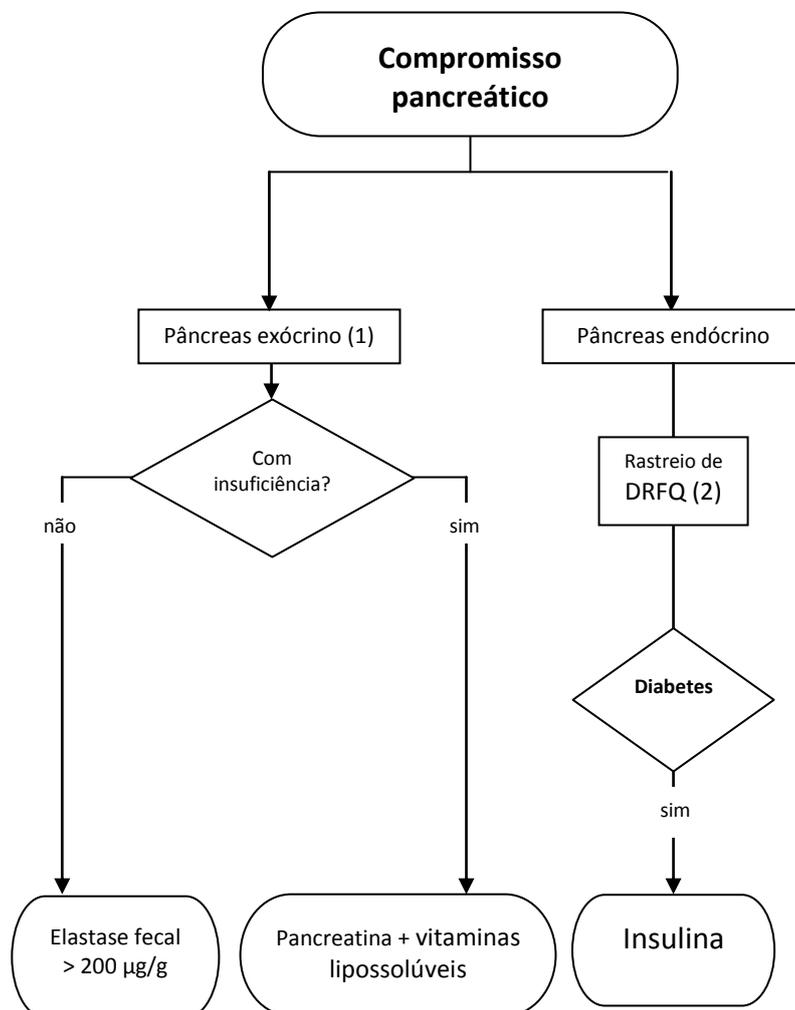
(**) Proposta de 2ª terapêutica de erradicação Otimizar terapêutica geral	
AB sistémicos EV	→ 2 semanas
(β -lactâmico anti-PSAE + Aminoglicosido)	
Seguido de:	
AB sistémico oral	→ Ciprofloxacina 3 semanas
+ AB Inalado	→ 1 Mês

Algoritmo 3



* flucloxacilina + macrólido ou rifampicina ou ác. Fusídico
NOTA: MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à metilina
AB: Antibióticos; S: Semanas; T: Terapêutica

Algoritmo 4



(1) - Protocolo de avaliação do compromisso do pâncreas exócrino na FQ

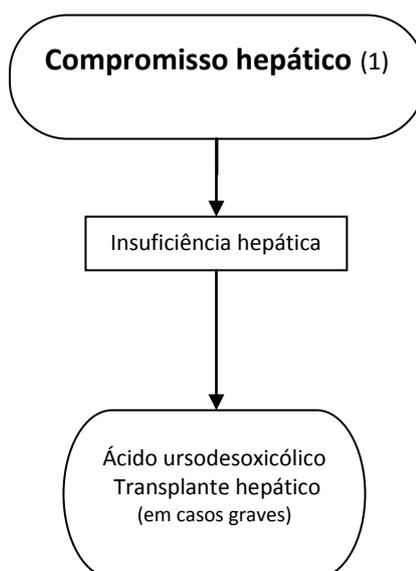
Doseamento da elastase fecal (no diagnóstico e rotina anual):

Normal	> 200 µg/g fezes
Insuficiência pancreática moderada	100- 200 µg/g fezes
Insuficiência pancreática grave	<100 µg/g fezes

(2) - Indicações para rastreio da DRFQ

- Rotina anual a partir dos 10 anos (ISPAD, ADA, CF Foundation).
- Deterioração clínica ou quadro clínico sugestivo de diabetes.
- Antes de iniciar corticoterapia sistémica (principalmente se altas doses), alimentação entérica noturna ou antes de cirurgia major.
- Episódios de hipoglicémia documentados ou sintomas sugestivos.
- Gravidez, presente ou planeada.

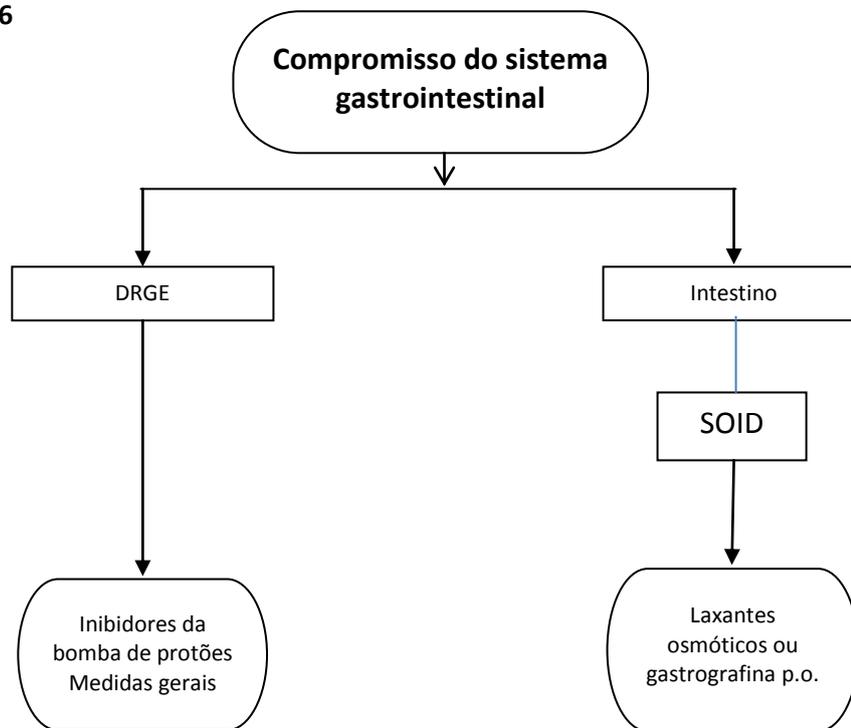
Algoritmo 5



(1) - Protocolo de avaliação do compromisso hepático na FQ

- Avaliação clínica (hepatomegalia e sinais de disfunção hepática) em todas as consultas;
- Avaliação analítica (alteração da enzimologia hepática) (rotina anual);
- Avaliação ecográfica (rotina anual),

Algoritmo 6



Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

Quadro 1 - Protocolo de avaliação do compromisso pulmonar na Fibrose Quística

- Avaliação clínica – 2/2 meses, ou, no máximo, 3/3 meses, com avaliação ponderal e oximetria de pulso.
- Exames bacteriológicos da expetoração com TSA - 2 / 2 meses, ou, no máximo, 3/3 meses e em cada exacerbação (realizados em laboratório com capacidade para reportar fenótipos mucóides de *Pseudomonas aeruginosa* e com capacidade para isolar bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* e classificá-las quanto ao genótipo).
- Exames micológicos e bacteriológicos da expetoração – 6/6 meses.
- Espirometria a partir dos 6 anos (de acordo com a colaboração da criança) – 2/2 meses, ou, no máximo, 3/3 meses e em cada exacerbação.
- Pletismografia com gasometria arterial anual e gasometria arterial nas exacerbações moderadas/ Graves.
- Prova da marcha dos 6' anual.
- Exame radiológico do tórax (PA e perfil) anual e em cada exacerbação.
- Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax – 2/2 anos nos adultos (>18 anos), 3/3 anos nas crianças >6 anos em casos selecionados com fenótipos mais graves.
- Tomografia computadorizada dos seios perinasais com a mesma periodicidade da tomografia computadorizada do tórax.
- Análises laboratoriais com doseamento de IgE total, de IgE específica para *Aspergillus fumigatus* e de Precipitinas para *A. Fumigatus*, *A. Flavus*, *A. Niger* e *Candida albicans*.

Quadro 2 - Exacerbação pulmonar (Definição do EuroCareCF Working Group)

Presença de, pelo menos, 2 dos seguintes critérios:

- . Aumento da tosse;
- . Aumento do volume e purulência da expectoração;
- . Aumento da dispneia;
- . Astenia, cansaço ou letargia;
- . Anorexia emagrecimento;
- . Alterações no exame radiológico do tórax *de novo*;
- . Diminuição do FEV1 igual ou superior a 10% do valor basal.

Quadro 3 - Microrganismos mais frequentemente isolados na expetoração de doentes com FQ

Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus metilina-sensível
Staphylococcus aureus metilina-resistente (MRSA)
Pseudomonas aeruginosa
Burkholderia cepacia
Stenotrophomonas maltophilia
Achromobacter xylooxidans
Fungos incluindo *Aspergillus spp*
Micobactérias atípicas.

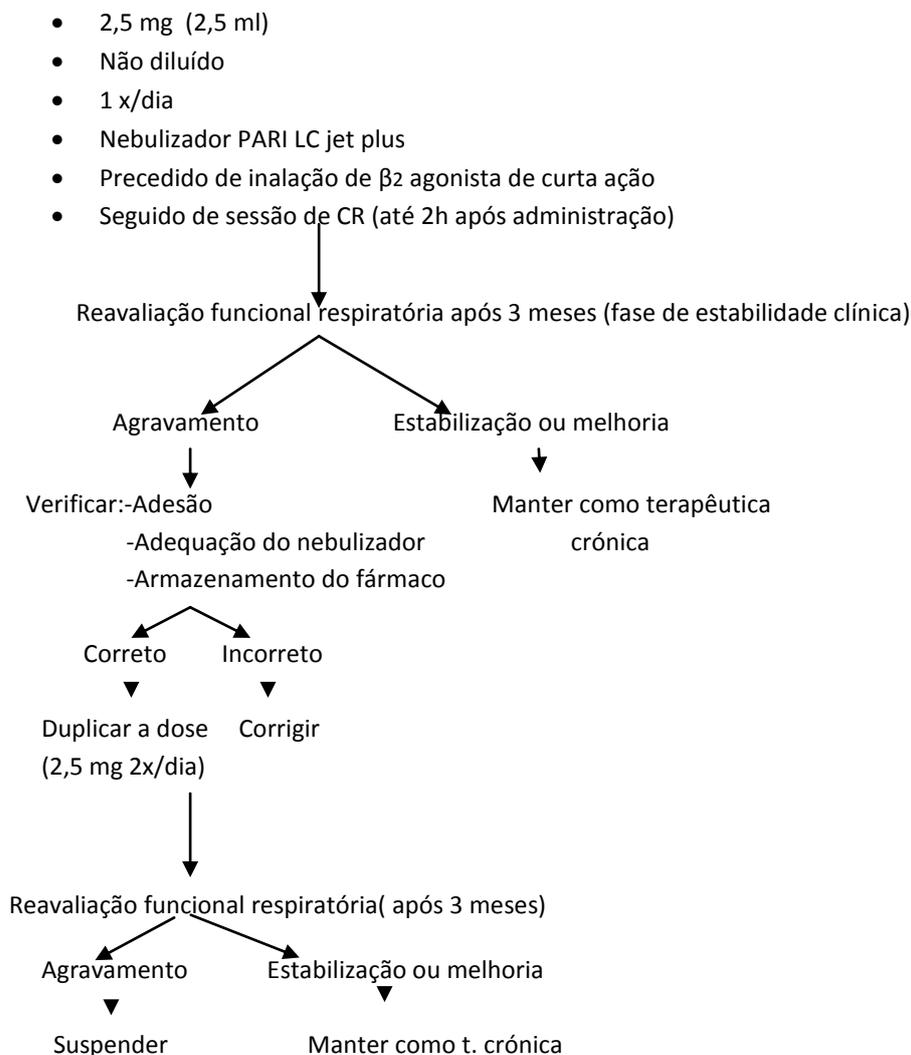
Quadro 4 – Padrões de colonização das vias aéreas na FQ (Definição do EuroCareCF Working Group)

- Colonização inicial - Primeiro isolamento do agente.
- Colonização crónica – Quando num período de 12 meses em que se colhem, pelo menos, 6 amostras de expetoração (ou 8 amostras de aspirado nasofaríngeo) com um intervalo de, no mínimo, 1 mês 50% ou mais são positivas para o mesmo agente.
- Colonização intermitente - Quando num período de 12 meses em que se colhem, pelo menos, 6 amostras de expetoração (ou 8 amostras de aspirado nasofaríngeo) com um intervalo de, no mínimo, 1 mês < 50% são positivas para o mesmo agente e os níveis séricos de anticorpos anti*Pseudomonas* avaliados nos 3 meses precedentes são inferiores aos estabelecidos para a definição de colonização crónica.
- Exacerbação (definição assenta em critérios clínicos e pode surgir num contexto de colonização inicial, intermitente ou crónica).

Quadro 5 - Fármacos recomendados para antibioterapia supressora crónica por via inalatória

- Tobramicina suspensão (TIS) → PARI LC PLUS™ (≈ 15') (2 x/dia)
→ e-flow® (≈ 5') (2 x/dia)
- Tobramicina pó seco (TIP) → TOBI® Podhaler® (≈ 5') (2 x/dia)
- Colistimetato de sódio (colistina) → I-neb™ (≈ 5') (2 x/dia)
- Aztreonam → e-flow® (≈ 5') (3 x/dia)

Quadro 6 - Terapêutica crónica com dornase alfa recombinante (doentes em fase de estabilidade clínica com idade ≥ 6 anos)



NOTA: Esta terapêutica deverá ser reavaliada ao fim de 3 meses em situação de estabilidade clínica e mantida se estabilização ou melhoria funcional e/ou sintomática e/ou diminuição do número de exacerbações. Na ausência de resposta à terapêutica verificar adesão ao tratamento, adequação do nebulizador e armazenamento do medicamento e ponderar duplicar a dose. Suspender terapêutica se deterioração funcional após estas medidas na ausência de evidência de exacerbação.

Quadro 7 - Técnicas e dispositivos terapêuticos utilizados em cinesiterapia respiratória

.Técnicas passivas

- Drenagem postural
- Percussão e vibração

.Técnicas ativas

a) Sem dispositivos terapêuticos mecânicos

- Ciclo ativo
- Drenagem autógena

b) Com dispositivos terapêuticos mecânicos

-Pressão positiva expiratória

- PEP mask®
- Sistema PEP Pari®
- Baby PEP
- Bubble PEP
(ou similares)

-Pressão positiva oscilatória

- Flutter®
- Acapella®
- RC Cornet®
(ou similares)

c) Compressão torácica de alta frequência

NOTA – PEP: *Positive Expiratory Pressure*

Quadro 8 - Protocolo de avaliação do compromisso ósseo na FQ*

- Osteodensitometria por DEXA (absorciometria radiológica de dupla energia) realizado em centros com experiência na sua interpretação neste grupo de doentes, com medição da densidade mineral óssea na coluna lombar (<20 anos) e na coluna lombar e fémur proximal (>20 anos). Consideram-se valores significativamente alterados os Z-scores inferiores a -2. A primeira avaliação deve ser realizada aos 10 anos de idade e repetida aos 20 anos se Z-score > -1, ou antes se houver história de fratura sem trauma significativo, ou corticoterapia sistémica.
- Procurar eventuais fraturas vertebrais sempre que se observam radiografias de tórax destes doentes.
- Avaliação nutricional completa incluindo medidas antropométricas e avaliação da ingestão calórica, de proteínas e cálcio.
- Doseamento eventual de níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, cálcio, fósforo, hormona paratiroideia.
- Avaliação do estadio pubertário em função da idade.

* NOTA: A todos os doentes é prescrito um suplemento de vitamina D.

Os casos de osteoporose fazem terapêutica com cálcio + vitamina D + bifosfonatos.

Quadro 9 – Prevenção e intervenção terapêutica nutricional

1º Apoio nutricional oral:

- Dieta livre
- Manipulações dietéticas
- Prescrição de suplementos dietéticos orais

2º Intervenção nutricional em fases:

	< 3 A	3 – 15 A	> 15 A
Estado nutricional normal: PREVENÇÃO	IN (%) 90 - 110	IN (%) 90 - 110	IMC 18,5 – 24,9 kg/m ² sem perda de peso
Acompanhamento sistemático SUPLEMENTOS	Perda de peso Pausa crescimento	IN (%) 85 – 89 Perda de peso 4-6m /pausa 6 m	IMC < 18,5 kg/m ² 5% peso perdido 2 m
Suporte nutricional INVASIVO	Perda de peso Pausa crescimento Falha com suplementos	IN (%) < 85 Z- score ↓ 2 Falha com suplementos	IMC < 18,5 kg/m ² > 5% peso perdido 2 m

3º Apoio nutricional entérico:

- Suplementar com técnicas invasivas

- Sonda nasogástrica
- Gastrostomia / PEG

1º Reforço alimentar oral

2º Reforço noturno contínuo

3º Exclusivo bólus ou contínuo

NOTA - IMC: Índice de Massa Corporal; IN: Índice Nutricional (peso atual/peso ideal para a altura X100); m: meses; PEG: *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*.