



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 08, DE 15 DE AGOSTO DE 2017.

PORTARIA CONJUNTA Nº 08, DE AGOSTO DE 2017.

Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a fibrose cística no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 252/2017, o Relatório de Recomendação nº 270 – Abril de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura, sobre a insuficiência pancreática pela fibrose cística;

Considerando o Registro de Deliberação nº 253/2017, o Relatório de Recomendação nº 271 – Abril de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura, sobre as manifestações pulmonares da fibrose cística; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma dos anexos, disponíveis no sítio: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares (anexo I) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática (anexo II).

Parágrafo único. Os protocolos de que trata este artigo, que contêm o conceito geral da fibrose cística, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento das manifestações pulmonares e da insuficiência pancreática pela fibrose cística.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas nos anexos desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 224/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 32 a 35.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

## ANEXO I

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA – MANIFESTAÇÕES PULMONARES

#### 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência em torno de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos (1). No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo sugere-se uma incidência variável em torno de 1:7.000 (2). A vida média dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos, ultrapassando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença (3).

A doença ocorre devido a mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), que funciona como um canal de cloro na superfície das membranas celulares. O funcionamento deficiente ou ausente do CFTR leva a um aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e água para dentro das células e consequente desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas, favorecendo a obstrução das vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares. Atualmente, mais de 2.000 mutações já foram identificadas (4, 5).

A FC é uma doença que acomete vários órgãos e sistemas, principalmente o sistema respiratório e o aparelho digestivo, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco espesso nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatogenia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica. Na evolução, o pulmão torna-se cronicamente infectado por bactérias e o ciclo de infecção, inflamação e remodelamento brônquico acelera-se, contribuindo para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível (6).

O objetivo do presente Protocolo, no que concerne ao tratamento das manifestações pulmonares, é estabelecer os critérios para o uso dos medicamentos inalatórios – ALFADORNASE (mucolítico) e

TOBRAMICINA (antibiótico utilizado na infecção crônica e na erradicação precoce da colonização por *Pseudomonas aeruginosa*).

Os cuidados na Atenção Básica são dados por meio das diversas equipes que a integram (equipes de Saúde da Família/eSF, de Saúde Bucal/eSB, dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família/NASF e de Consultório na Rua/CnR). Isso possibilita o atendimento multiprofissional dos doentes e sua família, prestado por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, agentes comunitários de saúde e odontólogos, podendo ter também, a depender da composição do NASF, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social, farmacêutico e fonoaudiólogo, entre outros e a ações como atendimento individual, atendimento no domicílio, grupo terapêutico e atividade coletiva, de forma planejada e programada, podendo ser acolhidas também demandas espontâneas para serem avaliadas e, se necessário, serem direcionadas para outros serviços de saúde com continuidade de coordenação dos cuidados no âmbito da Atenção Básica.

Desta maneira, entre as ações recomendadas na Atenção Básica estão:

- realizar o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças, mantendo-se atenção à vigilância e ao cuidado desde o pré-natal até a puericultura, favorecendo o vínculo e o reconhecimento da necessidade de acompanhamento de forma mais sistemática;

- definir agenda para acompanhamento periódico das crianças pelas eSF, eAB e Nasf, seja por meio de atendimento individual, atendimentos compartilhados, grupos ou visitas domiciliares;

- a equipe de saúde, perante resultados alterados da triagem neonatal, deve contatar o serviço de referência estadual de triagem neonatal, para os encaminhamentos devidos e orientados pelos protocolos do Programa Nacional de Triagem Neonatal;

- a partir do nascimento, orientar sobre os imunobiológicos indicados: vacina contra influenza, vacina contra hepatite A (HA), vacina pneumocócica conjugada 7 valente (Pnc7) e polissacarídica 23 valente (Pn23), além de indicar e programar as vacinas contempladas no Calendário Básico de Vacinação de Rotina da Criança no Brasil;

- articular-se com outros serviços de atenção à saúde;

- articular-se com outras unidades assistenciais, como creches, escolas, Centros de Referência da Assistência Social e associações; e

- promover atividades de educação permanente, de acordo com as necessidades dos doentes, das famílias, dos cuidadores e das equipes.

Assim, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, também contribuindo com os cuidados assistenciais relacionados às principais manifestações clínicas (pulmonares e pancreáticas), psicológicas e sociais dos doentes de fibrose cística.

Por sua vez, a Atenção Domiciliar é uma modalidade de cuidados estratégica para os doentes em fase avançada – em geral devido à redução da sua capacidade funcional e à ocorrência de infecções respiratórias recorrentes. Os Serviços de Atenção Domiciliar/SAD são chamados com frequência a acompanhar estes casos, principalmente nas necessidades de antibioticoterapia parenteral e fisioterapia respiratória. Os cuidados ofertados pelos SAD são usualmente pautados no atendimento multiprofissional e dependentes de poucos equipamentos.

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

- E 84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares

- E 84.8 Fibrose cística com outras manifestações

## 3. DIAGNÓSTICO

### 3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são manifestações clássicas de FC, porém a gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são muito variáveis entre os pacientes, sendo a maioria sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10% a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial (7, 8). A presença dessa condição exige investigação para FC, pois 90% desses recém-nascidos têm diagnóstico confirmado posteriormente (6).

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos da fase terminal da doença. Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença (6).

A insuficiência pancreática exócrina ( Anexo II) pode ser reconhecida clinicamente pela presença de fezes volumosas, frequentes, fétidas, de aspecto oleoso (esteatorreia), podendo estar associada a flatulência, distensão abdominal, ganho ponderal deficiente, retardo do crescimento e desnutrição (7). O acometimento da função pancreática é progressivo e requer avaliações clínicas mensais no primeiro ano de vida e a cada 2 ou 3 meses a partir do segundo ano de vida (8, 9).

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres (6).

### 3.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de FC baseia-se em achados clínicos e é confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto no suor ou pelo estudo genético com a identificação de mutações relacionadas à FC em dois alelos (10).

A dosagem quantitativa de cloretos no suor é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de FC (11). São medidas as concentrações de sódio e cloreto, porém apenas o valor do cloreto é considerado na interpretação do teste. Consideram-se positivos os valores de cloreto no suor acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária. Valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados intermediários e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. O exame do suor pode ser realizado em crianças com peso acima de 2 kg e com pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida. A aferição do sódio no suor é importante como forma de controle de qualidade do exame, pois a diferença entre os valores de sódio e cloreto não deve ser maior do que 15 mEq/L. O peso da amostra de suor deve ser maior do que 75 mg para maior confiabilidade dos resultados (5).

O estudo genético inclui a pesquisa de mutações da FC, e o diagnóstico pode ser confirmado se encontradas mutações responsáveis pela doença em dois alelos. Atualmente, por meio do sequenciamento genético, mais de 2.000 mutações foram descritas, sendo a mais comum a F508del. Quando são pesquisadas apenas as mutações mais frequentes, a falha em identificar alguma mutação não exclui o diagnóstico (5, 12, 13).

O teste de triagem neonatal é realizado pela dosagem de tripsina imunorreativa (TIR) e identifica os recém-nascidos com suspeita de FC. Nos portadores de FC, os valores da TIR estão aumentados duas a cinco vezes o valor normal esperado. Uma dosagem da TIR alterada nos primeiros dias de vida deve ser repetida com 3 a 4 semanas de idade. A dosagem da TIR é somente um teste de triagem, não conferindo diagnóstico, e sua positividade indica somente que o paciente necessita ser investigado para FC por meio da dosagem de eletrólitos no suor e, quando disponível, estudo genético (14).

A avaliação da doença pulmonar inclui principalmente exames de imagem, provas de função pulmonar e culturas de secreção respiratória. A radiografia de tórax mostra inicialmente sinais de hiperinsuflação pulmonar, que resulta da obstrução das vias aéreas de menor calibre. Com a progressão da doença, identifica-se espessamento brônquico, bronquiectasias, consolidações, impatações brônquicas e atelectasias. As provas de função pulmonar, como a espirometria e a pletismografia, mostram distúrbio

ventilatório obstrutivo. As culturas de secreção respiratória identificando a presença de *Pseudomonas* orientam a escolha da tobramicina como tratamento antimicrobiano (15, 16).

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

##### 4.1 ALFADORNASE

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC e com mais de 6 anos de idade.

NOTA: O uso contínuo de alfadornase está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida (15-18).

##### 4.2 TOBRAMICINA (19)

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

- isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória (18). A primeira identificação desse germe em culturas de secreção respiratória deve ser seguida de tentativa de erradicação (tratamento por 28 dias com tobramicina inalatória, 300 mg duas vezes ao dia) para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências clínicas agudas e em longo prazo, que podem influir negativamente no prognóstico da doença;

- infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa* (16, 18). Em caso de falha da erradicação da *Pseudomonas aeruginosa*, a infecção é considerada crônica e o tratamento em longo prazo com tobramicina inalatória deve ser iniciado.

#### 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem hipersensibilidade comprovada a alfadornase ou a tobramicina ou a seus componentes.

#### 6. CASOS ESPECIAIS

##### 6.1 Alfadornase

Estudos preliminares em pacientes com diagnóstico de FC e menores de 6 anos sugerem benefício clínico (20, 21), boa deposição pulmonar e segurança nessa faixa etária (22). O uso da alfadornase por estes doentes pode ser considerado nos pacientes com sintomas respiratórios persistentes, exacerbações frequentes ou sinais radiológicos de progressão da doença pulmonar (9).

Ensaio clínico envolvendo um número maior de pacientes dessa faixa etária são necessários para que a indicação de alfadornase possa ser feita de forma mais ampla (9, 20, 21, 23).

##### 6.2 Tobramicina

O uso de tobramicina em pacientes menores de 6 anos de idade com *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória pode ser considerado.

Esse medicamento deve ser usado com cautela em grávidas ou em mulheres durante período da amamentação, e apenas nos casos em que os benefícios clínicos sejam evidentes, especialmente nas mulheres com doença respiratória grave por *Pseudomonas aeruginosa* (24).

#### 7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que o diagnóstico e a prescrição da alfadornase e tobramicina sejam realizados por médico vinculado a CR para FC, assegurando-se o atendimento e o acompanhamento por equipe multidisciplinar.

## 8. TRATAMENTO

O tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com FC deve incluir um programa de fisioterapia respiratória, suporte nutricional, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação das secreções.

A alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco das vias aéreas por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com FC. A diminuição da viscosidade do muco facilita a expectoração, contribuindo para a desobstrução das vias aéreas (25, 26).

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com a inclusão de 968 pacientes maiores de 5 anos, evidenciou, no grupo tratado com alfadornase diariamente por 6 meses, aumento significativo (6%) do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). No mesmo estudo, a comparação entre uma e duas doses por dia de alfadornase não mostrou diferença significativa (27). Vários estudos de curto e longo prazo com o uso de alfadornase demonstraram melhora significativa no parâmetro da função pulmonar VEF1, quando comparado a placebo (27-33). Meta-análises de ensaios clínicos randomizados concluíram que o uso de alfadornase está associado à melhora da função pulmonar em FC e é bem tolerado (17, 34).

O uso contínuo de alfadornase está também associado à diminuição das infecções, das exacerbações e do uso de antibióticos, bem como à melhora dos escores de qualidade de vida (27, 30, 31, 33, 35-37).

Em pacientes com função pulmonar normal, pode ser observada uma melhora na distribuição da ventilação, aferida pelo índice de depuração pulmonar (38), e uma melhora na taxa de declínio da função pulmonar (27).

Vários autores têm demonstrado a ação anti-inflamatória da alfadornase e, por esse motivo, seu uso tem sido inclusive considerado nos estágios iniciais da doença, especulando-se que a redução do processo inflamatório possa estar associada a uma evolução mais favorável, contribuindo para um aumento da sobrevida em FC (23, 36, 39, 40).

O uso de antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica do que os antibióticos sistêmicos, oferecendo, dessa forma, uma alternativa relevante de tratamento nos pacientes com FC (19).

A tobramicina é antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, sendo eficaz no tratamento das infecções por germes gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa* (17, 19).

### 8.1 FÁRMACOS

- Alfadornase: ampolas de 2,5 mg em 2,5 mL de solução. As ampolas devem ser refrigeradas de (2° a 8 °C) e protegidas da luz.

- Tobramicina: ampolas de 300 mg/5 mL e 300 mg/4 mL de solução para inalação.

### 8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Alfadornase:

A dose recomendada para a maioria dos pacientes com FC é uma ampola de 2,5 mg uma vez ao dia (17, 41, 42). Alguns pacientes, especialmente com doença pulmonar grave, podem se beneficiar com a inalação duas vezes ao dia (26).

O horário do dia indicado para a inalação de alfadornase deve ser individualizado, pois, segundo uma revisão sistemática (42), não há evidências suficientes para recomendar o melhor horário para a

administração. Quando utilizada antes da fisioterapia respiratória, deve ser inalada com, no mínimo, 30 minutos de antecedência para se obter melhores resultados (41, 43, 44).

Pode-se considerar a possibilidade de instilação de alfadornase diretamente nas vias aéreas inferiores por meio de fibrobroncoscopia, na presença de alterações radiológicas causadas por obstrução ou impacção mucoide das vias aéreas (45, 46).

Tobramicina:

A dose recomendada é de uma ampola de 300 mg, inalada duas vezes ao dia por 28 dias, após a fisioterapia respiratória (19).

Deve-se ter especial cuidado com os nebulizadores utilizados, sendo importante sua limpeza e desinfecção, de acordo com recomendações do fabricante.

### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIO DE INTERRUPÇÃO)

8.3.1 Alfadornase:

O tratamento é contínuo, sem duração previamente definida. Espera-se que haja manutenção ou melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento (28, 29, 32, 34, 35), além de redução dos sintomas respiratórios, do número de episódios e das exacerbações pulmonares (15, 47, 48).

8.3.2 Tobramicina (19):

O tratamento de erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* deve ser realizado por um período de 28 dias (49-51). Caso a *Pseudomonas* seja novamente isolada em culturas de secreção respiratória, após 28 dias do término do tratamento, este pode ser repetido.

O tratamento da colonização pulmonar crônica por *Pseudomonas aeruginosa* deve ser realizado em ciclos alternados de 28 dias com o medicamento, seguidos por 28 dias sem o uso do medicamento. O tratamento somente deverá ser suspenso se o paciente permanecer sem *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória por um período de um ano.

### 8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os possíveis benefícios esperados com o tratamento com a alfadornase são melhora do VEF1, diminuição da frequência das exacerbações respiratórias (52), melhora da qualidade de vida e melhora da hiperinsuflação pulmonar (39).

Os possíveis benefícios esperados com a tobramicina inalatória são a manutenção ou melhora da função pulmonar, redução na contagem de colônias de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro e redução do número de internações hospitalares (15, 19).

## 9. MONITORIZAÇÃO

Recomenda-se monitorizar a resposta terapêutica com controle clínico periódico a cada 2-3 meses, com avaliação pela equipe assistente a cada consulta: dose em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento. A cada consulta, culturas de secreção respiratória são realizados de rotina em todos os pacientes (18).

As reações adversas da alfadornase são raras e incluem alteração da voz (rouquidão), erupção cutânea, faringite, laringite, dor torácica e conjuntivite (29, 52). Na maioria dos casos são leves e transitórias e não indicam suspensão do tratamento. Os efeitos adversos em crianças de 3 meses a 5 anos foram semelhantes aos das crianças entre 5 e 10 anos (22, 39).

As reações adversas da tobramicina inalatória podem incluir tosse, faringite, rinite, dispneia, disфонia e broncoespasmo. A suspensão do tratamento deve ser considerada se essas reações forem graves ou persistentes (19).

## 10. REGULANÇA/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que a prescrição da alfadornase e tobramicina seja realizada por médico vinculado a CR de FC. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada e a adequação de uso do(s) medicamento(s).

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

## 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Jr., Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr.* 1998;132(2):255-9.
2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rosov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22.
3. Conway S, Balfour-Lynn IM, Rijcke, Drevinek P, Foweraker J, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1:S3-22.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012;45:1132-44.
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181 S : S4-S15.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: A consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
7. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 1994;15(5):192-200.
8. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49.
9. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr.* 2009;155:S73-93.
10. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61(7):627-35.
11. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
12. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(1):51-65.
13. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179-96.
14. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(3):309-15.



15. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-69.
16. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9.
17. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009;8(5):295-315.
18. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1:S23-S42.
19. Brasil, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Relatório de Recomendação da CONITEC nº 217, novembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
20. Berge MT, Wiel Ev, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros.* 2003;2(4):183-188.
21. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(5):377-82.
22. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. *J Pediatr.* 1998;133(4):486-91.
23. Konstan MW, Ratjen F. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(2):78-83.
24. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7 Ssuppl 1: S2-S32.
25. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):448-54.
26. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51:119-25.
27. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
28. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest.* 1996;110(4):889-95.
29. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. DNase International Study Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26(3):155-61.
30. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813-20.
31. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(5):427-32.
32. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(4):305-10.
33. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr.* 2008;153(6):752-7.

34. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.
35. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Hoiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1070-4.
36. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):719-25.
37. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis--a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):874-82.
38. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806-12.
39. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327-35.
40. Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(1):1-4.
41. van der Giessen LJ, de Jongste JC, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(7):624-30.
42. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD007639.
43. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD007923.
44. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(4):e549-54.
45. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax*. 1995;50(12):1319-21.
46. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O'Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):383-8.
47. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160-4.
48. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545-53.
49. Proemans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12;29-34.
50. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10;CD004197.
51. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65:286-91.
52. Yang C; Chilvers M; Montgomery M; Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001127.

## APÊNDICE

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

## 1) BUSCAS ANTERIORES

Para a análise de eficácia do uso de alfadornase na fibrose cística (FC), foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram selecionados para avaliação revisões, meta-análises, diretrizes práticas e ensaios clínicos randomizados e controlados publicados até 31/07/2009. Na base MEDLINE/PubMed foram localizados 107 trabalhos, sendo 48 revisões. Foram priorizados os ensaios clínicos randomizados e excluídos os estudos do uso da alfadornase em outras doenças. Na biblioteca Cochrane foi selecionada uma revisão sistemática publicada em 1998 e que permanece inalterada em 2009.

Na base MEDLINE/PubMed foram utilizados os termos: "dornase"[All Fields] AND "alfa" [All Fields]; dornase[All Fields] AND "alfa"[All Fields]) OR ("DNASE1 protein, human"[Substance Name] OR "DNASE1 protein, human"[All Fields]; "DNASE1 protein, human"[Substance Name] OR "DNASE1 protein, human"[All Fields] OR "dornase alfa"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields] limitados a: "Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review". Na base Cochrane, foram utilizados os termos "dornase alfa"; "mucolytics".

Em 25/11/2014, para fins de atualização do Protocolo, foram realizadas novas buscas. Na base MEDLINE/PubMed foram utilizados os termos e limites: (((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Lung Diseases"[Mesh]) AND "dornase alfa" [Supplementary Concept], Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Portuguese, sendo localizados três artigos. Não foi selecionado nenhum artigo para inclusão no presente Protocolo.

Na base Embase, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp AND 'therapy'/exp AND 'lung disease'/exp AND 'dornase alfa'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2009-2014]/py, sendo localizados 17 artigos. Não foi selecionado nenhum artigo para inclusão no presente Protocolo.

Na biblioteca Cochrane Library, foram utilizados os termos e limites 'cystic fibrosis' AND 'lung Diseases' AND 'dornase alfa', Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews only), sendo localizados 14 artigos. Foram selecionados dois artigos para inclusão no presente Protocolo.

Foram também incluídos 21 artigos baseados na consulta de consensos de sociedades nacionais e internacionais, base de dados UpToDate, versão de 22/09/2014, além de artigos de conhecimento dos autores. Seis artigos foram excluídos da versão anterior do presente Protocolo.

Foram excluídos estudos sobre o uso de alfadornase em outras doenças, sistemas de nebulizadores, outros fármacos, sumários de simpósios apresentados em congressos, revisões não sistemáticas, técnicas de fisioterapia respiratória e conduta na rinossinusite.

## 2) BUSCA ATUAL

Em 21/09/2016, para fins de nova atualização do Protocolo, foram realizadas novas buscas.

Na base MEDLINE/PubMed foram utilizados os termos e limites: (((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Lung Diseases"[Mesh]) AND "dornase alfa" [Supplementary Concept], Filters activated: Meta-Analysis, Clinical Trial, Systematic Reviews, Publication date from 2014/01/01, Humans, English, Portuguese, sendo localizados cinco artigos. Nenhum artigo foi selecionado para inclusão no presente Protocolo.

Na base Embase, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis' AND ('therapy'/exp OR 'therapy') AND ('lung disease'/exp OR 'lung disease') AND ('dornase alfa'/exp OR 'dornase alfa') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2014-2016]/py, sendo localizados três artigos. Foi selecionado um artigo para inclusão no presente Protocolo.

Na biblioteca Cochrane Library, foram utilizados os termos e limites 'cystic fibrosis' AND 'lung Diseases' AND 'dornase alfa', Publication Year from 2014 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), sendo localizados dois artigos. Foi selecionado um artigo para inclusão no presente Protocolo, entretanto, foi o mesmo já localizado e incluído pela busca realizada no Embase.

Foram excluídos estudos sobre o uso de alfadornase em outras doenças, sistemas de nebulizadores, outros fármacos, sumários de simpósios apresentados em congressos, revisões não sistemáticas, técnicas de fisioterapia respiratória e conduta na rinossinusite.

Por recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), foi incluído neste PCDT o medicamento tobramicina 300 mg inalatória, de acordo com o Relatório de Recomendação da CONITEC nº 217, de novembro de 2015, intitulado “Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística” (19).

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### Alfadornase

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento alfadornase, indicado para o tratamento da FC – manifestações pulmonares.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da frequência das exacerbações respiratórias;
- melhora da qualidade de vida;
- melhora da respiração pulmonar.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, não devo interromper o tratamento e devo avisar imediatamente o médico;
- não se sabe se o medicamento é excretado no leite materno; devo conversar com o médico se for amamentar;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento;
- as reações adversas mais comuns são rouquidão, inflamação da laringe ou faringe, alergias na pele, dor no peito, inflamação nos olhos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**  
Tobramicina inalatória

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento tobramicina inalatória, indicado para o tratamento da FC – manifestações pulmonares.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da frequência das exacerbações respiratórias;
- melhora da qualidade de vida;
- melhora da respiração pulmonar.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, não devo interromper o tratamento e devo avisar imediatamente o médico;
- não se sabe se o medicamento é excretado no leite materno; devo conversar com o médico se for amamentar;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento;
- as reações adversas mais comuns são tosse, inflamação da laringe ou faringe, rinite, falta de ar e sibilância (chiado no peito);
- problema renal (nefrotoxicidade) não foi observado com o uso de tobramicina inalatória, mas está associado ao uso da tobramicina endovenosa – assim, se ocorrer nefrotoxicidade, o medicamento deve ser suspenso;
- pode estar relacionado a perda de audição, *rash* cutâneo, náusea, vômitos, diarreia e dores musculoesqueléticas.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

## ANEXO II

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA – INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

#### 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência em torno de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos (1). No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo sugere-se uma incidência variável em torno de 1:7.000 (2). A vida média dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos, ultrapassando a terceira década, como resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença (3).

A doença ocorre devido a mutações de um gene localizado no braço longo do cromossoma 7. Esse gene codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), que funciona como um canal de cloro na superfície das membranas celulares. O funcionamento deficiente ou ausente da CFTR leva a um aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e água para dentro das células e consequente desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas, favorecendo a obstrução das vias respiratórias, dos ductos intrapancreáticos, dos ductos seminíferos e das vias biliares. Atualmente, mais de 2.000 mutações já foram identificadas (4, 5).

A FC é uma doença que acomete vários órgãos e sistemas, principalmente o sistema respiratório e o aparelho digestivo. Neste, a insuficiência pancreática exócrina (IPE) constitui a manifestação mais comum, podendo estar presente ao nascimento ou surgir de forma gradual no curso da doença (6), afetando em torno de 80% a 90% dos pacientes (7), como decorrência da obstrução dos ductos pancreáticos e da destruição progressiva do pâncreas por inflamação e fibrose. Como consequência, ocorre má-absorção dos nutrientes, com comprometimento do estado nutricional e da deficiência de vitaminas lipossolúveis (hipovitaminose A, D, E e K), sendo necessário o tratamento com a reposição das enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis (8).

O grau de comprometimento pancreático exócrino é muito diverso, podendo variar desde função preservada ou levemente comprometida até casos de acometimento total. Os pacientes com disfunção pancreática leve tendem a apresentar melhor estado nutricional e menor comprometimento pulmonar, comparativamente aos pacientes com insuficiência pancreática moderada a grave. A IPE predispõe também ao surgimento da síndrome de obstrução do intestino distal, que é uma condição específica da FC e é definida como uma obstrução aguda parcial ou completa provocada por impacção fecal na região ileocecal (8).

A função pancreática exócrina está significativamente correlacionada ao genótipo do paciente, sendo as manifestações clínicas evidentes precocemente nos pacientes com as mutações de classes I e II do CFTR. O funcionamento do canal de cloro nessas classes de mutações é mínimo ou ausente; exemplos dessas mutações são F508del, N1303K, G542X, G551D e outras (9-11).

Os cuidados na Atenção Básica são dados por meio das diversas equipes que a integram (equipes de Saúde da Família/eSF, de Saúde Bucal/eSB, dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família/NASF e de Consultório na Rua/CnR). Isso possibilita o atendimento multiprofissional dos doentes e sua família, prestado por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, agentes comunitários de saúde e odontólogos, podendo ter também, a depender da composição do NASF, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social, farmacêutico e fonoaudiólogo, entre outros e a ações como atendimento individual, atendimento no domicílio, grupo terapêutico e atividade coletiva, de forma planejada e programada, podendo ser acolhidas também demandas espontâneas para serem avaliadas e, se necessário,

serem direcionadas para outros serviços de saúde com continuidade de coordenação dos cuidados no âmbito da Atenção Básica.

Desta maneira, entre as ações recomendadas na Atenção Básica estão:

- realizar o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças, mantendo-se atenção à vigilância e ao cuidado desde o pré-natal até a puericultura, favorecendo o vínculo e o reconhecimento da necessidade de acompanhamento de forma mais sistemática;

- definir agenda para acompanhamento periódico das crianças pelas eSF, eAB e Nasf, seja por meio de atendimento individual, atendimentos compartilhados, grupos ou visitas domiciliares;

- a equipe de saúde, perante resultados alterados da triagem neonatal, deve contatar o serviço de referência estadual de triagem neonatal, para os encaminhamentos devidos e orientados pelos protocolos do Programa Nacional de Triagem Neonatal;

- a partir do nascimento, orientar sobre os imunobiológicos indicados: vacina contra influenza, vacina contra hepatite A (HA), vacina pneumocócica conjugada 7 valente (Pnc7) e polissacarídica 23 valente (Pn23), além de indicar e programar as vacinas contempladas no Calendário Básico de Vacinação de Rotina da Criança no Brasil;

- articular-se com outros serviços de atenção à saúde;

- articular-se com outras unidades assistenciais, como creches, escolas, Centros de Referência da Assistência Social e associações; e

- promover atividades de educação permanente, de acordo com as necessidades dos doentes, das famílias, dos cuidadores e das equipes.

Assim, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, também contribuindo com os cuidados assistenciais relacionados às principais manifestações clínicas (pulmonares e pancreáticas), psicológicas e sociais dos doentes de fibrose cística.

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

- E 84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais

- E 84.8 Fibrose cística com outras manifestações

## 3. DIAGNÓSTICO

### 3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são manifestações clássicas de FC. A gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são muito variáveis entre os pacientes, sendo que a maioria deles é sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10% a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial (6). A presença dessa condição exige investigação para FC, pois 90% desses recém-nascidos têm diagnóstico confirmado posteriormente.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos da fase terminal da doença. Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença (7).

No sistema reprodutor, observa-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres (7, 9).



A IPE pode ser reconhecida clinicamente pela presença de fezes volumosas, frequentes, fétidas, de aspecto oleoso (esteatorreia), podendo estar associada a flatulência, distensão abdominal, ganho ponderal deficiente, retardo do crescimento e desnutrição (6). O acometimento da função pancreática é progressivo e requer avaliações clínicas mensais no primeiro ano de vida e a cada 2 ou 3 meses a partir do segundo ano de vida (7, 12).

### 3.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de FC baseia-se em achados clínicos e é confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto no suor ou pelo estudo genético com a identificação de mutações relacionadas à doença em dois alelos (13).

A dosagem quantitativa de cloretos no suor é considerada padrão ouro para o diagnóstico de FC (14). São medidas as concentrações de sódio e cloreto, porém o valor do cloreto é considerado na interpretação do teste. Consideram-se positivos os valores de cloreto no suor acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária. Valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados intermediários e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. O exame do suor já pode ser realizado em crianças com peso acima de 2 kg e com pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida. A aferição do sódio no suor é importante como forma de controle de qualidade do exame, pois a diferença entre os valores de sódio e cloreto não deve ser maior do que 15 mEq/L. O peso da amostra de suor deve ser maior do que 75 mg para maior confiabilidade dos resultados (5).

O estudo genético inclui a pesquisa de mutações da FC e o diagnóstico pode ser confirmado se encontradas mutações responsáveis pela doença em dois alelos. Atualmente, pelo sequenciamento genético, mais de 2.000 mutações foram descritas, sendo a mais comum a F508del. Quando são pesquisadas apenas as mutações mais frequentes, a falha em identificar alguma mutação não exclui o diagnóstico (5, 15, 16).

O teste de triagem neonatal é realizado pela dosagem de tripsina sérica imunorreativa (TIR) e identifica os recém-nascidos com suspeita de FC. Nos doentes de FC, os valores da TIR estão duas a cinco vezes acima do valor normal esperado. Uma dosagem da TIR alterada deve ser repetida com 3 a 4 semanas de idade. A dosagem da TIR é somente um teste de triagem, não conferindo diagnóstico e sua positividade indica somente que o paciente necessita ser investigado para FC por meio da dosagem de eletrólitos no suor e, quando disponível, estudo genético (17).

O diagnóstico de IPE da FC pode ser feito pela dosagem de elastase de origem pancreática nas fezes. Em indivíduos com sinais clínicos inequívocos de má-absorção, como descrito no diagnóstico clínico, esse exame pode ser dispensado. Em casos duvidosos ou em lactentes amamentados ao seio, quando a frequência de evacuações é elevada, o diagnóstico precoce da insuficiência pancreática pode ser confirmada pela dosagem de elastase fecal. A dosagem da elastase fecal é realizada em uma amostra de fezes e não exige a interrupção do tratamento com enzimas pancreáticas, sendo valores abaixo de 200 mcg/g indicativos de insuficiência pancreática (18-24).

A IPE também pode ser aferida por testes diretos (p. ex.: aspirado duodenal após estimulação do pâncreas) e indiretos (p. ex.: dosagem de gordura em coleta de fezes de 72 horas) (25). Os testes diretos exigem realização de procedimento invasivo e, entre os indiretos, a coleta de fezes durante 72 horas requer simultaneamente o inventário dietético minucioso e a suspensão do uso de enzima pancreática, além de ambos serem exames dispendiosos. Por esses motivos, a dosagem de elastase fecal é utilizada, pois, comparativamente, é um exame de coleta fácil e não exige a suspensão do tratamento de reposição enzimática (26).

## 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico confirmado ou com suspeita de FC e evidência clínica ou laboratorial de insuficiência pancreática.

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

## 6. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que o diagnóstico e a prescrição de lipase sejam realizados por médico vinculado a CR de FC, assegurando-se o atendimento e acompanhamento por equipe multidisciplinar.

## 7. TRATAMENTO

O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado a um aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, resultando na redução da frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença (22, 27-35).

As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno. Quando administradas pela via oral, as enzimas pancreáticas sofrem inativação pela acidez do estômago. Por esse motivo, a maioria das enzimas é apresentada na forma de grânulos ou microesferas revestidas externamente para assegurar a proteção no meio ácido do estômago, permitindo a dissolução das mesmas somente em pH acima de 5,5 em nível duodenal (8,36).

Os componentes básicos dos suplementos pancreáticos incluem as enzimas digestivas lipase, amilase e protease. Existe, no entanto, uma grande variabilidade entre as diferentes formulações e apresentações de enzimas pancreáticas disponíveis no mercado internacional em relação à sua composição, atividade enzimática, formulação, estabilidade e biodisponibilidade, o que pode interferir na resposta clínica ao tratamento (33-35,37-39). No Brasil, o único medicamento disponível é a pancreatina.

### 7.1 FÁRMACO

- Pancreatina: cápsulas de 10.000 e 25.000 unidades internacionais (UI) de lipase.

A dose em UI é baseada na quantidade de lipase presente na formulação.

### 7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial pode ser estimada com base no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 500 a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, podendo aumentá-la se a resposta terapêutica não for satisfatória, medida pela persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal.

A dose máxima diária não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pois há maior risco de colonopatia fibrosante em pacientes que recebem doses elevadas de enzimas (40-42).

As recomendações para o uso de enzima pancreática incluem (43, 44):

- a) administração do medicamento antes das refeições e de lanches;
- b) as cápsulas devem ser ingeridas preferencialmente inteiras antes de cada refeição;
- c) se o tempo da refeição se prolongar por mais de 40 minutos, é conveniente que sejam administradas no início e durante a refeição;

d) atenção especial em relação a lactentes e crianças que, por não conseguirem deglutir as cápsulas, devem receber o conteúdo das mesmas misturado ao leite materno, purê ou suco de maçã, fórmula infantil, ou suco de laranja. O contato direto contínuo das microesferas com a mucosa oral deve ser evitado, pois pode causar úlceras. A boca deve ser inspecionada após as refeições e as microesferas retiradas, se necessário. As cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento (45);

e) determinados alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente, tais como frutas (exceto abacate), vegetais (exceto batata, feijão e ervilha), mel e geleia.

Nos pacientes em uso de doses altas de enzima pancreática e com persistência de sinais e sintomas de má-absorção intestinal, pode ser considerado o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H<sub>2</sub> da histamina para tentar reduzir a acidez gástrica e, conseqüentemente, reduzir a inativação da enzima pancreática no estômago (46, 47). Apesar de os ensaios clínicos na literatura não serem conclusivos em relação a essa conduta (48, 49), o uso desses medicamentos pode ser indicado, com monitorização da resposta clínica individual.

### 7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

### 7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento objetiva a correção da disfunção pancreática, favorecendo a absorção de gordura e dos demais nutrientes da dieta e o controle dos sintomas digestivos e promovendo os adequados crescimento pondero-estatural e desenvolvimento (6).

## 8. MONITORIZAÇÃO

A resposta ao tratamento necessita ser reavaliada individualmente, devendo a dose da enzima pancreática ser ajustada conforme os sintomas gastrointestinais, as características das fezes e o estado nutricional do doente (50).

Nos pacientes que persistirem com esteatorreia, mesmo em uso de doses elevadas de enzima pancreática, está indicado investigar outras enfermidades, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar, entre outras. Inexiste um tempo de monitorização que possa ser predeterminado. Usualmente é indicado aumento lento e gradual da enzima pancreática e, como também depende da dieta do paciente, o tempo de observação varia em cada caso. O importante é que os pacientes que já tiverem alcançado a dose máxima e persistirem com esteatorreia sejam investigados (8).

Os efeitos adversos que podem surgir com o uso excessivo de enzima digestiva são hiperuricemia, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas da enzima) (40, 41) e uricosúria (36).

## 9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e da adequação de uso do medicamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

## 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr.* 1998;132(2):255-9.

2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22.
3. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13Suppl 1:S3-22.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *ClinBiochem.* 2012;45(15):1132-44.
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181 S : S4-S15.
6. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 1994;15(5):192-200.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
8. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *PediatrPulmonol.* 2006;41(1):35-49.
9. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, Massie J, McKay K, Gruca M, et al. Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):842-6.
10. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2005;40(2):199-201.
11. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet.* 1992;50(6):1178-84.
12. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009; 155(6Suppl):S73-93.
13. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61(7):627-35.
14. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
15. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(1):51-65.
16. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179-96.
17. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *CurrOpinPediatr.* 2003;15(3):309-15.
18. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(2):71-6.
19. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145(3):322-6.
20. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przylawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e7.
21. Walkowiak J, Lisowska A, Przylawski J, Grzymislawski M, Krawczynski M, Herzig KH. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *ActaPaediatr.* 2004;93(8):1042-5.
22. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J CystFibros.* 2002;1(4):265-8.

23. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol*. 2006;41(9):901-8.
24. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12.e1.
25. Caras S, Boyd D, Zipfel L, Sander-Struckmeier S. Evaluation of stool collections to measure efficacy of PERT in subjects with exocrine pancreatic insufficiency. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2011;53(6):634-40.
26. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr*. 2000;159(8):563-8.
27. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):658-66.
28. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:898193.
29. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1932-8.
30. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *AlimentPharmacolTher*. 2004;20(11-12):1365-71.
31. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009;38(6):693-9.
32. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig Liver Dis*. 2000;32(5):406-11.
33. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *ClinTher*. 2010;32(1):89-103.
34. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):370-7.
35. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment PharmacolTher*. 2010;31(1):57-72.
36. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J ClinPharmacol*. 1994;34(2):158-66.
37. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008227.
38. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(5):350-6.
39. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):351-64.

40. Häusler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S. Fibrosingcolonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut*. 2000;47(4):598.
41. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosingcolonopathy. *J PediatrGastroenterolNutr*. 1998;26(1):80-4.
42. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosingcolonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995;127(5):681-4.
43. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(7):813-7.
44. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
45. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2011;53(1):61-4.
46. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999;28(2):129-36.
47. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):760-3.
48. Ng SM, Franchini AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD003424.
49. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD003424.
50. Baker SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *TherClinRiskManag*. 2008;4(5):1079-84.

## APÊNDICE

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### BUSCAS ANTERIORES

Para a análise da eficácia das enzimas pancreáticas no tratamento da insuficiência pancreática em pacientes com fibrose cística, foram realizadas buscas nas bases MEDLINE/PubMed e Cochrane.

Na base MEDLINE/PubMed, foram localizados 110 estudos conforme os seguintes critérios de busca: ("pancreas"[MeSH Terms] AND "pancreas"[All Fields] AND "pancreatic"[All Fields]) AND ("enzymology"[Subheading] AND "enzymology"[All Fields] AND "enzymes"[All Fields] AND "enzymes"[MeSH Terms]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] AND ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) AND "cystic fibrosis"[All Fields]).

Na base de dados Cochrane, foram usadas as estratégias de busca “cysticfibrosis”, “pancreaticenzymes” e não foram localizadas revisões sistemáticas.

Foram selecionados para avaliação ensaios clínicos randomizados publicados até a data limite de 16/11/2009. Não foram encontradas meta-análises nem revisões sistemáticas. Foram excluídos estudos sobre o uso de enzimas em outras doenças, estudos de adesão ao tratamento e qualidade de vida e estudos de correlação da insuficiência pancreática com o genótipo.

Em 2014, para fins de atualização do Protocolo, foram realizadas novas buscas. Na base MEDLINE/PubMed, em 06/08/14, foram utilizados os termos e limites: ("CysticFibrosis"[Mesh]) AND "ExocrinePancreaticInsufficiency"[Mesh], ClinicalTrial, SystematicReviews, Meta-Analysis, RandomizedControlledTrial, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Spanish, Portuguese,

sendo localizados 17 artigos. Dos sete artigos selecionados, um já havia sido citado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) anterior, sendo seis incluídos no presente Protocolo.

Na base Embase, em 11/06/2014, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp AND 'therapy'/exp AND 'pancreas exocrine insufficiency'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim), sendo localizados 17 artigos. Dos oito artigos selecionados, quatro já haviam sido incluídos pela busca Embase, um já havia sido citado no PCDT anterior, sendo três incluídos no presente Protocolo.

Na Cochrane Library, em 25/11/2014, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis' AND 'pancreas exocrine insufficiency', reviews, publicados de 2009 a 2014, sendo localizados oito artigos. Foram selecionados dois artigos para inclusão no presente Protocolo.

Foram também incluídos 12 artigos baseados na consulta de consensos de sociedades nacionais e internacionais, base de dados UpToDate, versão de 22/09/2014, além de artigos de conhecimento dos autores. Dois artigos contidos na versão anterior foram excluídos do presente Protocolo.

Nos critérios de busca, foram excluídos estudos sobre o uso de enzimas em outras doenças, suplementação vitamínica, estudos de aderência ao tratamento e qualidade de vida e estudos de correlação da insuficiência pancreática com o genótipo, doença pulmonar, diabetes, pancreatite, doença óssea e dieta.

#### BUSCA ATUAL

Em 01/11/2016, para fins de nova atualização do Protocolo, foram realizadas novas buscas.

Na base MEDLINE/PubMed foram utilizados os termos e limites: ("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]). Filters activated: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/08/06, Humans, English, Portuguese, Spanish., sendo localizados três artigos. Nenhum artigo foi selecionado para inclusão no presente Protocolo.

Na base Embase, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis' AND ('therapy'/exp OR 'therapy') AND ('pancreas exocrine insufficiency'/exp OR 'pancreas exocrine insufficiency') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [11-6-2014]/sd NOT [1-11-2016]/sd, sendo localizados dois artigos. Nenhum artigo foi selecionado para inclusão no presente Protocolo.

Na biblioteca Cochrane Library, foram utilizados os termos e limites 'cystic fibrosis' AND 'pancreas exocrine insufficiency', reviews, publicados de 2014 a 2016, sendo localizados oito artigos. Foi selecionado um artigo para inclusão no presente Protocolo.

Foram excluídos estudos sobre outras doenças, suplementação vitamínica, estudos de adesão ao tratamento e qualidade de vida, uso de novos testes para avaliação de insuficiência pancreática, intervenção dietética e gasto energético, terapia hormonal em pacientes com baixa estatura, terapia com potenciadores de CFTR, apresentações do medicamento indisponíveis no Brasil, bem como estudos sobre risco genético para FC.

#### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE PANCREATINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento pancreatina indicado para o tratamento da fibrose cística – insuficiência pancreática.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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

- correção da má-absorção de nutrientes;
- controle dos sintomas digestivos;
- adequado desenvolvimento e crescimento.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, não interrompo o tratamento e aviso imediatamente o médico;

- contraindicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou à proteína de suínos;

- bebês e crianças pequenas não conseguem deglutir as cápsulas e, portanto, as mesmas devem ser abertas e seu conteúdo misturado ao leite materno, purê ou suco de maçã, fórmula infantil ou suco de laranja, **conforme orientação de meu médico**. O contato direto **prolongado** das microesferas com a boca deve ser evitado, pois pode causar úlceras. A boca deve ser inspecionada após as refeições e as microesferas retiradas, se necessário;

- as cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento;

- as reações adversas mais comuns, mas com baixa ocorrência, incluem náusea, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele;

- doses elevadas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia) e colonopatia fibrosante.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

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