



Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Rodrigo Abensur Athanzio¹, Suzana Erico Tanni⁸, Juliana Ferreira¹, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{3,4}, Marcelo B de Fuccio⁵, Concetta Esposito⁶, Mariane Gonçalves Martynychen Canan⁷, Liana Sousa Coelho⁸, Mônica de Cássia Firmida⁹, Marina Buarque de Almeida², Paulo José Cauduro Marostica¹⁰, Luciana de Freitas Velloso Monte^{11,12}, Edna Lúcia Souza¹³, Leonardo Araujo Pinto¹⁴, Samia Zahi Rached¹, Verônica Stasiak Bednarczuk de Oliveira^{7,15}, Carlos Antonio Riedi⁷, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho²

As referências citadas neste material suplementar seguem a numeração da lista de referências citadas no artigo principal. Referências somente citadas neste material suplementar são citadas aqui com numeração subsequente à da lista de referências no texto principal.

Pergunta S1. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF₁), variação do IMC e exacerbações também foram avaliadas e consideradas como importantes.

Em relação à mortalidade, o efeito do tratamento não pôde ser estimado devido à ausência de eventos de óbito nos ensaios clínicos randomizados (ECR)^(12,32,35-37,39,47,48) e de mortalidade no grupo placebo nos estudos observacionais.^(28-31,34,38,40-46,49-54)

Todos os estudos utilizaram o *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) no domínio respiratório⁽¹⁶⁷⁾ para avaliar qualidade de vida. As medidas de efeitos agrupadas apresentaram melhor qualidade para os pacientes que estavam em tratamento com ivacaftor tanto nos ECR (risco relativo [RR] = 6,46; IC95%: 2,29-10,64) quanto nos observacionais (RR = 10,23; IC95%: 5,08-15,38).

Houve uma ocorrência maior de eventos adversos com o uso do ivacaftor, com um RR nos ECR de 1,46 (IC95%: 1,21-1,77). Entretanto, a ocorrência de eventos adversos sérios e que levaram a descontinuação do tratamento

foi rara, não comprometendo o perfil de segurança do medicamento.

Quanto aos desfechos importantes, a análise dos estudos permitiu inferir uma melhora da função pulmonar (VEF₁) com uso de ivacaftor na ordem de 8,52% (IC95%: 4,05-13,00) nos ECR e de 6,71% (IC95%: 5,49-7,93) nos estudos observacionais. O tratamento esteve associado a uma redução na taxa de exacerbações, com RR de 0,66 (IC95%: 0,48-0,91) nos ECR e de 0,67 (IC 95%: 0,63-0,70) nos estudos observacionais.

Em 2020, Volkova et al.⁽⁵⁵⁾ avaliaram a progressão da doença (estudo de vida real) em pacientes tratados com ivacaftor por 5 anos. Foram avaliados pacientes incluídos em registros de fibrose cística (FC) nos EUA e no Reino Unido, os quais mantêm alto grau de integridade de dados. Foram analisados 635 casos vs. 1.875 controles no registro americano e 247 casos vs. 1.230 controles no registro britânico. Os autores observaram que o grupo ivacaftor apresentou melhor função pulmonar, melhor estado nutricional e menor frequência de exacerbações e de hospitalizações ao final de 5 anos de seguimento quando comparados a seus valores basais ou ao grupo controle (terapia padrão sem ivacaftor). Embora o registro britânico tenha incluído menor número de pacientes, os resultados tiveram desfechos semelhantes. Além disso, houve tendências de melhora em outros desfechos relevantes, como menor frequência de diabetes relacionado à FC e menor prevalência de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. Esses achados em estudo de vida real⁽⁵⁵⁾ indicam que o modulador ivacaftor está indicado para

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Hospital Nereu Ramos, Florianópolis (SC) Brasil.
7. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
8. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
9. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Unidade de Pneumologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
11. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília (DF) Brasil.
12. Universidade Católica de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
13. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
14. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
15. Unidos Pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística, Curitiba (PR) Brasil.

o tratamento de pacientes com FC que apresentem as variantes genéticas elegíveis para sua indicação.

Pergunta S2. Descrição detalhada dos achados

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF_1), variação do IMC e exacerbações também foram avaliados e considerados como importantes.

Quanto à mortalidade, não foi possível estimar o efeito do tratamento. Nos 2 ECR^(12,57) não ocorreram óbitos nos grupos que sofreram intervenção (total de 840 pacientes). Na avaliação dos estudos observacionais, incluindo 1.407 indivíduos, ocorreram apenas 6 óbitos.

Todos os estudos utilizaram o CFQ-R no domínio respiratório para avaliar qualidade de vida.^(12,56-69) Através dos dados provenientes dos estudos, foi possível realizar uma meta-análise. As medidas de efeitos agrupadas para os ECR (RR = 2,5; IC95%: 0,1-5,1) e para os estudos observacionais (RR = 3,82; IC95%: 2,28-5,36) foram semelhantes, apresentando escore maior no domínio respiratório do CFQ-R para os pacientes que estavam em tratamento com lumacaftor + ivacaftor. Apesar da melhora numérica observada na qualidade de vida, o resultado não atingiu a significância clínica necessária de 4 pontos estabelecida no escore.

Em todos os estudos incluídos, a proporção de pacientes que relataram eventos adversos foi descrita. A frequência de eventos adversos variou de 59,4% a 96,5% nos grupos que receberam tratamento. Os eventos mais comumente relatados foram manifestações respiratórias de leve a moderada gravidade, incluindo dispnéia, aperto ou desconforto no peito e broncoespasmo. Destaca-se que não foram apresentadas comparações por meio de testes estatísticos apropriados. Os estudos convergiram para um bom perfil de segurança quanto ao emprego da associação lumacaftor + ivacaftor, mas com qualidade da evidência muito baixa.

Dois ECR^(12,57) avaliaram a taxa anual de exacerbação e apontaram menor taxa no grupo tratamento (RR = 0,65; IC95%: 0,55-0,75), porém a qualidade de evidência foi muito baixa. Não foi possível estimar o efeito na prevenção de exacerbação nos estudos observacionais por falta de grupo controle. Em relação ao IMC, a associação lumacaftor + ivacaftor revelou uma melhora discreta desse índice tanto nos ECR (ganho de 0,26 kg/m²; IC95%: 0,17-0,35) como nos estudos observacionais (ganho de 0,36 kg/m²; IC95%: 0,03-0,69).

A medida de efeito agrupada da função pulmonar mostrou um aumento no VEF_1 de 2,98% (IC95%: 2,31-3,64) nos 2 ECR,^(12,57) e os resultados encontrados foram considerados consistentes. Nos estudos observacionais avaliados, o incremento encontrado foi de 2,17% (IC95%: 0,92-3,41), porém com qualidade de evidência muito baixa.

Pergunta S3. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF_1), variação do IMC e exacerbações também foram avaliados e considerados como importantes.

Foram identificados 4 ECR que descreveram dados sobre mortalidade.^(14,15,74,75) Nenhum desses estudos identificou eventos fatais, envolvendo um total de 452 pacientes no grupo controle e 573 pacientes no grupo tezacaftor + ivacaftor.

Quatro estudos avaliaram qualidade de vida através do CFQ-R.^(13,14,70,72) Um estudo observacional⁽⁷²⁾ mostrou aumento de 3,4 pontos (IC95%: 1,4-5,5). A meta-análise realizada com resultados de 3 outros estudos^(13,14,70t) mostrou aumento de 6,02 pontos (IC95%: 1,40-10,64), porém com muito baixa qualidade de evidência.

Os efeitos adversos foram avaliados e compilados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com tezacaftor + ivacaftor e o grupo controle, com razão de taxas de 1,07 (IC95%: 0,93-1,22).

A função pulmonar foi avaliada através do VEF_1 e a medida de efeito agrupada mostrou aumento de 3,84% (IC95%: 2,23-5,45). Os resultados encontrados foram considerados consistentes.

Dois estudos avaliaram a taxa anual de exacerbação e apontaram menor taxa no grupo intervenção.^(13,14) Contudo, a análise combinada dos dados não mostrou diferença estatisticamente significativa (RR = 0,68; IC95%: 0,47-1,01). Em relação ao IMC, são poucas as evidências sobre o efeito do tezacaftor + ivacaftor, e não se identificaram diferenças em relação ao grupo controle nos estudos avaliados.^(13,70,72)

Pergunta S4. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos críticos analisados foram mortalidade, eventos adversos e tempo livre de *P. aeruginosa*. Também foram analisados os desfechos erradicação do micro-organismo e função pulmonar, classificados como importantes. Para os desfechos importantes IMC e exacerbações, não foram identificados estudos que permitissem avaliar o efeito do tratamento sobre essas variáveis.

Com relação ao desfecho crítico mortalidade, foi possível selecionar para análise apenas um estudo observacional^(86t) com seguimento de 56 dias, não ocorrendo nenhum óbito tanto no grupo que recebeu tobramicina por 28 dias como naquele que foi tratado por 56 dias. A qualidade de evidência foi considerada muito baixa.

Para o desfecho crítico eventos adversos obteve-se um RR de 1,76 (IC95%: 1,14-2,74) no tratamento de erradicação, comparado ao placebo, em um único ECR analisado,⁽⁸⁹⁾ com qualidade de evidência muito baixa.

Um estudo observacional⁽⁸⁶⁾ foi selecionado para avaliar o desfecho crítico tempo livre de *P. aeruginosa* com o tratamento de erradicação, em seguimento de 6 meses, observando-se um tempo livre do micro-organismo de 23,75 meses (IC95%: 12,50-34,40). Destaca-se que a qualidade de evidência foi muito baixa.

Com relação ao desfecho importante “erradicação de *P. aeruginosa*”, foi incluído na análise apenas um ECR,⁽⁹¹⁾ que demonstrou um RR de 1,43 (IC95%: 0,88-2,36), favorecendo o tratamento em relação ao grupo placebo na erradicação, com qualidade de evidência muito baixa.

Na avaliação do desfecho importante “função pulmonar”, foram selecionados 10 estudos, dos quais 7 foram observacionais^(76-80,82,87) e 3 ECR.^(81,84,89) Entretanto, devido à heterogeneidade das medidas utilizadas nos trabalhos e a ausência de comparação com grupo placebo nos ECR, apenas 4 estudos observacionais foram submetidos à meta-análise.^(76,79) Obteve-se um aumento médio de 5,81% (variação, 2,02-9,60) do valor predito do VEF₁ no grupo tratado, com qualidade de evidência muito baixa.⁽⁸¹⁻⁸³⁾

Pergunta S5. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF₁), variação do IMC e exacerbações também foram avaliados e considerados como importantes.

Em relação ao desfecho mortalidade, o resultado da análise de 6 ECR demonstrou benefício no grupo do tratamento (0,1%) em comparação ao grupo placebo (1,1%), com efeito protetor (RR = 0,11; IC95%: 0,01-0,85).^(94,96,104,116,112,115)

Quinze estudos incluídos nesta revisão avaliaram o desfecho crítico eventos adversos. Apesar de um número grande de indivíduos estudados, houve heterogeneidade e inconsistência em vários aspectos, o que dificultou a análise. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram tosse, chiado, hemoptise e irritação na garganta. Foram 977/777 eventos (125,7%) no grupo intervenção e 737/575 eventos (128,2%) no grupo placebo, sem diferença estatística na análise (RR = 0,98; IC95%: 0,89-1,09).^(95-97,99,101,102,104-106,111-114,116)

Três estudos verificaram a qualidade de vida dos pacientes, todos classificados como ECR.^(97,106,113) Dois desses estudos^(97,106) avaliaram o domínio respiratório do CFQ-R e apenas 1⁽¹¹³⁾ considerou todo o questionário de qualidade de vida. Todos os estudos demonstraram melhora da qualidade de vida no grupo tratamento (aumento médio de 6,4 pontos; variação, 3,2-9,6) quando comparado ao grupo placebo.

Em relação ao risco de exacerbações, os artigos que avaliaram o tratamento inalatório com antimicrobianos para infecção crônica por *P. aeruginosa* obtiveram resultados conflitantes, não se podendo afirmar com clareza se houve benefício do tratamento na redução

das exacerbações pulmonares. A análise não mostrou diferença estatística significativa.^(100,101,103,110,117)

Para a avaliação da função pulmonar, alguns estudos demonstraram melhora do VEF₁ e da CVF no grupo tratado com tobramicina ou colistimetato inalatórios em comparação aos controles,^(111,112,117). Na presente revisão foi identificado benefício no tratamento, com valores em média de 2,24% (IC95%: 0,17-4,30) mais altos nos ECR^(94-100,104-108,110-116,118) e de 2,25% mais altos (IC95%: 2,89-7,39) nos estudos observacionais.^(101-103,109,117) Cabe salientar, porém, que houve uma grande heterogeneidade e inconsistência de achados entre os estudos.

Apenas 1 estudo,⁽¹¹¹⁾ com delineamento observacional, avaliou o impacto do tratamento da infecção crônica sobre o IMC, não encontrando variações significativas.

Pergunta S6. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, taxa de erradicação, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF₁), variação do IMC e exacerbações também foram avaliados e considerados como importantes.

Todos os estudos avaliaram o sucesso na erradicação de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina.⁽¹²⁰⁻¹²⁷⁾ Nos dois ECR avaliados,^(123,126) com tempo de seguimento de 28 dias e 6 meses, respectivamente, houve sucesso na erradicação de *S. aureus* resistente a metilicina (OR = 3,12; IC95%: 1,7-5,7). Dois outros desfechos críticos não foram estimáveis: mortalidade e eventos adversos. Quanto ao desfecho qualidade de vida, os resultados não foram significativos.

Três estudos avaliaram exacerbações,^(121,123,124) mas não apresentaram resultados consistentes em relação a diferenças com os grupos controle. Apenas 1 estudo não avaliou função pulmonar.⁽¹²¹⁾ Considerando os 2 ECR que avaliaram ganho de VEF₁, observou-se um efeito absoluto de ganho de 5,8% do valor predito (IC95%: 1,02-10,62).^(123,126)

Pergunta S7. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF₁), variação do IMC e exacerbações também foram avaliados e considerados como importantes.

Nos desfechos mortalidade^(17,149) e efeitos adversos^(17,143,146,149) não foram observadas diferenças significativas com o uso da dornase alfa. Quando avaliada a qualidade de vida, um estudo observacional de 152 pacientes relatou um aumento médio de 7,38 (IC95%: 4,24-10,52) pontos no CFQ-R, mas sem um grupo controle (qualidade de evidência muito baixa). Uma diferença significativa na qualidade de vida com uso da dornase alfa não foi demonstrada no único ECR analisado.⁽¹⁵⁵⁾

O tratamento com dornase alfa demonstrou melhora no VEF_1 em % do previsto do em 9 ECR, que analisaram 2.509 pacientes (média de 5%; IC95%: 1,65-8,35)^(17,131-134,141,152-154) e em 12 estudos observacionais,^(136-139,143,146-148,150,156,157,161) com 5.303 pacientes (média de 4,89%; IC95%: 1,42-8,35), porém com qualidade da evidência muito baixa. Foi identificada, também, uma redução significativa das exacerbações (RR = 0,73; IC95%: 0,54-0,91), avaliada em 2 ECR,^(17,152) com qualidade de evidência alta. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao desfecho IMC.

Pergunta S8. Descrição detalhada dos achados.

Os desfechos determinados como críticos pelo comitê para essa questão foram mortalidade, taxa

de erradicação, efeitos adversos e qualidade de vida. Desfechos como função pulmonar (VEF_1), variação do IMC e exacerbações também foram avaliados e considerados como importantes.

Não foi possível estimar o efeito da terapia de erradicação para os desfechos mortalidade e taxa de erradicação.

No ensaio clínico de Tullis et al.⁽¹⁶⁵⁾ houve aumento do número de eventos adversos, sobretudo broncospasmo, no grupo tratado com aztreonam inalatório vs. placebo.

Não foram encontradas diferenças da terapia de erradicação para complexo *Burkholderia cepacia* sobre os desfechos classificados como importantes (exacerbações, IMC, função pulmonar e qualidade de vida).

REFERÊNCIAS

167. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, et al. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-

Revised in a national sample. Qual Life Res. 2012;21(7):1267-1278. doi:10.1007/s11136-011-0036-z

Tabela S1A. Análise GRADE do uso de ivacaftor comparado a placebo para pacientes com fibrose cística portadores de mutações de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4) em relação a mortalidade, qualidade de vida e efeitos adversos.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ivacaftor	Placebo	Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Mortalidade													
7	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c}	grave ^d	nenhum	16/2008 (0,8%)		não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Mortalidade													
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	não grave	grave ^{b,c}	grave ^a	nenhum	0/109 (0,0%)	0/104 (0,0%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida													
7	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^e	não grave	não grave	grave ^{b,c}	grave ^a	nenhum	273	258	-	média 6,46 pontos mais alto (de 2,29 mais alto para 10,64 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida													
6	estudo observacional	grave	não grave	não grave	grave ^{b,c}	grave ^a	nenhum	351	150	-	média 10,23 pontos mais alto (5,08 mais alto para 15,38 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos													
6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^e	não grave	não grave	grave ^b	grave ^a	nenhum	303/236	174/198	RR 1,46 (1,21 para 1,77)	0 mais por evento em paciente(s) por (de 0 mais para 1 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos													
7	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	grave ^a	nenhum	611/357 (171,1%)		não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

RR: razão de risco

Explicações

- a. Tamanho de amostra insuficiente
- b. Diferenças entre tratamentos padrões
- c. Populações diferentes
- d. Intervalo de confiança muito grande
- e. Ausência de descrição de alocação, randomização, não cego, coleta de desfechos

Tabela S1B. Análise GRADE do uso de ivacaftor comparado a placebo para pacientes com fibrose cística portadores de mutações de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4) em relação a VEF₁, exacerbações e IMC.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes Ivacaftor	Nº de pacientes placebo	Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Função pulmonar: VEF ₁ do previsto											
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^e	grave ^f	grave ^d	nenhum	193	188	-	média 8,52% mais alto (4,05 mais alto para 13 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Função pulmonar: VEF ₁											
19	estudo observacional	muito grave ^c	grave ^f	grave ^d	nenhum	1378	3553	-	média 6,71 % do predito mais alto (5,49 mais alto para 7,93 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Exacerbação											
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^e	não grave	grave ^b	nenhum	39/117 (33,3%)	57/113 (50,4%)	RR 0,66 (0,48 para 0,91)	172 menos por 1,000 (de 262 menos para 45 menos)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Exacerbação											
8	estudo observacional	muito grave ^c	não grave	grave ^b	nenhum	556/886 (62,8%)	3808/4040 (94,3%)	RR 0,67 (0,63 para 0,70)	311 menos por 1,000 (de 349 menos para 283 menos)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Variação de IMC											
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^e	não grave	grave ^{b,c}	nenhum	142	143	-	média 0,99 kg/m ² mais alto (de 0,55 mais alto para 1,42 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Variação de IMC											
14	estudo observacional	grave ^{b,c}	grave ^f	não grave	nenhum	1378	3553	-	média 0,81 kg/m ² mais alto (de 0,59 mais alto para 1,03 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Tamanho de amostra insuficiente
- b. Diferenças entre tratamentos padrões
- c. Populações diferentes
- d. Intervalo de confiança muito grande
- e. Ausência de descrição de alocação, randomização, não cego, coleta de desfechos
- f. Heterogeneidade

Tabela S2A. Análise GRADE do uso da associação lumacaftor + ivacaftor comparado a placebo para pacientes com fibrose cística homozigotos para *F508del* em relação a mortalidade, qualidade de vida e efeitos adversos.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza		Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta			Lumacaftor + Ivacaftor	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Mortalidade												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	0/840 (0,0%)	0/472 (0,0%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Mortalidade												
4	estudo observacional	grave ^d	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	6/1407 (0,4%)	0/0	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	805/840	453/472	RR 1,03 (0,90 para 1,16)		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
4	estudo observacional	grave ^d	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	230/969 (23,7%)	0/0	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	817	929	-	média 2,5 mais alto (de 0,1 menor para 5,1 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida												
4	estudo observacional	grave ^d	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	659	0	-	média 3,82 mais alto (de 2,28 mais alto para 5,36 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Tamanho de amostra insuficiente
- b. Diferenças entre tratamentos padrões
- c. Populações diferentes
- d. Intervalo de confiança muito grande
- e. Ausência de descrição de alocação, randomização, não cego, coleta de desfechos
- f. Heterogeneidade

Tabela S2B. Análise GRADE do uso da associação lumacaftor + ivacaftor comparado a placebo para pacientes com fibrose cística homozigotos para F508del/em relação a VEF₁, exacerbações e IMC.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lumacaftor + Ivacaftor	Placebo	Relativo (IC95%)			Absoluto (IC95%)
Exacerbação												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	344/840 (41,0%)	368/472 (78,0%)	RR 0,65 (0,55 para 0,75)	273 menos por 1,000 (de 351 menos para 195 menos)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Exacerbação												
5	estudo observacional	grave ^d	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	91/194 (46,9%)	0/0	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Função pulmonar: VEF ₁												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	817	929	-	média 2,98 mais alto (de 2,31 mais alto para 3,64 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Função pulmonar: VEF ₁												
8	estudo observacional	grave ^d	grave ^a	grave ^b	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito ^e	1790	0	-	média 2,17 mais alto (de 0,92 mais alto para 3,41 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Variação de IMC												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	817	929	-	média 0,26 mais alto (de 0,17 mais alto para 0,35 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Variação de IMC												
5	estudo observacional	grave ^d	grave ^a	grave ^b	grave ^c	nenhum	1724	0	-	média 0,36 mais alto (de 0,03 mais alto para 0,69 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Heterogeneidade
- b. Populações diferentes, tratamentos diferentes
- c. Tamanho de amostra insuficiente
- d. Estudos retrospectivos, sem cálculo de tamanho amostral
- e. *Funnel plot*

Tabela S3. Análise GRADE do uso da associação tezacaftor + ivacaftor comparado a placebo para em pacientes com FC homozigotos para *F508del* ou heterozigotos para *F508del* e com mutações de função residual em relação a mortalidade, eventos adversos, qualidade de vida, VEF₁, exacerbações e IMC.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes Tezacaftor + Ivacaftor	Placebo	Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Mortalidade											
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	0/573 (0,0%)	0/452 (0,0%)	não estimável		⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos											
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	401/452	477/573	RR 1,07 (0,93 para 1,22)		⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^e	466	422	-	média 6,02 pontos mais alto (de 1,4 mais alto para 10,64 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Função pulmonar: VEF ₁											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^e	484	447	-	média 3,84% mais alto (de 2,23 mais alto para 5,45 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Exacerbação											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^f	nenhum	96/518 (18,5%)	147/452 (32,5%)	RR 0,68 (0,47 para 1,01)		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Variação de IMC											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	grave ^f	nenhum	305	266	-	média 0,025 kg/m ² menor (de 0,08 menor para 0,03 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Sem cálculo de tamanho amostral, intenção de tratamento
- b. Tamanho de amostra insuficiente
- c. Heterogeneidade
- d. Intervalo de confiança amplo
- e. *Funnel plot*
- f. Populações diferentes

Tabela S4. Análise GRADE do uso de antimicrobianos comparado a placebo para a erradicação de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística em relação a mortalidade, eventos adversos, tempo livre de infecção, erradicação do micro-organismo, função pulmonar e exacerbações.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vies	Avaliação da certeza			Imprecisão indireta	Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
			Inconsistência	Evidência	Erradicação com antimicrobianos			Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)				
Mortalidade (seguimento: 56 dias)														
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	0/88 (0,0%)	0/0	não estimável	⊕○○○	Muito baixa	CRÍTICO		
Eventos adversos														
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	grave ^a	grave	nenhum	22/26 (84,6%)	12/25 (48,0%)	RR 1,76 (1,14 para 2,74)	⊕○○○	Muito baixa	CRÍTICO		
Tempo livre de infecção por P. aeruginosa (seguimento: 6 meses)														
1	estudo observacional	grave ^b	não grave	grave ^b	grave ^d	nenhum	24	0	-	DM 23,75 pontos percentuais mais alto (de 12,5 mais alto para 34,4 mais alto)	⊕○○○	Muito baixa	CRÍTICO	
Erradicação de P. aeruginosa														
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	grave ^d	nenhum	10/11 (90,9%)	7/11 (63,6%)	RR 1,43 (0,88 para 2,36)	⊕○○○	Muito baixa	CRÍTICO		
Erradicação de P. aeruginosa														
6	estudo observacional	grave ^c	grave ^c	grave ^a	grave ^d	nenhum	400/590 (67,8%)	0/0	não estimável	⊕○○○	Muito baixa	CRÍTICO		
Função pulmonar														
4	estudo observacional	muito grave ^e	grave ^c	grave	grave ^d	nenhum	356	357	-	DM 5,81 % predito mais alto (de 2,02 mais alto para 9,6 mais alto)	⊕○○○	Muito baixa	IMPORTANTE	
Exacerbação														
0	ensaios clínicos randomizados	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	não estimável				IMPORTANTE	

DM: diferença média; RR: Razão de risco

Explicações

- a. Estudo aberto sem placebo controlado
- b. Um estudo apenas
- c. Heterogeneidade
- d. Número insuficiente de pacientes
- e. Estudos retrospectivos

Tabela S5. Análise GRADE do uso de antimicrobianos inalatórios comparado a placebo para pacientes com fibrose cística para supressão de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* em relação a mortalidade, eventos adversos, qualidade de vida exacerbções e VEF₁.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza		Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta			Supressão com antimicrobiano inalatório	Placebo				
Mortalidade												
6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	1/883 (0,1%)	7/648 (1,1%)	RR 0,11 (0,01 para 0,85)	10 menos por 1,000 (de 11 menos para 2 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	grave	não grave	grave ^d	nenhum	977/777 (125,7%)	737/575 (128,2%)	RR 0,98 (0,89 para 1,09)	26 menos por 1,000 (de 141 menos para 115 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	287	261	-	média 6,4 pontos mais alto (de 3,2 mais alto para 9,6 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Exacerbação												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^d	nenhum	111/481 (23,1%)	150/688 (21,8%)	RR 1,05 (0,85 para 1,30)	11 mais por 1,000 (de 33 menos para 65 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Variação de função pulmonar: VEF ₁												
20	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{a,f}	grave ^b	grave ^c	grave ^d	viés de publicação altamente suspeito ^g	1258	983	-	média 2,24 pontos percentuais mais alto (de 0,17 mais alto para 4,3 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Variação de função pulmonar: VEF ₁												
4	estudo observacional	grave ^h	grave ^b	grave ^c	grave ^d	viés de publicação altamente suspeito ^g	389	637	-	média 2,25 % predito mais alto (de 2,89 menor para 7,39 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Randomização, alocação, não cego, não cego para avaliadores de desfecho
- b. Heterogeneidade
- c. Intervenções diferentes de antimicrobianos
- d. Amostras pequenas nos estudos
- e. Cálculo de tamanho de amostra
- f. Alguns estudos fizeram análise por protocolo.
- g. *Funnel plot*
- h. Aberto, seleção de pacientes

Tabela S6A. Análise GRADE do uso de antimicrobianos comparado a placebo para pacientes com fibrose cística com colonização das vias aéreas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) em relação a mortalidade, erradicação do micro-organismo e efeitos adversos.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza		Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Placubo	Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Mortalidade													
1	estudo observacional	grave ^a	grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	0/36 (0,0%)	0/0		não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Erradicação de MRSA (seguimento: variação 28 dias para 6 meses)													
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	30/51 (58,8%)	10/53 (18,9%)		RR 3,12 (1,70 para 5,70)	400 mais por 1,000 (de 132 mais para 887 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Erradicação de MRSA													
6	estudo observacional	muito grave ^{a,e}	grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	88/130 (67,7%)	0/0		não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves													
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	3/51 (5,9%)	1/53 (1,9%)		não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos													
1	estudo observacional	grave	grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	1/37 (2,7%)	0/0		não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Seleção de população
- b. Antimicrobianos diferentes
- c. Número de pacientes insuficientes
- d. Estudo aberto, sem vedação dos avaliadores de desfecho, sem análise por intenção de tratar
- e. Estudos retrospectivos

Tabela S6B. Análise GRADE do uso de antimicrobianos comparado a placebo para pacientes com fibrose cística com colonização das vias aéreas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina em relação a qualidade de vida, exacerbações e VEF₁ em porcentagem do previsto.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta				Antimicrobiano	Placebo				
Qualidade de vida													
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^f	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	24	21	-	DM 0,26 menos (de 11,5 menos para 10,99 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE	
Exacerbação													
2	estudo observacional	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^b	muito grave ^{c,g}	nenhum	0/43 (0,0%)	0/0	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE	
Exacerbação													
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	29	32	-	DM 0,15 eventos mais alto (de 0,53 menor para 0,83 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE	
Função pulmonar: VEF ₁ em % do predito (seguimento: de 28 dias a 6 meses)													
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	34	28	-	DM 5,8% predito mais alto (de 1,02 mais alto para 10,62 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE	
Função pulmonar: VEF ₁ em % do predito													
1	estudo observacional	grave ^e	grave	grave	grave ^c	nenhum	4	5	-	DM 5,6% predito mais alto (de 12,52 menor para 23,71 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE	

DM: diferença média; RR: Razão de risco

Explicações

- a. Seleção de população
- b. Antimicrobianos diferentes
- c. Número de pacientes insuficientes
- d. Estudo aberto, sem vedação dos avaliadores de desfecho, sem análise de ITT
- e. Estudos retrospectivos
- f. Sem análise por intenção de tratar
- g. Avaliação do desfecho tecnicamente inadequada

Tabela S7A. Análise GRADE do uso de dornase alfa comparado a placebo para pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos em relação a mortalidade, eventos adversos e qualidade de vida.

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de vies	Avaliação da certeza	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes	Plac	Relativo (IC95%)	Efeito	Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta		Dornase	alfa		Absoluto (IC95%)		
Mortalidade											
2	ensaio clínico randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	10/604 (1,7%)	7/484 (1,4%)	RR 1,14 (0,44 para 2,99)	2 mais por 1,000 (de 8 menos para 29 mais)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos											
3	ensaio clínico randomizados	grave ^{a,d}	grave ^b	não grave	nenhum	222/639 (34,7%)	174/519 (33,5%)	RR 1,04 (0,88 para 1,22)	13 mais por 1,000 (de 40 menos para 74 mais)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos											
1	estudo observacional	muito grave ^e	não grave ^b	grave	nenhum	600/760 (78,9%)	0/0	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Muito baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida											
1	ensaio clínico randomizados	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	9	8	-	DM 3,82 pontos menor (de 17,25 menor para 9,61 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Baixa	CRÍTICO
Qualidade de vida pelo CFO-R (seguimento: 12 meses)											
1	estudo observacional	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	152	0	-	DM 7,38 pontos mais alto (de 4,24 mais alto para 10,52 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa	CRÍTICO

DM: diferença média; RR: Razão de risco

Explicações

- a. Tamanho de amostra não calculado para o desfecho
- b. Heterogeneidade
- c. Intervalo de confiança amplo
- d. Randomização não descrita
- e. Estudo aberto, seleção de pacientes, variáveis de confusão, medidas de desfecho
- f. Tamanho de amostra insuficiente

Tabela S7B. Análise GRADE do uso de dornase alfa comparado a placebo para pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos em relação a VEF_1 em porcentagem do previsto, exacerbações e IMC.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza		Outras considerações	Nº de pacientes	Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Função pulmonar: VEF ₁										
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito	1661	848	- média 5 pontos percentuais mais alto (de 1,65 mais alto para 8,35 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Função pulmonar										
16	estudo observacional	muito grave ^d	grave ^b	não grave	forte associação	5303	0	- média 4,89 % mais alto (de 1,42 mais alto para 8,35 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Exacerbação										
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	nenhum	222/1122 (19,8%)	290/1112 (26,1%)	RR 0,73 (0,54 para 0,91)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Exacerbação										
2	estudo observacional	grave ^d	grave ^b	não grave	nenhum	434/1126 (38,5%)	0/0	não estimável	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
IMC										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	239	235	- média 0,2 Escore Z mais alto (de 2,36 menor para 1,96 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
IMC										
1	estudo observacional	grave ^d	grave ^f	não grave	nenhum	82	0	- média 0,1 Escore Z mais alto (de 0,54 menor para 0,34 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Tamanho de amostra não calculado para o desfecho
- b. Heterogeneidade
- c. Intervalo de confiança amplo
- d. Estudo aberto, seleção de pacientes, variáveis de confusão, medidas de desfecho
- e. Tamanho de amostra insuficiente
- f. Apenas um estudo

Tabela S8A. Análise GRADE do uso de antimicrobianos comparado a placebo para pacientes com fibrose cística para erradicação de cepas do complexo *Burkholderia cepacia* em relação a erradicação e eventos adversos.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza		Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta			Erradicação com antimicrobianos	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Erradicação do complexo B, cepacia												
2	estudo observacional	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	6/18 (33,3%)	1/14 (7,1%)	não estimável	⊕○○○ Muito baixa		CRÍTICO
Eventos Adversos												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	10/48 (20,8%)	3/52 (5,8%)	RR 3,61 (1,06 para 12,34)	151 mais por 1,000 (de 3 mais para 654 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos Adversos												
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	1/12 (8,3%)	0/10 (0,0%)	não estimável	⊕○○○ Muito baixa		CRÍTICO

RR: Razão de risco

Explicações

- a. Seleção de população
- b. Antibióticos de espectros diferentes
- c. Número de pacientes insuficientes
- d. Randomização e alocação

Tabela S8B. Análise GRADE do uso de antimicrobianos comparado a placebo para pacientes com fibrose cística para erradicação de colonização de cepas do complexo *Burkholderia cepacia* em relação a exacerbações, IMC, qualidade de vida e VEF₁.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão		Erradicação com antimicrobianos	Placebo			
Exacerbação											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	17/48 (35,4%)	21/52 (40,4%)	RR 0,88 (0,53 para 1,45)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
IMC (seguimento: 12 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave	grave	nenhum	48	52	- média 0,14 kg/m ² mais (de 0,29 menos para 0,56 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
IMC (seguimento: 12 meses)											
1	estudo observacional	grave ^b	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	6	4	- média 1,6 kg/m ² mais (de 0,5 mais para 2,7 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Qualidade de vida (seguimento: 12 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	48	52	- 0,18 mais (de 4,43 menos para 4,78 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Função pulmonar – VEF ₁ (seguimento: 12 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	48	52	- 0,91 mais (de 3,24 menos para 5,06 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Função pulmonar - VEF ₁ em % do previsto (seguimento: 12 meses)											
2	estudo observacional	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	18	4	- DM 0,82% mais alto (de 9,49 menor para 11,12 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

DM: diferença média; RR: Razão de risco

Explicações

- a. Seleção de população
- b. Antibióticos de espectros diferentes
- c. Número de pacientes insuficientes
- d. Randomização e alocação

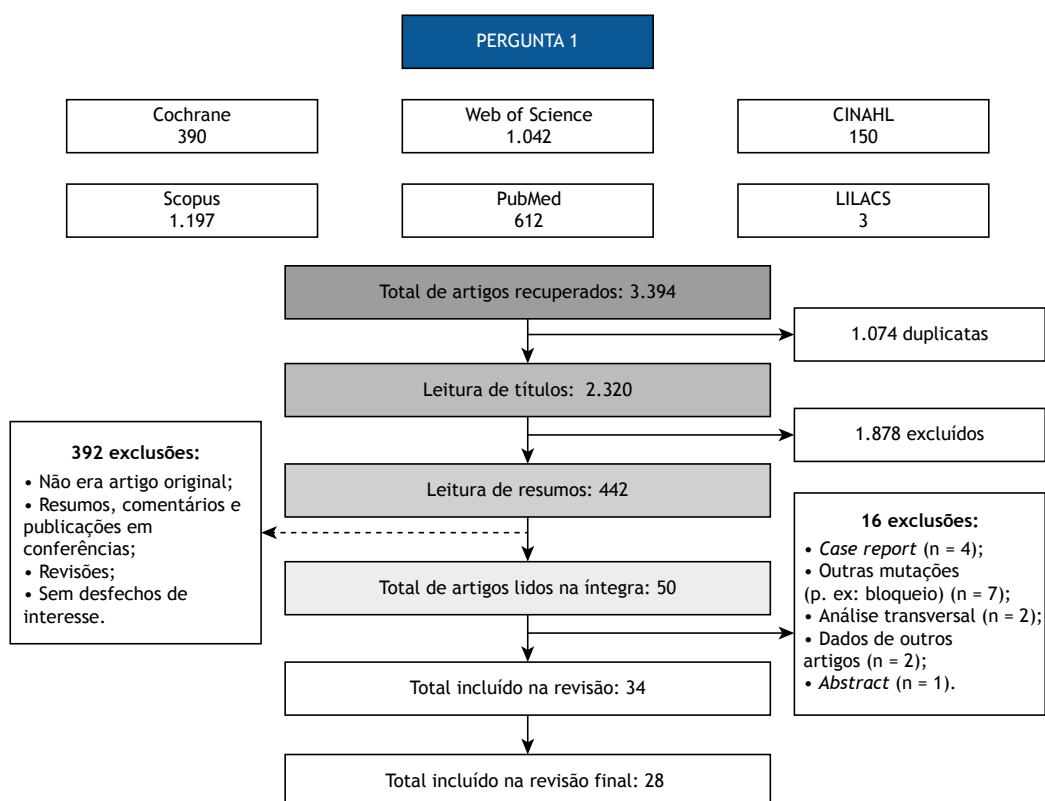


Figura S1. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 1.

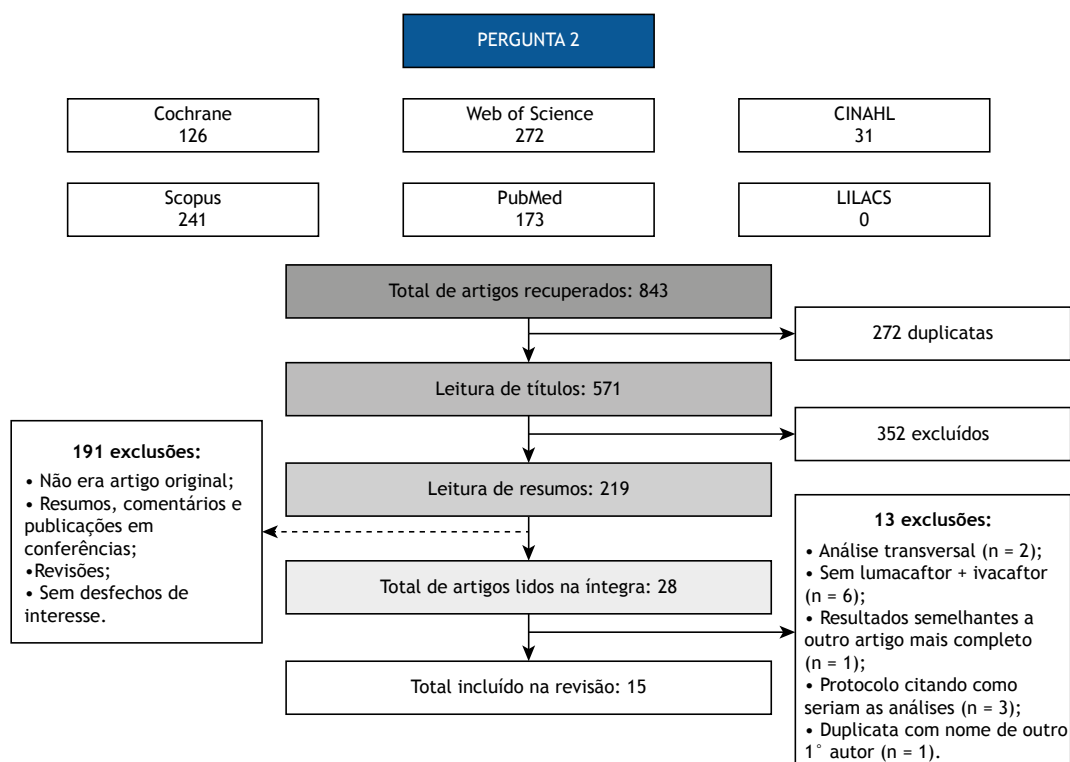


Figura S2. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 2.

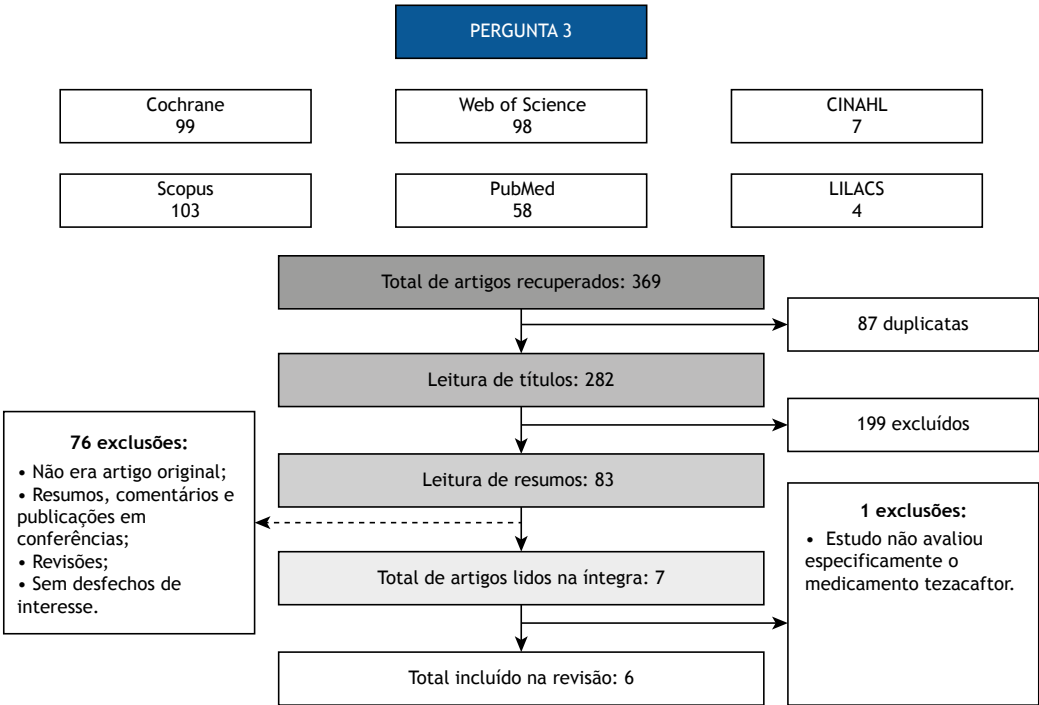


Figura S3. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 3.

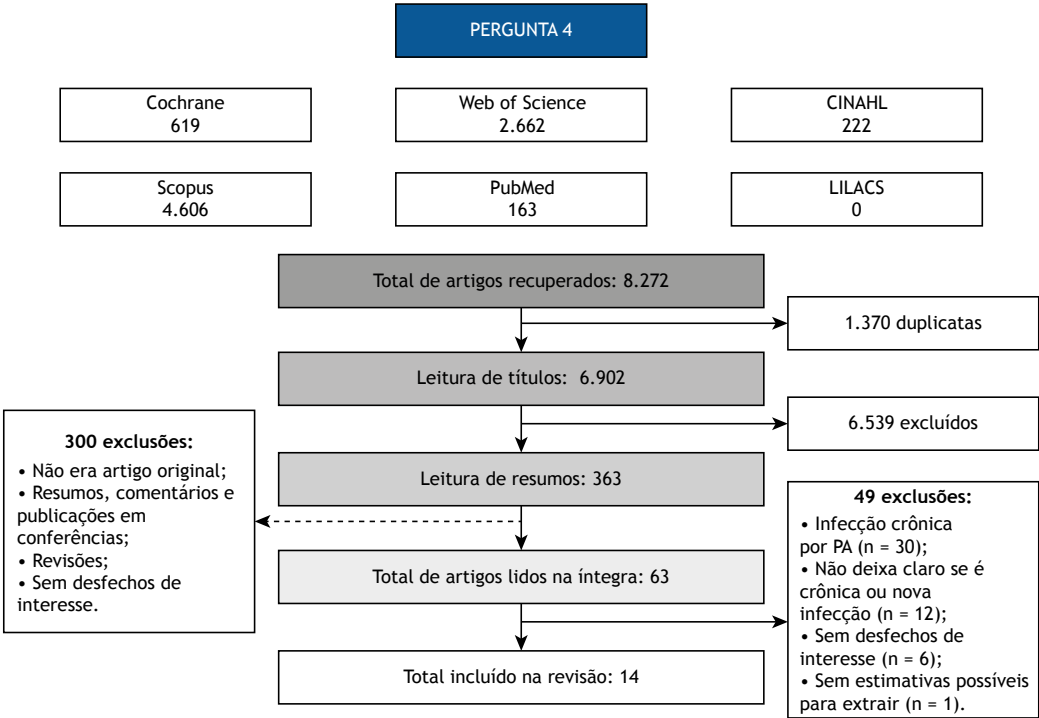


Figura S4. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 4. PA: *Pseudomonas aeruginosa*.

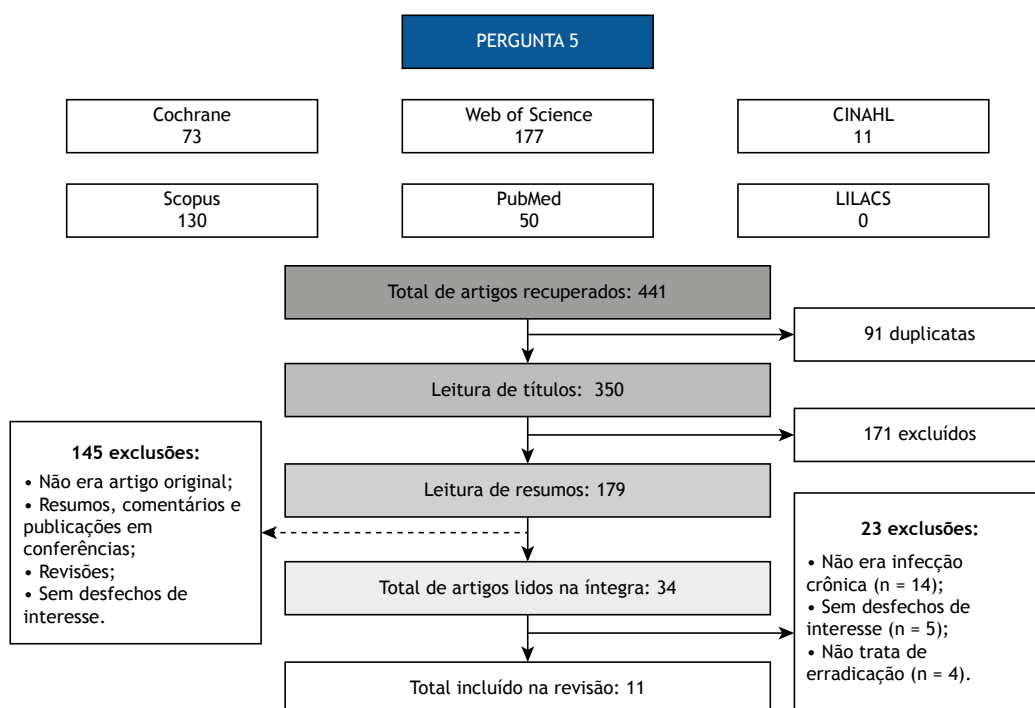


Figura S5. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 5.

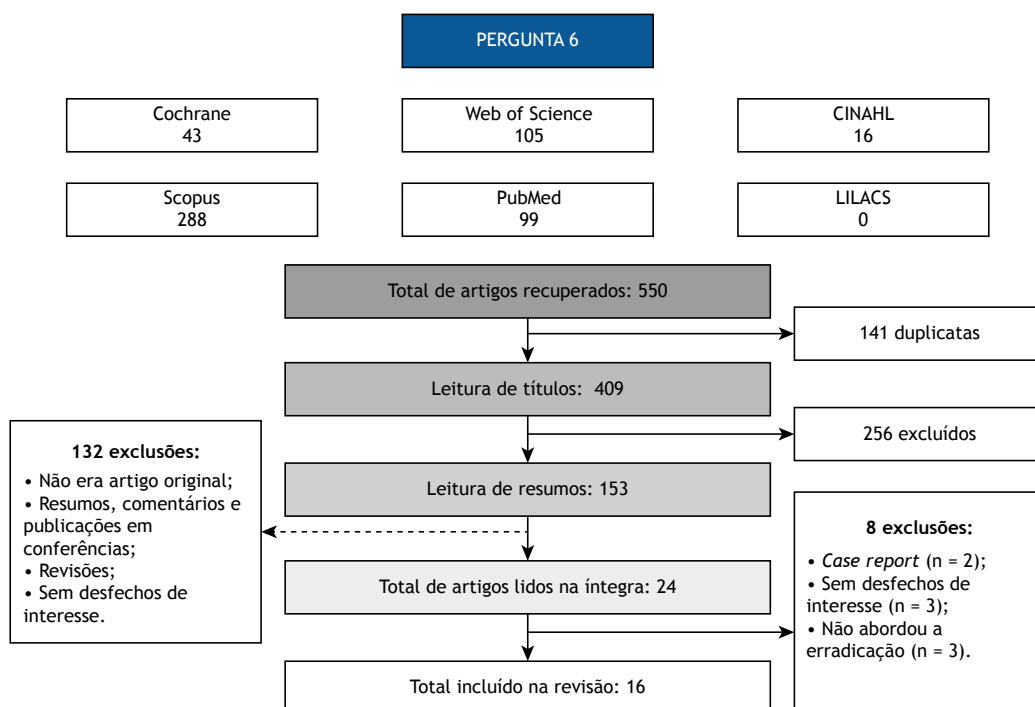


Figura S6. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 6.

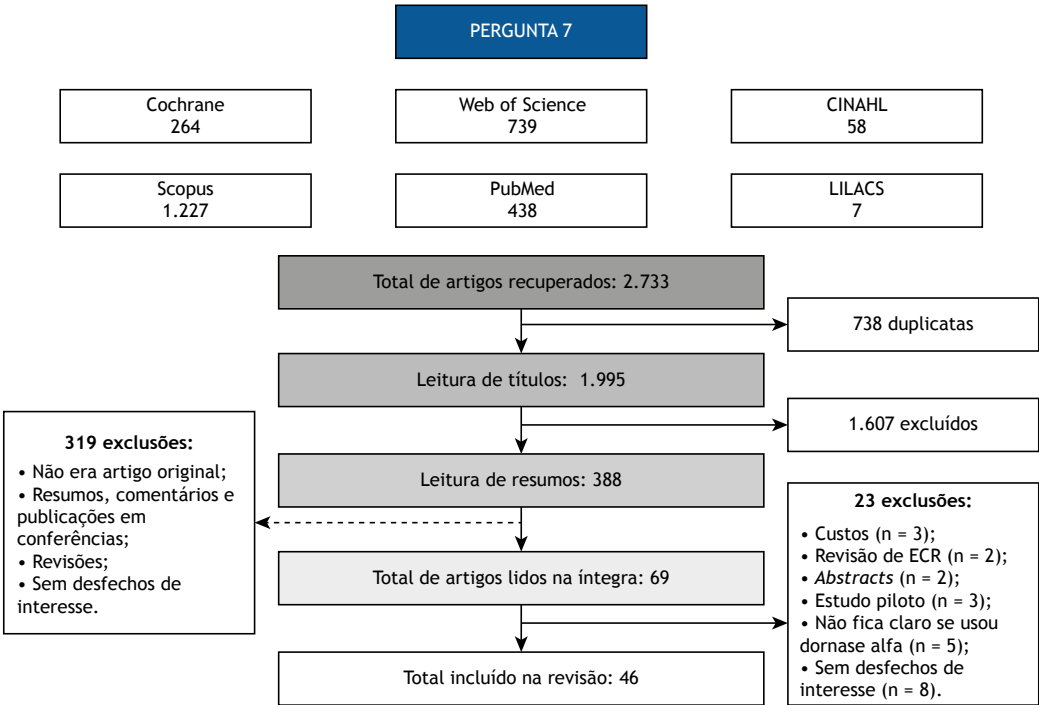


Figura S7. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 7. ECR: estudo clínico randomizado.

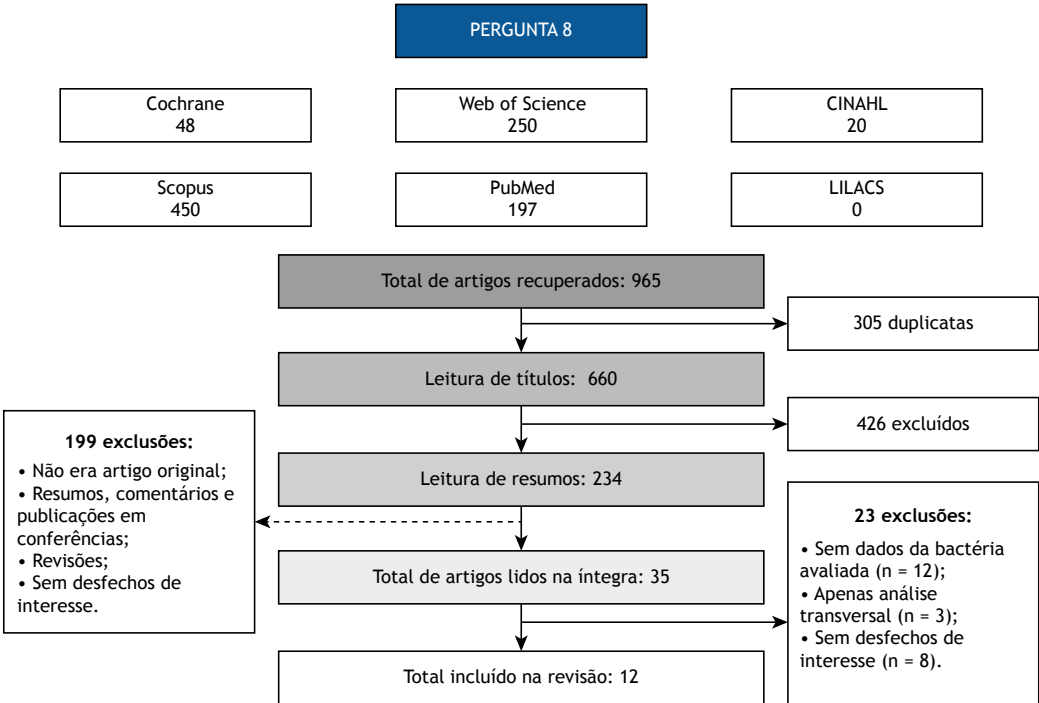


Figura S8. Fluxograma ilustrando todas as etapas na seleção de estudos para responder a pergunta 8.

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações.

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
1) Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene <i>CFTR</i> de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("Ivacaftor" OR "Kalydeco" OR "VX-770" OR "CFTR potentiator") in All Text TOTAL: 390		
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("Ivacaftor" OR "Kalydeco" OR "VX-770" OR "CFTR potentiator") TOTAL: 150		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("Ivacaftor" OR "Kalydeco" OR "VX-770" OR "CFTR potentiator") TOTAL: 1.042		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR ("cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) "Fibrosis, Cystic" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields] OR "CFTR" [All Fields]) AND ("Ivacaftor" [All Fields] OR "Kalydeco" [All Fields] OR "VX-770" [All Fields] OR "CFTR potentiator" [All Fields]) TOTAL: 612	3.394	2.320
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR "CFTR") AND (ivacaftor OR ntibiot OR vx-770 OR "CFTR potentiator") TOTAL: 1197		
	6. Lilacs tw: ("fibrose, cística" OR "fibrose cística" OR mucoviscidose OR CFTR) AND ("Ivacaftor" OR "Kalydeco" OR "VX-770" OR "CFTR potentiator") AND (db: "LILACS") TOTAL: 3		

Continua...▶

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações.(Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
2) Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos <i>F508del</i> ?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("Lumacaftor" OR "Orkambi" OR "VX-809" OR "CFTR corrector" OR "lumacafor/ivacaftor") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") in All Text TOTAL: 126	843	571
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR CFTR) AND ("Lumacaftor" OR "Orkambi" OR "VX-809" OR "CFTR corrector" OR "lumacafor/ivacaftor") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 31		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("Lumacaftor" OR "Orkambi" OR "VX-809" OR "CFTR corrector" OR "lumacafor/ivacaftor") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 272		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR "CFTR" [All Fields] OR "cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR "cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields] AND ("Lumacaftor" [All Fields] OR "Orkambi" [All Fields] OR "VX-809" [All Fields] OR "CFTR corrector" [All Fields] OR "lumacafor/ivacaftor" [All Fields]) AND ("F508del-CFTR" [All Fields] OR "Phe508del" OR "F508del"[All Fields]) TOTAL: 173		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR CFTR) AND ("Lumacaftor" OR "Orkambi" OR "VX-809" OR "CFTR corrector" OR "lumacafor/ivacaftor") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 241		
	6. Lilacs ("Fibrose Cística" OR Mucoviscidose OR CFTR) AND ("Lumacaftor" OR "Orkambi" OR "VX-809" OR "CFTR corrector" OR "lumacafor/ivacaftor") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 0		

Continua...▶

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações.(Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
3) Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ou heterozigotos para <i>F508del</i> e com mutações de função residual?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR Mucoviscidosis OR CFTR) AND ("Tezacaftor" OR "Symdeko" OR "VX-661" OR "CFTR corrector") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") in All Text TOTAL: 99	369	282
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR CFTR) AND ("Tezacaftor" OR "Symdeko" OR "VX-661" OR "CFTR corrector") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 7		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR CFTR) AND ("Tezacaftor" OR "Symdeko" OR "VX-661" OR "CFTR corrector") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 98		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR "CFTR" [All Fields] OR ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR ("cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields]) AND ("Tezacaftor" [All Fields] OR "Symdeko" [All Fields] OR "VX-661" [All Fields] OR "CFTR corrector" [All Fields]) AND ("F508del-CFTR" [All Fields] OR "Phe508del" OR "F508del" [All Fields]) TOTAL: 58		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR Mucoviscidosis OR "CFTR") AND ("Tezacaftor" OR "Symdeko" OR "VX-661" OR "CFTR corrector") AND ("F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") TOTAL: 103		
	6. Lilacs tw: ("fibrosis, cystic" OR "cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "CFTR") AND ("Tezacaftor" OR "Symdeko" OR "VX-661" OR "CFTR corrector" OR "F508del-CFTR" OR "Phe508del" OR "F508del") AND (db: "LILACS") TOTAL: 4		

Continua...▶

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações.(Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
4) Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por <i>P. aeruginosa</i> ?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR CFTR) AND ("antimicrobials" OR "antibiotic" OR "colistin" OR "colomycin" OR "colistimethate" OR "Tobramycin" OR "aztreonam") AND ("infection" OR "eradication" OR "treatment" OR "colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") in All Text TOTAL: 619	8.272	6.902
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobials" OR "antibiotic" OR "colistin" OR "colomycin" OR "colistimethate" OR "Tobramycin" OR "aztreonam") AND ("infection" OR "eradication" OR "treatment" OR "colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") TOTAL: 222		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobials" OR "antibiotic" OR "colistin" OR "colomycin" OR "colistimethate" OR "Tobramycin" OR "aztreonam") AND ("infection" OR "eradication" OR "treatment" OR "colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") TOTAL: 2.662		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR "CFTR" [All fields] ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR "cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields]) AND ("antimicrobials" [All Fields] OR "antibiotic" [All Fields] OR "colistin" [All Fields] OR "colomycin" [All Fields] OR "colistimethate" [All Fields] OR "Tobramycin" [All Fields] OR "aztreonam" [All Fields]) AND ("infection" [All Fields] OR "eradication" [All Fields] OR "treatment" [All fields] OR "colonization" [All Fields]) AND ("Pseudomonas" [All fields] OR "Pseudomonadaceae" [All Fields]) TOTAL: 163		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR CFTR) AND ("antimicrobials" OR "antibiotic" OR "colistin" OR "colomycin" OR "colistimethate" OR "Tobramycin" OR "aztreonam") AND ("infection" OR "treatment" OR "eradication" OR "colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") TOTAL: 4.606		
	6. Lilacs tw: ("fibrosis, cystic" OR "cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR CFTR) AND ("antimicrobials" OR "antibiotic" OR "colistin" OR "colomycin" OR "colistimethate" OR "Tobramycin" OR "aztreonam") AND ("infection" OR "eradication" OR "treatment" OR "colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") AND (db: "LILACS") TOTAL: 0		

[Continua...](#)

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações. (Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
5) Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> ?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("inhaled antibiotic" OR "inhaled antimicrobials" OR "Aerosol antibiotics" OR "Inhaled colistin" OR "Inhaled colomycin" OR "Inhaled colistimethate" OR "Inhaled Tobramycin" OR "Inhaled aztreonam" OR "Inhaled levofloxacin" OR "Inhaled gentamycin" OR "Inhaled amikacin") AND ("chronic infection" OR "colonization" OR "chronic colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") in All Text TOTAL: 73	441	350
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("inhaled antibiotic" OR "inhaled antimicrobials" OR "Aerosol antibiotics" OR "Inhaled colistin" OR "Inhaled colomycin" OR "Inhaled colistimethate" OR "Inhaled Tobramycin" OR "Inhaled aztreonam" OR "Inhaled levofloxacin" OR "Inhaled gentamycin" OR "Inhaled amikacin") AND ("chronic infection" OR "colonization" OR "chronic colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") TOTAL: 11		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("inhaled antibiotic" OR "inhaled antimicrobials" OR "Aerosol antibiotics" OR "Inhaled colistin" OR "Inhaled colomycin" OR "Inhaled colistimethate" OR "Inhaled Tobramycin" OR "Inhaled aztreonam" OR "Inhaled levofloxacin" OR "Inhaled gentamycin" OR "Inhaled amikacin") AND ("chronic infection" OR "colonization" OR "chronic colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") TOTAL: 177		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR "CFTR" OR ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR ("cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields] AND ("inhaled antibiotic" [All Fields] OR "inhaled antimicrobials" [All Fields] OR "Aerosol antibiotics" [All Fields] OR "Inhaled colistin" [All Fields] OR "Inhaled colomycin" [All Fields] OR "Inhaled colistimethate" [All Fields] OR "Inhaled Tobramycin" [All Fields] OR "Inhaled aztreonam" [All Fields] OR "Inhaled levofloxacin" [All Fields] OR "Inhaled gentamycin" [All Fields] OR "Inhaled amikacin" [All Fields]) AND ("chronic infection" [All Fields] OR "colonization" [All Fields] OR "chronic colonization" [All Fields]) AND ("Pseudomonas" [All Fields] OR "Pseudomonadaceae" [All Fields]) TOTAL: 50		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR "CFTR") AND ("inhaled antibiotic" OR "inhaled antimicrobials" OR "Aerosol antibiotics" OR "Inhaled colistin" OR "Inhaled colomycin" OR "Inhaled colistimethate" OR "Inhaled Tobramycin" OR "Inhaled aztreonam" OR "Inhaled levofloxacin" OR "Inhaled gentamycin" OR "Inhaled amikacin") AND ("chronic infection" OR "colonization" OR "chronic colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") TOTAL: 130		
	6. Lilacs tw: ("fibrosis, cystic" OR "cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "CFTR") AND ("inhaled antibiotic" OR "inhaled antimicrobials" OR "aerosol antibiotics" OR "Inhaled colistin" OR "Inhaled colomycin" OR "Inhaled colistimethate" OR "Inhaled Tobramycin" OR "Inhaled aztreonam" OR "Inhaled levofloxacin" OR "Inhaled gentamycin" OR "Inhaled amikacin") AND ("infection" OR "colonization" OR "chronic colonization") AND ("Pseudomonas" OR "Pseudomonadaceae") AND (db: "LILACS") TOTAL: 0		

Continua...▶

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações.(Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
6) Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Rifampicin" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "Co-trimaxazole" OR "Linezolid" OR "Vancomycin" OR "Clindamycin") AND ("Methicillin Resistant Staphylococcus aureus" OR "Staphylococcus aureus methicillin resistant" OR "S aureus methicillin resistant" OR "MRSA") AND ("Eradication" OR "Treatment") in All Text TOTAL: 43	550	409
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Rifampicin" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "Co-trimaxazole" OR "Linezolid" OR "Vancomycin" OR "Clindamycin") AND ("Methicillin Resistant Staphylococcus aureus" OR "Staphylococcus aureus methicillin resistant" OR "S aureus methicillin resistant" OR "MRSA") AND ("Eradication" OR "Treatment") TOTAL: 16		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Rifampicin" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "Co-trimaxazole" OR "Linezolid" OR "Vancomycin" OR "Clindamycin") AND ("Methicillin Resistant Staphylococcus aureus" OR "Staphylococcus aureus methicillin resistant" OR "S aureus methicillin resistant" OR "MRSA") AND ("Eradication" OR "Treatment") TOTAL: 105		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR ("cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields] OR "CFTR" [All Fields]) AND ("antimicrobial" [All Fields] OR "antibiotic" [All Fields] OR "Rifampicin" [All Fields] OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" [All Fields] OR "Co-trimaxazole" [All Fields] OR "Linezolid" [All Fields] OR "Vancomycin" [All Fields] OR "Clindamycin" [All Fields]) AND ("Methicillin Resistant Staphylococcus aureus" [All Fields] OR "Staphylococcus aureus methicillin resistant" [All Fields] OR "S aureus methicillin resistant" [All Fields] OR "MRSA" [All Fields]) AND ("Eradication" [All Fields] OR "Treatment" [All Fields]) TOTAL: 99		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Rifampicin" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "Co-trimaxazole" OR "Linezolid" OR "Vancomycin" OR "Clindamycin") AND ("Methicillin Resistant Staphylococcus aureus" OR "Staphylococcus aureus methicillin resistant" OR "S aureus methicillin resistant" OR "MRSA") AND ("Eradication" OR "Treatment") TOTAL: 288		
	6. Lilacs ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR" OR "Fibrose cística" OR "Mucoviscidose") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "ntibiotic" OR "Rifampicin" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "Co-trimaxazole" OR "Linezolid" OR "Vancomycin" OR "Clindamycin") AND ("Methicillin Resistant Staphylococcus aureus" OR "Staphylococcus aureus methicillin resistant" OR "S aureus methicillin resistant" OR "MRSA") AND ("erradicação" OR "erradicar" OR "eradication" OR "treatment" OR "tratamento") TOTAL: 0		

[Continua...](#)

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações. (Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
7) Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade ≥ 6 anos?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("dornase alfa" OR "pulmozyme" OR "Dnase") in All Text TOTAL: 264	2.733	1.995
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("dornase alfa" OR "pulmozyme" OR "Dnase") TOTAL: 58		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("dornase alfa" OR "pulmozyme" OR "Dnase") TOTAL: 739		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR ("cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields] OR "CFTR" [All Fields]) AND ("dornase alfa" [All Fields] OR "pulmozyme" [All Fields] OR "Dnase" [All Fields]) TOTAL: 438		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("dornase alfa" OR "pulmozyme" OR "Dnase") TOTAL: 1.227		
	6. Lilacs tw: ("fibrosis, cystic" OR "cystic fibrosis" OR "mucoviscidosis" OR "CFTR" OR "Fibrose cística" OR "mucoviscidose") AND ("dornase alfa" OR "pulmozyme" OR "Dnase") AND (db: "LILACS") TOTAL: 7		

Continua...▶

Quadro S1. Sintaxes finais, estratégias de busca e total recuperado em cada base, e o total de referências importadas e incluídas na biblioteca após verificação de duplicações.(Continuação...)

Pergunta	Sintaxe (pós-sugestões)	Total importado	Total final (sem duplicações)
8) Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ?	1. Cochrane ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Tobramycin" OR "Minocycline" OR "Doxycycline" OR "Ceftazidime" OR "Meropenem" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "co-Trimoxazole") AND ("Eradication" OR "Treatment") AND ("burkholderia" OR "Burkholderiaceae") in All Text TOTAL: 48	965	660
	2. CINAHL ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Tobramycin" OR "Minocycline" OR "Doxycycline" OR "Ceftazidime" OR "Meropenem" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "co-Trimoxazole") AND ("Eradication" OR "Treatment") AND ("burkholderia" OR "Burkholderiaceae") TOTAL: 20		
	3. Web of Science ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Tobramycin" OR "Minocycline" OR "Doxycycline" OR "Ceftazidime" OR "Meropenem" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "co-Trimoxazole") AND ("Eradication" OR "Treatment") AND ("burkholderia" OR "Burkholderiaceae") TOTAL: 250		
	4. PubMed ("Fibrosis, Cystic" [All Fields] OR "Cystic Fibrosis" [All Fields] OR ("cystic fibrosis" [MeSH Terms] OR ("cystic" [All Fields] AND "fibrosis" [All Fields]) OR "cystic fibrosis" [All Fields] OR "mucoviscidosis" [All Fields] OR "CFTR" [All Fields]) AND ("antimicrobial" [All Fields] OR "antibiotic" [All Fields] OR "Tobramycin" [All Fields] OR "Minocycline" [All Fields] OR "Doxycycline" [All Fields] OR "Ceftazidime" [All Fields] OR "Meropenem" [All Fields] OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" [All Fields] OR "co-Trimoxazole" [All Fields]) AND ("Eradication" [All Fields] OR "Treatment" [All Fields]) AND ("burkholderia" [All Fields] OR "Burkholderiaceae" [All Fields]) TOTAL: 197		
	5. Scopus TITLE-ABS-KEY ("Fibrosis, cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "mucoviscidosis" OR "CFTR") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "Tobramycin" OR "Minocycline" OR "Doxycycline" OR "Ceftazidime" OR "Meropenem" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "co-Trimoxazole") AND ("Eradication" OR "Treatment") AND ("burkholderia" OR "Burkholderiaceae") TOTAL: 450		
	6. LILACS ("Fibrosis, Cystic" OR "Cystic Fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "mucoviscidose" OR "CFTR" OR "Fibrose cística") AND ("antimicrobial" OR "antibiotic" OR "antibiótico" OR "antimicrobiano" OR "Tobramycin" OR "Minocycline" OR "Doxycycline" OR "Ceftazidime" OR "Meropenem" OR "Sulfamethoxazole + Trimethoprim" OR "co-Trimoxazole") AND ("Eradication" OR "erradicação" OR "erradicar" OR "Treatment" OR "Tratamento") AND ("burkholderia" OR "Burkholderiaceae") TOTAL: 0		

FC: fibrose cística; CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; e MRSA: *Staphylococcus aureus methicillin resistant* (*S. aureus* resistente a meticilina).

Quadro S2. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 1.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos
Abou Alaiwa ⁽²⁸⁾	2018	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Accurso ⁽²⁹⁾	2010	ECR	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓
Barry ⁽³⁰⁾	2014	Observacional	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Bessonova ⁽³¹⁾	2018	Observacional	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗
Borowitz ⁽³²⁾	2016	ECR	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Davies ⁽³³⁾	2013	ECR	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
De Boeck ⁽³⁴⁾	2014	ECR	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓
Donaldson ⁽³⁵⁾	2018	Observacional	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Edgeworth ⁽³⁶⁾	2017	ECR	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓
Gomez-Pastrana ⁽³⁷⁾	2019	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Guerra ⁽³⁸⁾	2017	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Guimbellot ⁽³⁹⁾	2019	Observacional	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Harris ⁽⁴⁰⁾	2019	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Hebestreit ⁽⁴¹⁾	2013	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Hubert ⁽⁴²⁾	2018	Observacional	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓
McKone ⁽⁴³⁾	2014	Observacional	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Moss ⁽⁴⁴⁾	2015	ECR	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓
Quittner ⁽⁴⁵⁾	2015	ECR	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Ramsey ⁽¹¹⁾	2011	ECR	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓
Ronan ⁽⁴⁶⁾	2018	Observacional	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Rosenfeld ⁽⁴⁷⁾	2018	Observacional	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rowe ⁽⁴⁸⁾	2018	Observacional	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Salvatore ⁽⁴⁹⁾	2019	Observacional	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Sheikh ⁽⁵⁰⁾	2015a	Observacional	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Shiekh ⁽⁵¹⁾	2015b	Observacional	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Stallings ⁽⁵²⁾	2018	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Taylor-Cousar ⁽⁵³⁾	2016	Observacional	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓
van de Peppel ⁽⁵⁴⁾	2018	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗

ECR: ensaio clínico randomizado. Com informação (✓); Sem informação (✗)

Quadro S3. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 2.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos
Burgel ⁽⁵⁸⁾	2019	Coorte	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓
Diab-Caceres ⁽⁵⁹⁾	2018	Coorte	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓
Graeber ⁽⁶⁰⁾	2018	Coorte	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Hubert ⁽⁶¹⁾	2017	Coorte	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Jennings ⁽⁶²⁾	2017	Coorte	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Konstan ⁽⁵⁶⁾	2017	Coorte	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Masson ⁽⁶³⁾	2019	Coorte	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
McNamara ⁽⁶⁴⁾	2019	Coorte	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Milla ⁽⁶⁵⁾	2017	Coorte	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓
Murer ⁽⁶⁶⁾	2018	Coorte	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Ratjen ⁽⁵⁷⁾	2017	ECR	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓
Taylor-Cousar ⁽⁶⁷⁾	2018	Coorte	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓
Tessell ⁽⁶⁸⁾	2019	Coorte	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Wainwright ⁽¹²⁾	2015	ECR	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓
Wark ⁽⁶⁹⁾	2019	Coorte	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓

ECR: ensaio clínico randomizado. Com informação (✓); Sem informação (✗)

Quadro S4. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 3.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos
Davies ⁽⁷⁰⁾	2021	ECR	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
Donaldson ⁽⁷¹⁾	2018	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Rowe ⁽¹⁴⁾	2017	ECR	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗
Taylor-Cousar ⁽¹³⁾	2017	ECR	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Walker ⁽⁷²⁾	2019	Observacional	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗

ECR: ensaio clínico randomizado. Com informação (✓); Sem informação (✗)

Quadro S5. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 4.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos	Eradicação
Blanchard ⁽⁷⁵⁾	2017	Observacional	×	×	×	×	×	×	×	✓
Claude ⁽⁷⁶⁾	2019	Observacional	✓	✓	×	×	×	×	×	×
Cohen-Cymbarknoh ⁽⁷⁷⁾	2016	Observacional	✓	✓	×	×	×	×	×	×
Emiralioğlu ⁽⁷⁸⁾	2016	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×	×
Frederiksen ⁽⁷⁹⁾	1997	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×	×
Giugno ⁽⁸⁰⁾	2010	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×	×
Hewer ⁽⁸¹⁾	2020	ECR	✓	✓	×	×	×	×	×	✓
Kenny ⁽⁸²⁾	2014	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×	×
Mayer-Hamblett ⁽⁸³⁾	2015	Observacional	×	×	✓	×	×	×	×	✓
Proesmans ⁽⁸⁴⁾	2013	ECR	✓	×	×	×	×	×	×	×
Ratjen ⁽⁸⁵⁾	2019	ECR	×	×	×	×	×	×	✓	×
Ratjen ⁽⁸⁶⁾	2010	Observacional	×	×	×	×	×	✓	×	✓
Taccetti ⁽⁸⁷⁾	2005	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×	×
Taccetti ⁽⁸⁸⁾	2012	ECR	×	×	✓	×	×	×	×	✓
Treggiari ⁽⁸⁹⁾	2011	ECR	✓	×	✓	×	×	×	×	×
Valerius ⁽⁹⁰⁾	1991	ECR	×	×	×	×	×	×	×	✓
Wiesemann ⁽⁹¹⁾	1998	ECR	×	×	×	×	×	×	×	✓

ECR: ensaio clínico randomizado. Com informação (✓); Sem informação (×)

Quadro S6. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 5.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos
Assael ⁽⁹⁵⁾	2013	ECR	✓	×	×	×	×	×	✓
Chuchalin ⁽⁹⁶⁾	2007	ECR	✓	×	✓	×	×	✓	✓
Flume ⁽⁹⁴⁾	2016	ECR	✓	×	✓	×	×	✓	✓
Geller ⁽⁹⁷⁾	2011	ECR	✓	×	✓	✓	×	×	✓
Hodson ⁽⁹⁸⁾	1981	ECR	✓	×	✓	×	×	×	×
Hodson ⁽⁹⁹⁾	2002	ECR	✓	×	×	×	×	×	✓
Jensen ⁽¹⁰⁰⁾	1987	ECR	✓	×	✓	×	×	×	×
Konstan ⁽¹⁰¹⁾	2011a	Observacional	✓	×	×	×	×	×	✓
Konstan ⁽¹⁰²⁾	2011b	Observacional	✓	×	×	×	×	×	✓
Kun ⁽¹⁰³⁾	1984	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×
Lenoir ⁽¹⁰⁴⁾	2007	ECR	✓	×	✓	×	×	✓	✓
MacLusky ⁽¹⁰⁵⁾	1989	ECR	✓	×	×	×	×	×	✓
McCoy ⁽¹⁰⁶⁾	2008	ECR	✓	×	✓	✓	×	✓	✓
Moss ⁽¹⁰⁷⁾	2001	ECR	✓	×	×	×	×	×	×
Murphy ⁽¹⁰⁸⁾	2004	ECR	✓	×	✓	×	×	×	×
Nasr ⁽¹⁰⁹⁾	2010	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×
Nikolaizik ⁽¹¹⁰⁾	2008	ECR	✓	×	×	×	×	×	×
Quintana-Gallego ⁽¹¹¹⁾	2014	ECR	✓	✓	✓	×	×	×	✓
Ramsey ⁽¹¹²⁾	1999	ECR	✓	×	✓	×	×	✓	✓
Retsch-Bogart ⁽¹¹³⁾	2009	ECR	✓	×	×	✓	×	✓	✓
Schuster ⁽¹¹⁴⁾	2013	ECR	✓	×	×	×	×	×	✓
Stead ⁽¹¹⁵⁾	1987	ECR	✓	×	×	×	×	×	×
Stuart Elborn ⁽¹¹⁶⁾	2015	ECR	✓	×	×	×	×	×	✓
Toukan ⁽¹¹⁷⁾	2018	Observacional	✓	×	×	×	×	×	×
Westerman ⁽¹¹⁸⁾	2004	ECR	✓	×	×	×	×	×	×

ECR: ensaio clínico randomizado, om informação (✓); Sem informação (×)

Quadro S7. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 6.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos	Erradicação
Dolce ⁽¹²³⁾	2019	ECR	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Garske ⁽¹²⁴⁾	2014	Observacional	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Hall ⁽¹²⁰⁾	2015	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Kappler ⁽¹²⁵⁾	2016	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Muhlebach ⁽¹²⁶⁾	2017	ECR	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✓
Solis ⁽¹²⁷⁾	2003	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Vallières ⁽¹²¹⁾	2016	Observacional	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✓
Vanderhelst ⁽¹²²⁾	2015	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓

ECR: ensaio clínico randomizado. Com informação (✓); Sem informação (✗)

Quadro S8. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 7.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos
Amim ⁽¹³¹⁾	2011	ECR	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Bakker ⁽¹³²⁾	2011	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Barker ⁽¹³³⁾	2004	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Ballmann ⁽¹³⁴⁾	2002	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Bollert ⁽¹³⁵⁾	1999	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Bonestro ⁽¹³⁶⁾	2010	Observacional	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Cobos ⁽¹³⁷⁾	2000	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Davies ⁽¹³⁸⁾	1997	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Derelle ⁽¹³⁹⁾	1998	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Fiel ⁽¹⁴⁰⁾	1995	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Frederiksen ⁽¹⁴¹⁾	2006	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Fuchs ⁽¹⁷⁾	1994	ECR	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓
Furuya ⁽¹⁴²⁾	2001	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Harms ⁽¹⁴³⁾	1998	Observacional	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓
Heijerman ⁽¹⁴⁴⁾	1995	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Hodson ⁽¹⁴⁵⁾	1995	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Hodson ⁽¹⁴⁶⁾	2003	Observacional	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓
Johnson ⁽¹⁴⁷⁾	1999	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Konstan ⁽¹⁴⁸⁾	2011	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
McCoy ⁽¹⁴⁹⁾	1996	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Milla ⁽¹⁵⁰⁾	1998	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Minasian ⁽¹⁵¹⁾	2010	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Quan ⁽¹⁵²⁾	2001	ECR	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Robinson ⁽¹⁵³⁾	2000	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Robinson ⁽¹⁵⁴⁾	2005	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Rozoy ⁽¹⁵⁵⁾	2010	Observacional	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Rozoy ⁽¹⁵⁶⁾	2013	Observacional	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗
Shah ⁽¹⁵⁷⁾	2001	Observacional	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Shah ⁽¹⁵⁸⁾	1995	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Shah ⁽¹⁵⁹⁾	1996	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Surt ⁽¹⁶⁰⁾	2001	ECR	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Wizla-Deram ⁽¹⁶¹⁾	1998	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗

ECR: ensaio clínico randomizado. Com informação (✓); Sem informação (✗)

Quadro S9. Características de delineamento e desfechos avaliados em cada estudo selecionado para a pergunta 8.

Primeiro autor	Ano publicação	Delineamento	Função Pulmonar	IMC	Exacerbação	Qualidade de vida	Transplante	Mortalidade	Eventos adversos
Garcia ⁽²³⁾	2018	Observacional	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Tullis ⁽¹⁶⁵⁾	2014	ECR	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Uluer ⁽¹⁶⁶⁾	2013	Observacional	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗

ECR: ensaio clínico randomizado, om informação (✓); Sem informação (✗)