

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União

**Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde****PORTARIA Nº 224, DE 10 DE MAIO DE 2010**

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

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

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS Nº 6, de 28 de janeiro de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma dos anexos desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - FIBROSE CÍSTICA - MANIFESTAÇÕES PULMONARES (Anexo I) e PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - FIBROSE CÍSTICA - INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA (Anexo II).

§ 1º Os Protocolos, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral das manifestações pulmonares e da insuficiência pancreática devidas à Fibrose Cística, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desses Protocolos para fins de dispensação de medicamentos neles previstos.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento das manifestações pulmonares e da insuficiência pancreática devidas à Fibrose Cística, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme os modelos integrantes dos Protocolos.

§ 4º Os gestores estaduais 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 no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS Nº 263, de 18 de julho de 2001, publicada no Diário Oficial da União Nº 139-E, de 19 de julho de 2010.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO I

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

FIBROSE CÍSTICA - MANIFESTAÇÕES PULMONARES

1. METODOLOGIA DE BUSCA DE LITERATURA

Para a análise de eficácia do uso de alfadornase na Fibrose Cística 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 a data limite de 31/07/2009. Na base Medline/Pubmed foram localizados 107 trabalhos com estes critérios de busca, sendo 48 revisões. Foram priorizados os ensaios clínicos randomizados e excluídos os estudos do uso da alfadornase em outras doenças. Na base Cochrane foi selecionada 1 revisão sistematizada publicada em 1998 e que permanece inalterada em 2009.

Na base Medline/Pubmed: "dornase"[All Fields] AND "alfa" [All Fields]; domase[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]. Limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review".

Na base Cochrane: "dornase alfa"; "mucolytics"

2. INTRODUÇÃO

A fibrose cística, também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos (1). No Brasil a incidência ainda é ignorada, contudo estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo (2). A vida média dos pacientes com fibrose cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença (3).

A fibrose cística é uma doença multissistêmica, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatogenia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica e infecção bacteriana. As alterações pulmonares iniciam nas vias aéreas menores e são progressivas, evoluindo para o surgimento de bronquiectasias, fibrose pulmonar e cor pulmonale. Os principais componentes do muco viscoso das vias aéreas do paciente com fibrose cística são a mucina e o pus derivado do DNA (ácido ribonucléico) intracelular liberado pela degranulação dos neutrófilos (4-5).

Este Protocolo visa a estabelecer critérios de tratamento da doença respiratória especificamente com a alfadornase.

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

- E 84.0 Fibrose Cística com manifestações pulmonares
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

4. DIAGNÓSTICO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorréia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária do paciente, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Já ao nascer, 10% a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial.

O sintoma respiratório mais freqüente é tosse persistente, que pode inicialmente ser seca e tornar-se aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucóide a francamente purulento. A radiografia de tórax destes pacientes pode inicialmente apresentar sinais de hiperinsuflação e espessamento brônquico, mas com o tempo podem surgir atelectasias segmentares ou lobares. O achado de bronquiectasias é mais tardio. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento do caráter da tosse, taquipnéia, dispnéia, mal estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e cor pulmonale são eventos finais.

Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes.

Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ser a primeira manifestação da doença. Distensão abdominal, evacuações com gordura e baixo ganho de peso são sinais e sintomas fortemente sugestivos de má absorção intestinal que, na maioria dos casos, deve-se à insuficiência pancreática exócrina.

No sistema reprodutor observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres (6).

4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de fibrose cística é clínico e confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou pelo estudo genético com a identificação de duas mutações para a fibrose cística (7). O teste mais fidedigno é a análise iônica quantitativa do suor estimulado pela pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor acima de 60mEq/L em pelo menos duas aferições (8).

Os exames da função pulmonar, como a espirometria, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. Considera-se o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) como o melhor parâmetro da função pulmonar para monitorização da doença respiratória.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes com diagnóstico confirmado de fibrose cística e doença pulmonar com pelo menos um dos seguintes critérios:

- escarro persistentemente espesso, difícil de expectorar;
- pacientes com supuração pulmonar persistente e volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) < 70% mesmo após terapia máxima da doença pulmonar;
- sibilância persistente não responsiva ao tratamento com nebulização e broncodilatador;
- alterações radiológicas persistentes ou recorrentes no estudo convencional de tórax, decorrentes da impactação de secreções;
- alterações radiológicas evidenciadas através de tomografia de tórax, especialmente em pacientes com idade inferior a 6 anos, decorrentes da impactação de secreções;
- pacientes com exacerbações pulmonares freqüentes apesar da terapia máxima e tratamento das infecções (9-12).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Hipersensibilidade comprovada a alfadomase ou aos componentes do produto.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que a prescrição da alfadomase seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

8. TRATAMENTO

O tratamento das manifestações pulmonares de todo paciente com fibrose cística deve incluir um programa de fisioterapia respiratória, hidratação, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação de secreções.

A alfadomase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com fibrose cística e um dos responsáveis pelo aumento da sua viscosidade (15).

Vários estudos demonstram que a alfadomase é segura, efetiva e bem tolerada nos pacientes com doença pulmonar leve, moderada ou grave (12; 16-21). Os estudos de curto e longo prazo relatam uma melhora máxima do VEF1 de cerca de 5% a 13%, conforme a gravidade da doença (16 - 20). Nos pacientes com doença mais grave, uma terapia mais prolongada pode ser necessária antes do surgimento de um efeito benéfico (23-24). Fuchs e colaboradores mostraram redução significativa dos dias de hospitalização e do uso de antibióticos e melhora dos escores da qualidade de vida em relação ao grupo controle (16). Estudos multicêntricos em curto e longo prazo evidenciaram redução dos sintomas respiratórios e da infecção respiratória (21), diminuição do risco de exacerbações (22-23) e melhora da função pulmonar (10; 16; 18; 20). A administração precoce do tratamento com alfadomase está relacionada à melhora na taxa de declínio da função pulmonar (25).

Embora o uso da alfadomase em dias alternados tenha sido estudado, este regime terapêutico não pode ainda ser recomendado na prática médica, pois foi baseado em apenas um estudo com número reduzido de pacientes (30).

8.1 FÁRMACO

Alfadomase: ampolas de 2,5mg em 2,5ml de solução.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada para a maioria dos pacientes portadores de fibrose cística é uma ampola de 2,5mg uma vez ao dia, utilizando o nebulizador recomendado para o uso da alfadomase (26). Alguns pacientes, especialmente os de mais idade e com maior comprometimento pulmonar, podem se beneficiar com a administração duas vezes ao dia.

Recomenda-se que a alfadomase seja nebulizada pelo menos trinta minutos antes da fisioterapia respiratória (27,28). Deve-se ter especial cuidado com os nebulizadores utilizados, sendo importante sua limpeza e desinfecção, de acordo com recomendações técnicas vigentes.

Deve-se considerar a possibilidade de instilação de alfadomase diretamente nas vias aéreas inferiores através de fibrobroncoscopia na presença de alterações radiológicas causadas por obstrução ou impactação mucóide das vias aéreas (13,14).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIO DE INTERRUPTÃO)

O tratamento é contínuo, sem duração previamente definida. Espera-se melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento (12; 16; 17; 19; 20) e ao longo do tempo que haja uma redução das exacerbações pulmonares (11).

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os possíveis benefícios esperados com o tratamento são melhora do VEF1, diminuição da frequência das exacerbações respiratórias, melhora da qualidade de vida e melhora da hiperinsuflação pulmonar (29).

9. MONITORIZAÇÃO

Deve ser monitorado pela equipe assistente a cada consulta: dose em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento. As ampolas de alfadomase devem ser refrigeradas de 2°-8° C e protegidas da luz.

As reações adversas são raras e incluem alteração da voz, faringite, laringite, erupções cutâneas, dor torácica e conjuntivite (17). Na maioria dos casos são leves e transitórias e não indicam suspensão do tratamento.

Recomenda-se monitorar a resposta terapêutica com controle clínico periódico (cada 2 a 3 meses), realização da espirometria (cada 6 a 12 meses) e radiografia de tórax.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica da dose do medicamento prescrito e dispensado e da adequação de uso.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132:255.

2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, Cardieri J, Ludwig N, Valentin L, Rosario-Filho NA, Camargo Neto E, Lewis E, Giugliani R, Diniz EM, Culpi L, Phillip JA 3rd, Chakraborty R. J. 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. *Cyst Fibros*. 2008 Jan;7(1):15-22.

3. Gerritsen J. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2008; April 24, 358:1873.

4. 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* 1995 Jan;151(1):260

5. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, Chen C, Schink T, Doring G, Koningsbruggen S. van, Wahn U, and Ratjen F. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* vol.169. pp 719-725, 2004.

6. O'Sullivan B. Freedman S D. Seminar - Cystic Fibrosis. *Lancet* 2009 May;373:1891-904.

7. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61:627.

8. Mishra A; Greaves R; Smith K; Carlin JB; Wootton A; Stirling R; Massie J. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008 153(6): 758-63

9. 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 May;31(5):377-82.

10. Robinson E, Goris M L, Zhu H J, Chen, Bhise, Sheikh F, and Moss R B. Dornase Alfa Reduces Air Trapping in Children With Mild Cystic Fibrosis Lung Disease; *Chest* 2005; 128:2327-2335.

11. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):957-69.

12. Jones Ashley P, Wallins Colin, Kearney Catherine E. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art N° CD001127. DOI10.1002/ 14651858. CD001127. pub4..
13. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax* 1995; 50: 1319-1321.
14. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, et al. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 383-8.
15. Shak S. Aerosolized recombinant human DNase I for treatment of cystic fibrosis. *Chest* 1995 Feb;107(2 Suppl):65S-70S.
16. 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;331:637-42.
17. Shah PL, Bush A, Canny GJ, Colin AA, Fuchs HJ, Geddes DM, Johnson CA, Light MC, Scott SF, Tullis DE, et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur Respir J.* 1995 Jun;8(6):954-8.
18. 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 Oct; 110(4): 889- 95.
19. 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;26:155-61.
20. Quan J M, Tiddens A W M, Sy J P, McKenzie S G, Montgomery M D, Robinson P J, Wohl M E B, Konstan M W. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813-20.
21. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2006 Sep;95(9):1070-4.
22. Shah PL, Conway S, Scott SF, 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.
23. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al. Dornase alpha in the treatment of cystic fibrosis in Europe: A report from the Epidemiologic Registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:427-432.
24. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004 apr;37(4):305-10
25. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ. Pulmozyme (Dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; Suppl 29: 337.
26. Geller DE, Eigen H, Fiel SB, Clark A, Lamarre AP, Johnson CA, Konstan MW. Effect of smaller droplet size of dornase alfa on lung function in mild cystic fibrosis. Dornase Alfa Nebulizer Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998 Feb;25(2):83-7.
27. 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 Oct;116(4):e549-54. Epub 2005 Sep 1.
28. 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 Jul;42(7):624-30.
29. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, Moss RB. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest,* 2005 Oct;128(4):2327-35.
30. Suri R, Grieve R, Normand C, Metcalfe C, Thompson S, Wallis C, Bush A. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2002 October; 57(10): 841-846.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Alfadornase

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento alfadornase, indicados para o tratamento da fibrose cística - manifestações pulmonares.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

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

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

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

-não se sabe se o medicamento é excretado no leite; converse com o médico se for amamentar;

-contra-indicação 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 ser assistido, inclusive em caso de eu 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.

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: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

ANEXO II

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

FIBROSE CÍSTICA - INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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 abaixo e não foram localizadas revisões sistemáticas:

"cystic fibrosis"

"pancreatic enzymes"

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

2. INTRODUÇÃO

A fibrose cística, também chamada de mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos (1). No Brasil a incidência ainda é ignorada, contudo estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo (2). A vida média dos pacientes com fibrose cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença (3).

A insuficiência pancreática é a manifestação gastrointestinal mais comum na fibrose cística. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam comprometimento em grau variável da função pancreática no decorrer da vida (4). Estima-se que dois terços dos lactentes apresentam insuficiência pancreática ao nascer (5).

A má absorção intestinal na fibrose cística é multifatorial. A deficiência de enzimas pancreáticas é o fator predominante e decorre da obstrução dos ductos pancreáticos e da destruição progressiva do pâncreas por fibrose. Em consequência, ocorre má absorção dos nutrientes e comprometimento do estado nutricional. A má absorção das gorduras leva à esteatorréia (caracterizada por fezes volumosas, freqüentes, fétidas e oleosas), flatulência, distensão abdominal e deficiência de vitaminas lipossolúveis (5). As manifestações clínicas tornam-se aparentes quando há destruição de mais de 90% do pâncreas exócrino.

A insuficiência pancreática pode variar de intensidade no decorrer da doença, o que requer reavaliação clínica e nutricional dos pacientes para ajuste da dose das enzimas pancreáticas (6).

Este protocolo visa estabelecer critérios de tratamento da insuficiência pancreática especificamente com enzimas pancreáticas.

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

-E 84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais

-E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

4. DIAGNÓSTICO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorréia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária do paciente, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Já ao nascer, 10% a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial (5,6).

O sintoma respiratório mais freqüente é tosse persistente, que pode inicialmente ser seca e tornar-se aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucóide a francamente purulento. A radiografia de tórax destes pacientes pode inicialmente apresentar sinais de hiperinsuflação e espessamento brônquico, mas com o tempo podem surgir atelectasias segmentares ou lobares. O achado de bronquiectasias é mais tardio. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento da tosse, taquipnéia, dispnéia, mal estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e cor pulmonale são eventos finais (4).

Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ser a primeira manifestação da doença (4).

Distensão abdominal, evacuações com gordura e baixo ganho de peso são sinais e sintomas fortemente sugestivos de má absorção intestinal que, na maioria dos casos, deve-se à insuficiência pancreática exócrina (6).

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres (7).

4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de fibrose cística é clínico e confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou pelo estudo genético com a identificação de duas mutações para a fibrose cística (8). O teste mais fidedigno é a análise iônica quantitativa do suor estimulado pela pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor acima de 60mEq/L em pelo menos duas aferições (9).

O diagnóstico de insuficiência pancreática é clínico. Embora não sejam usados como exames diagnósticos de rotina, a dosagem de gordura em coleta de fezes de 72 horas (10) e a elastase fecal (11,12, 13), auxiliam na identificação de insuficiência pancreática.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de fibrose cística e evidência clínica de insuficiência pancreática (esteatorréia).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que a prescrição das enzimas pancreáticas seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação à efetividade do tratamento. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

8. TRATAMENTO

O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado a um aumento do coeficiente de absorção de gordura, redução na frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença (14, 15, 16, 17).

8.1 FÁRMACO

As enzimas pancreáticas encontram-se disponíveis nas seguintes apresentações conforme a concentração em unidades de lipase:

Pancreatina: 10.000 e 25.000U.

Pancrelipase: 4.500, 12.000, 18.000 e 20.000U.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial pode ser estimada baseada no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 500 a 1.000U lipase/Kg por refeição principal, podendo-se aumentar a dose se o paciente persistir com sinais clínicos de insuficiência pancreática (esteatorréia). Doses menores devem ser administradas nas refeições adicionais.

A dose máxima diária não deve ultrapassar 2.500U/kg/refeição ou 10.000U/kg/dia de lipase, pois há relatos de surgimento de colonopatia fibrosante em pacientes que receberam doses elevadas de enzimas (18, 19).

Recomendações para o uso de enzimas pancreáticas (20,21):

- a) devem ser administradas antes das refeições, lanches e bebidas que contenham gordura;
- b) 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) crianças menores, que não conseguem deglutir as cápsulas, podem receber o conteúdo das mesmas misturado à alimentos pastosos e relativamente ácidos tais como purê de maçã, banana e gelatina. As cápsulas contém microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento.
- e) lactentes com menos de quatro meses devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno ou à fórmula infantil;
- f) determinados alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente, tais como frutas (exceto abacate), vegetais (exceto batata, feijão e ervilha), mel e geléia.

Recomenda-se que seja mantida a mesma apresentação de enzimas nos pacientes com resposta clínica favorável. A substituição de uma enzima por outra, mesmo quando mantidas doses equivalentes, pode estar associada à resposta clínica variável, tendo sido inclusive descritos casos de obstrução intestinal. Nos casos em que a troca for inevitável, recomenda-se que esta seja feita de forma gradual e com acompanhamento médico.

Em pacientes com persistência de sinais e sintomas de máabsorção intestinal, pode ser considerado o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H₂ da histamina que podem reduzir a

inativação das enzimas pancreáticas (10, 22).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento objetiva permitir ingestão normal de gordura e demais nutrientes da dieta, controle dos sintomas digestivos, correção da má-absorção e adequado desenvolvimento e crescimento ponderoestatural (5).

9. MONITORIZAÇÃO

A resposta ao tratamento necessita ser reavaliada individualmente e a dose das enzimas pancreáticas deverá ser ajustada conforme os sintomas abdominais, características das fezes e estado nutricional (23).

Nos pacientes que persistirem com esteatorréia, mesmo em uso de doses elevadas de enzimas pancreáticas, está indicado investigar enfermidades como doença celíaca, parasitose, alergia alimentar e outras.

Efeitos adversos que podem surgir com o uso excessivo das enzimas digestivas são hiperuricemia, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas) (18,19) e uricosúria (24).

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica da dose de medicamento prescrito e dispensado e da adequação de uso.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132:255.

2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F 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. Gerritsen J. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2008; April 24, 358:1873

4. Nousia-Arvanitakis, S. Cystic Fibrosis and the Pancreas: Recent Scientific Advances. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29:138.

5. Colin, AA, Wohl, ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 1994;15:192.

6. Littlewood JM; Wolfe SP; Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(1): 35-49.

7. O'Sullivan B. Freedman S D. Seminar - Cystic Fibrosis. *Lancet* 2009 May;373:1891-904.

8. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;

61:627.

9. Mishra A; Greaves R; Smith K; Carlin JB; Wootton A; Sterling R; Massie J. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr* 2008; 153(6): 758-63.

10. Erdman, SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann* 1999; 28:12.

11. Walkowiak, J, Herzig, KH, Strzykala, K, et al. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 110:e7.

12. Walkowiak, J, Lisowska, A, Przyslawski, J, et al. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2004; 93:1042.

13. Meyts, I, Wuyts, W, Proesmans, M, De Boeck, K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2002; 1:265.

14. Stern, RC, Eisenberg, JD, Wagener, JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrealipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1932.

15. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, Duggan C, Wohl ME, Colin P. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (11 - 12) : 1365 - 71 .

16. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, Longo L, D'Orazio C. 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.

17. Santini B, Antonelli M, Battistini A 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.

18. Häusler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut* 2000;47(4):598.

19. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(1):80-4.

20. 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; (7): 813-7.

21. Stallings, VA, Stark, LJ, Robinson, KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:832.

22. 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 Ped.* 2003;(162)11: 760-3.

23. Baker, SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:1079.

24. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol.* 1994 Feb;34(2):158-66.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PANCREATINA OU PANCRELIPASE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento pancreatina ou pancrelipase, indicados 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 as seguintes melhorias:

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

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

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

-contra-indicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a proteína de suínos;

-a cápsula não deve ser rompida, pois o contato do pó com a pele pode causar irritação e a inalação pode causar falta de ar;

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

-doses extremamente altas 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 ser assistido, inclusive em caso de eu 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.

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: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde
