

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Tobramicina para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/02/2016	Profissional de saúde	1ª - Sim, A solução inalatória de tobramicina é considerada evidência A nos mais respeitados Consensos Internacionais para tratamento da doença, ou seja, não usá-la quando existe a indicação precisa é um erro médico.A medicação tem ampla base na literatura há mais de 10 anos.	Clique aqui
		2ª - Sim, Anexei um parecer positivo da Agência NICE, análoga britânica da CONITEC, com parecer completamente diferente a este.	Clique aqui
		3ª - Sim, Se não houver incorporação da tobramicina inalatória, porquê realizar triagem neonatal pública para FC, se não pudermos alterar o curso da doença?	Clique aqui
		4ª - Sim, Solicito a reavaliação do referido parecer com base nas evidências científicas.	Clique aqui
		5ª - Sim, Sou Pneumologista Pediatra e coordeno um Centro de Referência de FC no Hospital Infantil João Paulo II, em Belo Horizonte, MG. Fazemos uso da tobramicina inalatória de acordo com a literatura médica e obtemos ótimos resultados, compatíveis com os descritos nos trabalhos científicos que fundamentam a sua indicação.	Clique aqui
		6ª - Muito ruim	
		7ª - O relatório da CONITEC não favorável à incorporação da tobramicina ao arsenal terapêutico para fibrose cística é lamentável e totalmente equivocado.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Vários trabalhos já mostram evidências diferentes das descritas no parecer inicial. Sugiro ler os dois textos anexos.</p> <p>2ª - Sim, Em fibrose cística a avaliação econômica precisa levar em consideração também a adesão ao tratamento, a redução de exacerbação/necessidades de internação, o comprometimento da assiduidade escolar a/ou a capacidade laboral, entre outros indicadores.</p> <p>3ª - Sim, Se não houver opção de tratamento inalatório para a erradicação e para o tratamento crônico da colonização/infecção por P. aeruginosa, os pacientes com FC terão piora clínica, com maior número de exacerbações e necessidade de internações. Os custos destas serão bem maiores. A piora da doença pode levar a tratamentos mais caros, como oxigenioterapia contínua. Além disso há perda de qualidade de vida e muitas vezes da capacidade laboral, que implica em vários outros custos adicionais,</p> <p>4ª - Sim, Não concordo com o parecer negativo, baseada nos vários aspectos que comentei e em dados acessíveis nas referências anexadas.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Baseada apenas em revisões sistemáticas, exclui ensaios clínicos que trazem evidências consistentes e mais recentes. Me parece um parecer realizado sem a presença de médico especialista em tratamento de FC. Sugiro agregar um expert em FC para o parecer definitivo.</p>	<p>Clique aqui</p>
27/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, 8.º uso da tobramicina inalatória tem nível de evidência A tanto para tratamento curativo como para tratamento supressivo das infecções de vias aéreas por P.a. Konstan MW . Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial .J.Cystic fibrosis 2011, Jan;10(1):54-61</p> <p>2ª - Sim, Minha experiência clínica e da literatura O Uso da Tobramicina inalatória diminuiu o número de internações hospitalares para tratamento de infecções por pseudomonas aeruginosa</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Sou pneumologista pediátrica e trabalho com fibrose cística (FC) há 23 anos. Baseado na experiência clínica de todos esses anos e acompanhando a literatura médica e o tratamento da FC em centros internacionais, a tobramicina DEVE sem dúvida ser incorporada no rol de medicações a esses pacientes, devendo ser usada naqueles com colonização crônica por Pseudomonas aeruginosa independente da sua gravidade nos testes de função pulmonar e também no tratamento de erradicação da Pseudomonas aeruginosa. Chamou-me a atenção a não citação do maior estudo com tobramicina inalatória, que foi a base para a sua aprovação pelo FDA (Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340:23-30). Esse foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado que avaliou o uso de tobramicina 2 vezes ao dia, durante 24 semanas, em ciclos intermitentes de 28 dias com e 28 dias sem a tobramicina. Foram avaliados 520 pacientes com FC acima 6 anos, colonizados cronicamente por Pseudomonas aeruginosa, com VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) entre 25-75% dos valores previstos. Os resultados mostraram uma melhora média no VEF1 de 10% na vigésima semana de tratamento, diminuição na densidade de Pseudomonas aeruginosa no escarro e redução (em 26%) no número de internações e no uso de antibiótico endovenoso (em 36%) no grupo com tratamento ativo comparado ao placebo. As últimas diretrizes americanas sobre tratamento crônico da FC recomendam o uso de tobramicina inalatória nos pacientes com FC e colonização crônica por Pseudomonas aeruginosa - se doença moderada-grave, com nível de evidência A, se doença leve, com nível de evidência B (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;176(10):957-69; Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):680-9).</p> <p>2ª - Sim, Apesar do alto custo da tobramicina inalatória, a sua falta levará a maiores índices de exacerbações infecciosas da doença pulmonar, o que levará a aumento das internações hospitalares desses pacientes. Considerando-se que em média essas internações duram 14 dias e usa-se de 2 a 3 antibióticos endovenosos de custo moderado durante essas internações (geralmente ceftazidima OU meropenem OU piperacilina-tazobactam associados a amicacina ou tobramicina e também à oxacilina quando houver colonização por Staphylococcus aureus) o custo/paciente poderá ser ainda mais alto visto que no custo da internação hospitalar incluem-se outros custos além da antibioticoterapia. Com a falta de leitos hospitalares que o SUS disponibiliza, haverá ainda mais pacientes nas macas dos corredores dos pronto-socorros.</p> <p>3ª - Sim, O custo da tobramicina inalatória é alto, mas se bem usada poderá poupar recursos que surgirão com o aumento das internações hospitalares, como já mencionado. Quando a tobramicina é usada no tratamento da colonização inicial pela Pseudomonas aeruginosa. em ciclos de 1 a 2 meses consecutivos, na tentativa de erradicá-la, consegue-se em grande parte dos casos postergar-se a colonização crônica por</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Pseudomonas aeruginosa e com isso o tratamento contínuo em meses alternados com a tobramicina inalatória, reduzindo-se custos a médio e longo prazo. Isso foi demonstrado em estudo canadense que usou um protocolo de erradicação de Pseudomonas aeruginosa com antibioticoterapia sistêmica e inalatória com colistimetato (Lillquist YP, Cho E, Davidson AG. Economic effects of an eradication protocol for first appearance of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients: 1995 vs. 2009. J Cyst Fibros. 2011;10(3):175-80).</p> <p>4ª - Sim, É inaceitável, em pleno século XXI, não termos disponibilizada no Brasil, para os casos de FC bem indicados, a tobramicina inalatória. medicação essa que foi aprovada para essa finalidade pelo FDA-EUA há quase 2 décadas.</p> <p>5ª - Sim, Nesse momento, acho que a CONITEC também deveria avaliar a inclusão da TOBRAMICINA EM PÓ, que poderia ser usada em substituição à tobramicina em solução para um subgrupo de pacientes que tem basicamente o mesmo critério de uso da tobramicina em solução, mas que consigam usar o sistema de pó seco. Isso facilitaria a adesão ao tratamento, pelo tempo significativamente mais curto desta inalação e provavelmente melhoraria a qualidade de vida desses pacientes que usam inúmeras terapias no decorrer do dia e por toda a vida.</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Faltou mencionar estudos importantes, que ratificam todos meus comentários acima.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
29/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, A conclusão é de um estudo publicado em dezembro no New England Journal of Medicine, que analisou 80 mil nascimentos no estado americano do Oregon.Segundo a pesquisa, a cada 1000 partos planejados para acontecer fora do hospital, 3,9 bebês morreram no parto ou no primeiro mês de vida. No hospital, a taxa caiu para 1,8 por 1000.Além da maior mortalidade, os partos em casa resultaram em mais casos de convulsões neonatais e mais necessidade de transfusão de sangue para as mães e ventilação mecânica para os bebês.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, parto deve ser feito em ambiente hospitalar, a paciente não tem juízo de valor sobre a gravidade ou não do seu caso, pode ser avaliada por pessoas não preparadas, de forma que pode haver impacto na saúde neonatal e aumento da mortalidade materna. parto domiciliar se tornou um filão econômico, e muitos acontecem sem médico presente. considero o fato um retrocesso. Não vamos esquecer que o país que mais tem parto domiciliar é o que mais tem crianças com paralisia cerebral</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - parto pode ser feito por obstetrix desde que seja em ambiente hospitalar e sob supervisão médica, bem como a existência de pediatra para receber esse bb. Abrir mão disso é um retrocesso.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/03/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Sim, Meu filho Rafael Lemgruber Francischetto já apresentou resultado positivo para bactéria pseudomonas em três diferentes ocasiões e mas treze vezes fez uso da tobramicina inalatoria, nunca tendo apresentado qualquer reação ou efeito colateral. Ao termino dos tratamentos repetiu o exame e a bactéria pseudomomas havia sido eliminada.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Os pacientes de fibrose cística necessitam utilizar todas as opções de tratamento disponíveis no combate à colonização por pseudomonas, na medida em que tal bactéria é extremamente nociva e uma vez colonizados os pacientes passam por internações constantes, custo este bem maior a ser suportado pelo Estado, com uso de antibióticos de ponta e de custo bem elevado. É surreal que o mundo todo utilize a tobramicina no tratamento da fibrose cística e o Brasil ainda discuta sua utilização.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª -</p>	
03/03/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, A tobramicina em solução para nebulização promoveu ganho de função pulmonar e qualidade de vida para os pacientes portadores de fibrose cística. Não é diferente com a apresentação em pó seco. Melhora dos parâmetros da função pulmonar, automaticamente, leva a melhor controle da doença e menor número de internações para tirar o paciente de uma exacerbação da doença.</p> <p>2ª - Sim, A antibioticoterapia inalatória é uma estratégia utilizada tanto na erradicação da Pseudomonas aeruginosa (primocolonização) quanto no tratamento de supressão dos infectados crônicos. As duas estratégias levam a ganho da função pulmonar e melhora dos escores de qualidade de vida. Ao inibir a população bacteriana, ocorre menor o volume de internações por exacerbação da doença.</p> <p>3ª - Sim, O período de internação de um portador de fibrose cística devido exacerbação da doença varia entre 2 a 3 semanas. Geralmente, utiliza-se a combinação de 3 ou 4 antibioticos (ceftazidime, tobramicina EV e oxacilina). Além disso, oxigenoterapia, suplementos dietéticos e fisioterapia respiratória uma ou duas vezes por dia. A antibioticoterapia inalatória tem como objetivo diminuir as exacerbações e, conseqüentemente, necessidade de internação hospitalar.</p> <p>4ª - Sim, A inserção da tobramicina vai permitir melhor controle da doença e diminuir o volume de internações por exacerbação da doença.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/03/2016	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito ruim 7ª -	
04/03/2016	Interessado no tema	1ª - Sim, Acho importante que este medicamento entre no SUS. Devido relatos de melhoria no quadro clínico dos pacientes. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	
05/03/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, A tobramicina é indicada em vários países . 5ª - Não 6ª - Boa 7ª -	
05/03/2016	Paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/03/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
10/03/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O uso da tobramicina inalatória em pacientes portadores de Fibrose Cística que estão infectados com a Pseudomonas aeruginosa é prática médica consagrada pela prática e por estudos científicos, com excelente tolerância pela maioria dos pacientes. Sendo considerado má prática do medico assistente, quando não utiliza esta medicação em pacientes com critério clínico para o uso.</p> <p>2ª - Sim, O uso da tobramicina inalatória permite duas vantagens principais: maior estabilidade clínica do paciente cronicamente infectado, com menor internações; e maior sucesso na descolonização dos pacientes inicialmente contaminados com menor uso de antibióticos orais e venosos, menor internações e maior e melhor sobrevida.</p> <p>3ª - Sim, O uso da tobramicina inalatória para os pacientes com indicação de seu uso possibilitará menor numero de internações e consequente redução dos gastos totais com os pacientes de Fibrose Cística.</p> <p>4ª - Sim, A Conitec não considerou toda literatura científica mundial que suporta o uso crônico ou pontual da Tobramicina Inalatória em pacientes portadores de Fibrose Cística que estão contaminados com a bactéria Pseudomonas aeruginosa.</p> <p>5ª - Sim, O uso de qualquer terapeutica custeada pelos cofres públicos sem a devida evidencia científica é totalmente inadequado, porém não implementar terapeuticas consagradas além de prejudicar os pacientes, eleva secundariamente o gasto publico com internações desnecessárias e impede que os profissionais de saúde trabalhem dentro das normas tecnicas corretas.</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª -</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/03/2016	Empresa	<p>1ª - Sim, I – DA INFECÇÃO PULMONAR NA FC e DA EFICÁCIA DA TOBRAMICINA INALATÓRIA A efetividade dos antibióticos para prevenir e controlar a infecção pulmonar na fibrose cística (FC) é essencial na melhora da qualidade de vida dos pacientes, e com o uso sistemático de antibióticos, houve um aumento na sobrevivência destes pacientes—de 14 anos em 1969 para mais de 30 anos em 2001. Apesar disso, 80% dos pacientes com FC vão se tornar colonizados por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, e 90% evoluirão para doença pulmonar progressiva crônica fatal. E a idade de início da infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> é um preditor da idade do óbito. A infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> impacta negativamente no progresso da doença pulmonar e na expectativa de vida. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é a bactéria gram negativa mais frequente nos portadores de fibrose cística, podendo desencadear exacerbação e progressão da doença pulmonar. Os antibióticos inalados são utilizados como terapia de manutenção, com o objetivo de manter o controle da concentração das colônias de bactérias. Portanto, e ainda por se tratar de enfermidade crônica, não há que se falar em erradicação da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, conforme publicação utilizada pela própria Comissão em sua análise de evidências clínicas (“once chronic infection is established P.A is virtually impossible to eradicate and is associated with increased mortality and morbidity” – referência 13 do Relatório de Recomendação da CONITEC) De outro lado, deve-se atentar que para o manejo das infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, a tobramicina inalatória é recomendada em diversos consensos internacionais para melhorar a função pulmonar e evitar as exacerbações da infecção crônica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Existem evidências científicas robustas de que o uso dos antibióticos inalatórios (AIs) melhora a função pulmonar, diminui a deterioração da função pulmonar e reduz o número de hospitalizações, proporcionando, portanto, melhora na qualidade de vida do paciente. Portanto, a resposta à pergunta elementar formulada no relatório de recomendação da CONITEC passa pelo impacto nos desfechos mencionados acima e não pela eficácia do tratamento para exacerbações pulmonares. A tobramicina inalatória tem papel de tratamento a longo prazo, logo seu custo-efetividade para o sistema público de saúde não depende de uma análise sobre a função do tratamento em exacerbações pulmonares, como tentou demonstrar o relatório por diversas vezes em seu capítulo 6. Neste sentido, a referência (13) do referido relatório, cujo estudo se propõe a pesquisar a erradicação da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, não deveria ter o papel central que lhe foi dado como evidência para responder à questão: “nos pacientes com FC o uso de tobramicina inalatória reduz infecções respiratórias ou impacta outros desfechos importantes para o paciente?”. Em vista da característica de longo prazo da infecção em análise, outras evidências e consensos deveriam constituir a base de tal resposta. Adicionalmente, a comparação entre tobramicina intravenosa e tobramicina inalada não é cabível, tendo em vista a notória nefrotoxicidade e ototoxicidade da forma IV, seu custo (internação) ao sistema público e, por fim, mas não menos importante, o fato de que a administração de antibióticos por via inalatória tem a vantagem da deposição da droga diretamente no sítio da infecção e reduz o risco de toxicidade sistêmica. Neste sentido, é importante frisar que a deposição direta do antibiótico nas vias aéreas, minimiza a exposição sistêmica e efeitos adversos.</p> <p>II – DO CONSENSO DA FUNDAÇÃO DE FC PULMONAR (CFF) – EUANo consenso da Fundação de Fibrose Cística Pulmonar norte-americano, pode-se identificar as seguintes recomendações que corroboram as evidências clínicas acima mencionadas: &#61550; Recomendação 1: A CFF recomenda fortemente a terapia com antibioticoterapia</p>	<p>Clique aqui</p>

variável em função do volume: no caso do BRAMITOB a concentração é de 75 mg/mL em 4mL e no TOBI e TOBRAZOL a concentração é de 60 mg/mL em 5 mL, resultando ambas em um total de 300 mg de Tobramicina por ampola;(v) possuem evidências científicas claras e incontestáveis de paridade no tratamento (estudo Poli G et Al anexo), com exceção do tempo para nebulização no caso de BRAMITOB, que por ter menor volume permite uma nebulização mais rápida (7 minutos mais rápido do que uma apresentação com 5ML).(vi) contam com vasta experiência na sua utilização por diversas secretarias de estado da saúde no país.Em segundo lugar, como veremos a seguir, não há estudos comprovando vantagens clínicas e de custo-efetividade entre as apresentações acima citadas e a versão em pó – ZOTEON.Estudo promovido pela NOVARTIS, denominado estudo EAGER, comparou o medicamento ZOTEON (112 mg) com o medicamento tobramicina nebulizavel (300mg) (TOBI) também fabricado pela mesma empresa (NOVARTIS). Tal estudo científico é categórico ao frisar a ausência de vantagens clínica de ZOTEON.Em referido estudo pacientes acima de 20 anos de idade receberam tratamento com ZOTEON ou TOBI administrados duas vezes ao dia (no mesmo horário todas as manhãs e noites), durante três ciclos de 28 dias de tratamento e 28 dias sem tratamento (um período total de tratamento de 24 semanas). Os resultados revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos – ambos fazem o que se espera de maneira igualitária, ou seja, mantêm o nível de bactérias baixo durante o tratamento.II – DO CUSTO DOS TRATAMENTOS SEGUNDO INFORMAÇÕES REAIS DO MERCADO PÚBLICOVide tabela anexa.1)TOBI/TOBRAZOLValor CMED PMVG ICMS 0% da Caixa com 56 Ampolas: R\$ 3.718,43 (segundo SE/CMED – 21/08/2015)Valor de mercado da Caixa: R\$ 1.335,60 (segundo ata de registro de preços PR)Valor de mercado por frasco: R\$ 23,85Número de frascos por paciente/ano (bula: 28 dias, 2x ao dia e intervalo de 28 dias): 336 frascos/ano;CUSTO DO TRATAMENTO POR PACIENTE/ANO:R\$ 8.013,602)BRAMITOBValor CMED PMVG ICMS 0% da Caixa com 56 Ampolas: R\$ 3.883,91 Valor de mercado da Caixa: R\$ 1.416,24 (segundo média ponderada de atas de registro de preço em MT, MS, RJ e ES)Valor de mercado por frasco: R\$ 25,29Número de frascos por paciente/ano (bula: 28 dias, 2x ao dia e intervalo de 28 dias): 336 frascos/ano;CUSTO DO TRATAMENTO POR PACIENTE/ANO: R\$ 8.497,443)ZOTEONValor CMED PMVG ICMS 0% da Caixa com 224 cápsulas: R\$ 3.718,43 (SE/CMED – 21/08/2015)Valor de mercado da Caixa com 224 cápsulas: R\$ 5.582,08 (ref. atas de registro de preço ES e BA)Valor de mercado por cápsula: R\$ 24,92 (ref. atas de registro de preço ES e BA)Número de cápsulas por paciente/ano (bula: 28 dias, 4 capsulas 2 x por dia, intervalo de 28 dias): 1.344;CUSTO DO TRATAMENTO POR PACIENTE/ANO: R\$ 33.243,28Nota-se claramente que a apresentação pó de ZOTEON é muito mais onerosa do que as soluções disponíveis, mesmo que se cogitasse impacto com nebulizadores e desinfecção.

3ª - Sim, Tendo em vista os valores calculados na Avaliação Econômica, utilizando-se como base informações de atas públicas referenciadas em panilha anexa, o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia de tobramicina inalável seria de:1)TOBI/TOBRAZOL: R\$ 3.205.440,002)BRAMITOB: R\$ 3.398.976,003)ZOTEON: R\$ 13.297.312,00Referência para numero de casos e Market share é a mesma adotada no quadro 2 do Relatório de Recomendação da CONITEC.

4ª - Sim, Como contribuição à recomendação inicial, sugere-se a utilização de elementos clínicos mais amplos e não só vinculados à erradicação da Pseudomonas aeruginosa, tendo em vista o propósito de controle e

[Clique aqui](#)

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>tratamento a longo prazo da tobramicina inalatória, bem como a utilização de referências reais de mercado para cálculo dos impactos econômicos e orçamentários da incorporação do tratamento vis a vis as varias formulações e formas farmacêuticas registradas nos país.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/03/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Foi com surpresa e incredulidade que li o relatório da CONITEC sobre o uso de tobramicina inalatória para “colonização” das vias aéreas em pacientes com fibrose cística que versa sobre um tratamento que há anos é praticado e, mais do que isto, é reconhecido como um grande diferencial no tratamento da fibrose cística, pois está associado à melhora clínica e, conseqüentemente, da qualidade de vida destes pacientes, e que repercute tanto na redução da piora progressiva da doença pulmonar, na redução das internações hospitalares, uso de antibióticos endovenosos, custo, etc e principalmente, na redução dos efeitos colaterais associados a antibioticoterapia. Tudo me leva a crer que a análise técnica foi induzida ao equívoco por não ter se situado no contexto do tratamento antibioticoterápico em fibrose cística, o qual tem situações e indicações bem peculiares. O documento é todo contraditório, pois parte de um título sobre tratamento de “colonização” e utiliza uma estratégia de busca e critérios de seleção sobre o efeito da tobramicina sobre as “infecções” respiratórias. Sabe-se que estes termos tem definições diferentes. Pelo menos em 3 situações clínicas prescreve-se antibióticos para pacientes com fibrose cística: 1. Para tratamento de erradicação ou descolonização, especialmente da Pseudomonas aeruginosa; 2. Para terapia de manutenção em pacientes cronicamente colonizados por Pseudomonas aeruginosa e 3. Para tratamento das exacerbações (infecções) pulmonares. O primeiro isolamento de Pseudomonas aeruginosa em secreção respiratória deve SEMPRE ser seguido de tentativa de descolonização para retardar ou prevenir a infecção crônica por este germe e suas conseqüências clínicas. O tratamento preconizado inclui a administração de ciprofloxacina via oral associada a antibiótico inalatório (colistimetato de sódio ou tobramicina) ou uso isolado de antibiótico inalatório. Em situações especiais ou de falha de resposta ao tratamento anterior pode ser indicada antibioticoterapia endovenosa, no hospital, por duas a três semanas. Se as culturas persistirem positivas no período de 6 meses, o paciente é considerado como portador crônico de pseudomonas. Conforme a situação clínica é iniciado terapia de manutenção. A infecção broncopulmonar crônica pela pseudomonas na fibrose cística ocorre em grande parte dos pacientes e esta associada a piora da doença pulmonar. Nesta situação, os antibióticos por via inalatória, em especial a tobramicina são de grande valia e reconhecida utilidade clínica. Inclusive, na versão mais recente das recomendações americanas sobre o uso crônico de medicações para tratamento da doença pulmonar (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013) manteve-se a recomendação de usar a tobramicina inalatória para pacientes com fibrose cística acima de 6 anos de idade com doença pulmonar moderada a grave com ALTO GRAU de certeza de benefício e com doença pulmonar leve com MODERADO GRAU de certeza. As recomendações baseiam-se no fato de que diversos estudos tem mostrado que o uso de antibióticos inalatórios a longo prazo promove estabilização ou melhora da função pulmonar, diminui o numero de exacerbações, o uso de antibióticos por via oral ou endovenosa e diminui a densidade de pseudomonas no escarro. Não é esperado, neste contexto, a erradicação da pseudomonas, ou seja, a negatificação das culturas. Portanto, as conclusões da referencia numero 13 do relatório da CONITEC não poderiam ser extrapoladas para esta condição. Para tratamento das exacerbações pulmonares, para as quais aparentemente o relatório foi solicitado, sabe-se que o tratamento precoce e agressivo é crucial para evitar suas conseqüências sobre a doença pulmonar. Os antibióticos, preferencialmente, podem ser utilizados via oral ou endovenosa. O uso inalatório somente não demonstra vantagem sobre esta estratégia e nesta situação clinica. O fato de existir variabilidade da eficácia dos</p>	<p>Clique aqui</p>

nebulizadores é comum a todas as medicações inalatórias e cada medicamento deve indicar o modelo de nebulizador mais adequado. No caso da tobramicina existe orientação específica em bula que o medicamento deve ser inalado com o nebulizador PARI LC PLUS, justamente para minimizar perda de eficácia.

2ª - Não

3ª - Não

4ª - Sim, Foi com surpresa e incredulidade que li o relatório da CONITEC sobre o uso de tobramicina inalatória para “colonização” das vias aéreas em pacientes com fibrose cística que versa sobre um tratamento que há anos é praticado e, mais do que isto, é reconhecido como um grande diferencial no tratamento da fibrose cística, pois está associado à melhora clínica e, conseqüentemente, da qualidade de vida destes pacientes, e que repercute tanto na redução da piora progressiva da doença pulmonar, na redução das internações hospitalares, uso de antibióticos endovenosos, custo, etc e principalmente, na redução dos efeitos colaterais associados a antibioticoterapia. Tudo me leva a crer que a análise técnica foi induzida ao equívoco por não ter se situado no contexto do tratamento antibioticoterápico em fibrose cística, o qual tem situações e indicações bem peculiares. O documento é todo contraditório, pois parte de um título sobre tratamento de “colonização” e utiliza uma estratégia de busca e critérios de seleção sobre o efeito da tobramicina sobre as “infecções” respiratórias. Sabe-se que estes termos tem definições diferentes. Pelo menos em 3 situações clínicas prescreve-se antibióticos para pacientes com fibrose cística: 1. Para tratamento de erradicação ou descolonização, especialmente da *Pseudomonas aeruginosa*; 2. Para terapia de manutenção em pacientes cronicamente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e 3. Para tratamento das exacerbações (infecções) pulmonares. O primeiro isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em secreção respiratória deve SEMPRE ser seguido de tentativa de descolonização para retardar ou prevenir a infecção crônica por este germe e suas conseqüências clínicas. O tratamento preconizado inclui a administração de ciprofloxacina via oral associada a antibiótico inalatório (colistimetato de sódio ou tobramicina) ou uso isolado de antibiótico inalatório. Em situações especiais ou de falha de resposta ao tratamento anterior pode ser indicada antibioticoterapia endovenosa, no hospital, por duas a três semanas. Se as culturas persistirem positivas no período de 6 meses, o paciente é considerado como portador crônico de *pseudomonas*. Conforme a situação clínica é iniciada terapia de manutenção. A infecção broncopulmonar crônica pela *pseudomonas* na fibrose cística ocorre em grande parte dos pacientes e esta associada a piora da doença pulmonar. Nesta situação, os antibióticos por via inalatória, em especial a tobramicina são de grande valia e reconhecida utilidade clínica. Inclusive, na versão mais recente das recomendações americanas sobre o uso crônico de medicações para tratamento da doença pulmonar (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013) manteve-se a recomendação de usar a tobramicina inalatória para pacientes com fibrose cística acima de 6 anos de idade com doença pulmonar moderada a grave com ALTO GRAU de certeza de benefício e com doença pulmonar leve com MODERADO GRAU de certeza. As recomendações baseiam-se no fato de que diversos estudos tem mostrado que o uso de antibióticos inalatórios a longo prazo promove estabilização ou melhora da função pulmonar, diminui o número de exacerbações, o uso de antibióticos por via oral ou endovenosa e diminui a densidade de *pseudomonas* no escarro. Não é esperado, neste contexto,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>a erradicação da pseudomonas, ou seja, a negatificação das culturas. Portanto, as conclusões da referencia numero 13 do relatório da CONITEC não poderiam ser extrapoladas para esta condição. Para tratamento das exacerbações pulmonares, para as quais aparentemente o relatório foi solicitado, sabe-se que o tratamento precoce e agressivo é crucial para evitar suas consequências sobre a doença pulmonar. Os antibióticos, preferencialmente, podem ser utilizados via oral ou endovenosa. O uso inalatório somente não demonstra vantagem sobre esta estratégia e nesta situação clinica. O fato de existir variabilidade da eficácia dos nebulizadores é comum a todas as medicações inalatórias e cada medicamento deve indicar o modelo de nebulizador mais adequado. No caso da tobramicina existe orientação especifica em bula que o medicamento deve ser inalado com o nebulizador PARI LC PLUS, justamente para minimizar perda de eficácia.</p> <p>5ª - Sim, Deve ser citado o tipo de nebulizador recomendado, considerando-se que os mesmos sofrem constante renovação tecnológica</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	
13/03/2016	Interessado no tema	<p>1ª - Sim, Eu acho importante</p> <p>2ª - Sim, Acho a medicação custo acessível</p> <p>3ª - Sim, Não tenho registro</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/03/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, A Cystic Fibrosis Foundation recomenda em grau de recomendação A o uso da tobramicina inalatório para crianças acima de 6 anos de idade com doença moderada ou grave. Recomendação B para doença leve nesta mesma faixa etária.</p> <p>2ª - Sim, A avaliação econômica está correta para todos aqueles pacientes que são colonizados cronicamente pela P. aeruginosa. O uso de tobramicina inalatória intermitente é necessário para manter a população bacteriana sob controle, sem que haja maiores riscos como resistência bacteriana e efeitos colaterais. Utilizar alternativas como internação dos pacientes para fazerem uso endovenoso de Ceftazidima e aminoglicosídeo tem custo superior, pois se usa este esquema endovenoso três vezes ao ano, se por acaso conseguir vaga em leito hospitalar.</p> <p>3ª - Sim, Costumo dizer que impacto orçamentário é um dado muito relativo. Depende de orçamento, de verbas, vontade política etc. Como o uso deste medicamento tem prolongado a sobrevivência dos pacientes com fibrose cística digo que uma vida não tem preço, muito menos custo. A mortalidade infantil no Brasil ainda está acima de níveis considerados razoáveis e muitas destas crianças, na triagem neonatal morrem antes de saberem o seu diagnóstico.</p> <p>4ª - Sim, Deixar de utilizar um medicamento como a tobramicina inalatória em paciente com fibrose cística é anti ético e imoral. Nós como profissionais de saúde não podemos admitir isto e não deixaremos de usá-la. A Cystic Fibrosis Foundation não recomenda o seu uso em menores de 6 anos de idade: mas nós que tratamos de crianças de poucos meses ou poucos anos de idade, conseguimos erradicar muitas vezes a primeira colonização por P. aeruginosa com o uso inalatório de tobramicina, ao invés de internar o paciente para adquirir uma bactéria resistente dentro de nossas enfermarias. Esta recomendação preliminar de não recomendar a incorporação do medicamento no SUS deve ser melhor discutida e ponderada</p> <p>5ª - Sim, O quadro 1 do relatório preliminar mostra claramente as vantagens de se usar a tobramicina inalatória (pontos fortes) enquanto que a conclusão é contrária valorizando as reações colaterais que são muito menores se tivermos de usar a via endovenosa do mesmo medicamento.</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - O relatório apresenta dados de evidência científica mas não leva em consideração as condições clínicas de uma doença rara, geneticamente transmitida e que é considerada a doença genética mais letal nos caucasóides. A dificuldade para se conseguir uma sobrevivência maior é muito grande. Apesar do uso intensivo e frequente de antibioticoterapia, perdemos cinco pacientes - crianças - em 2015 e já duas neste começo de ano, Sem contar que 7 pacientes em Minas Gerais onde a cobertura da triagem neonatal é de 95% dos recém nascidos, foram a óbito antes mesmo de se fazer o diagnóstico pelo teste do suor. Foram diagnosticados após seu óbito pela genética. trata-se de uma doença muito grave.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/03/2016	Sociedade médica	<p>1ª - Sim, Alguns pontos conceituais do documento elaborado pela CONITEC devem ser bem esclarecidos. - A reivindicação do uso da tobramicina inalada em pacientes com fibrose cística e colonizados por Pseudomonas aeruginosa é com intuito de ERRADICAR esta bactéria diante do surgimento das culturas de vigilância de escarro e TRATAMENTO DA INFECÇÃO CRÔNICA para reduzir número de exacerbações e melhorar função pulmonar. Desta forma, não cabe neste documento ressaltar que a tobramicina inalada não deve ser usada pro tratamento de pneumonia ou em casos de exacerbação pulmonar aguda. Este não é o escopo deste documento. - Toda recomendação é baseada única e exclusivamente em revisões sistemáticas. Diversas evidencias de ensaios clínicos randomizados e meta análises não foram incorporadas e documentação fundamental da eficácia do uso de antibiótico inalatório no tratamento da infecção por pseudomonas em fibrose cística não foram levados em consideração. - O documento afirma que os dados são baseados em desfechos substitutos ao passo que aponta dados contundentes da melhora expressiva da sobrevida dos pacientes com fibrose cística (FC). Por se tratar de doença rara, desfechos substitutos são necessários para realização de estudos clínicos uma vez que ensaios clínicos longos e com grande número de pacientes seriam tecnicamente não possíveis de serem realizados. Desta forma, dados de registros de doença são importantes como os dados da Cystic Fibrosis Foundation (EUA), sociedade europeia de FC e sociedade australiana de FC que apontam a terapia de erradicação e tratamento crônico da pseudomonas como medidas essenciais para redução da mortalidade relacionada a FC. Além disso, ganho de função pulmonar e redução do número de exacerbações são desfechos comprovadamente presentes nos estudos com tobramicina inalada e que estão intimamente relacionados a desfechos clínicos mais importantes como mortalidade. - Apesar do uso de tobramicina inalada estar relacionado a um aumento do risco de broncoespasmo, o risco de efeito colateral é muito menor do que o benefício clínico encontrado. Apesar da maior taxa de broncoespasmo, este evento adverso raramente levou o paciente à necessidade de interrupção da droga ou foi considerado como evento adverso sério. - Na página 11, o relatório da CONITEC utiliza a referência 17 para embasar o dado do parágrafo anterior. A referência 17 é uma revisão da Cochrane sobre uso de antibiotico inalatório par tratamento da exacerbação aguda. Mais uma vez é importante ressaltar que este não é o escopo do documento e que a solicitação de incorporação da tobramicina inalada é para o tratamento de erradicação e infecção crônica da pseudomonas. Desta forma, a referencia adequada a ser utilizada deveria ser: Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD001021. doi: 10.1002/14651858.CD001021.pub2. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Ryan G1, Singh M, Dwan K.- Em relação à crítica ao inalador, feita com base na referencia 10, os peritos da CONITEC não levam em consideração outras modalidades de tobramicina inalada como em dispositivo de pó seco e desconsideram a recomendação de que todo medicamento deve ser aplicado conforme recomendações do laboratório que o desenvolveu. Desta forma, o inalador a ser usado deve ser aquele em bula que foi avaliado pelas agencias sanitárias (incluindo o Brasil) e avaliou e comprovou a eficácia e segurança do uso deste medicamento com o inalador proposto no momento da aprovação da droga no país. - Na página 12, é incluindo um parágrafo ressaltando que não há evidencia de uso de tobramicina inalada em pacientes colonizados por Stenotophomonas e Nurkholderia cepacia. Mais uma vez esta é uma informação que foge do escopo que é o uso de tobramicina inalada em portadores de fibrose cística colonizados por Pseudomonas aeruginosa. - Por fim, o texto ressalta a falta de evidencia clínica.</p>	<p>Clique aqui</p>

Contraopondo esta informação, anexamos diversos trabalhos de alto rigor técnico e metodológico que comprovam e indicam a eficácia desta medicação no tratamento da infecção por pseudomonas em portadores de FC. Dados indicam inclusive que uso de tobramicina inalada está associada a redução de mortalidade (anexo) e da taxa de declínio de VEF1 indicando se tratar de terapia modificadora do curso natural da doença (anexo) e referencia abaixo: Long-term benefits of inhaled tobramycin in children with cystic fibrosis: first clinical observations from Poland. Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Respiration. 2008;75(2):178-81

2ª - Sim, O parecer da CONITEC não leva em consideração a prática vigente do tratamento da fibrose cística. O parecer aponta que existem dúvidas sobre o tipo de inalador a ser usado, entretanto é consenso na literatura que os inaladores a jato são os aparelhos a serem usados para aplicação da tobramicina em solução inalada. Além disso, basta seguir as recomendações de bula dos medicamentos para escolha adequada do inalador. O texto aponta, ainda, que haverá um gasto excessivo com aquisição do inalador. Entretanto, a análise da CONITEC desconsidera a própria portaria do Ministério da Saúde sobre o tratamento da fibrose cística que apesar de ser citada no documento, não é levada em consideração em tópicos importantes. A dornase alfa é um medicamento inalatório aprovado pela CONITEC para uso em pacientes com fibrose cística. O uso da dornase alfa também exige o uso de inalador a jato sendo que o mesmo inalador para dornase poderá ser usado para tobramicina. O compressor do inalador pode ser o mesmo, sendo que apenas recomenda-se uso de copos de fornecimento de medicamento diferentes. A atenção terapêutica global do paciente deve ser levada em consideração no momento da avaliação econômica. Virtualmente, todos os pacientes que deverão usar tobramicina por infecção crônica por Pseudomonas apresentam alterações pulmonares estruturais que requerem o uso da dornase alfa. Consequentemente, o uso do inalador não deveria ser um ponto negativo neste processo. Além disso, atualmente outras formulações de tobramicina inalatória como a de pó seco foram desenvolvidas e são inclusive aprovadas no Brasil. Estudos em anexo comprovam a eficácia clínica deste medicamento contra placebo e tobramicina em solução para inalação. Além disso, existem dados de vida real que apontam para melhora em desfechos clínicos importantes quando pacientes fazem uso de estratégias mais simples e de melhor adesão como cápsulas de pó seco para inalação. Estas formulações dispensam a necessidade de uso de inaladores para aplicação da tobramicina inalatória. É importante ressaltar que não cabe aqui a crítica de que há escassez de revisões sistemáticas e de estudos de longa duração. O estudo evolve (em anexo), por exemplo, é um estudo que comparou tobramicina inalatória em pó seco contra placebo e teve que ser interrompido precocemente pois seria anti-ético manter pacientes sem tratamento devido a melhora clínica com uso do antibiótico inalatório. A maior parte dos estudos são de não inferioridade devido o conceito bem estabelecido na literatura que a não utilização de um comparador ativo estaria sendo má prática médica e privando o paciente de tratamento de eficácia reconhecida.

[Clique aqui](#)

3ª - Sim, A primeira frase do documento da CONITEC em relação ao impacto orçamentário é: "Não há dados fidedignos sobre a incidência ou prevalência de casos de fibrose cística no Brasil, nem sobre o percentual de casos com indicação de utilização do antibiótico inalatório." Isto não é verdade uma vez que a fibrose cística é uma das poucas doenças no Brasil que apresenta um grupo de estudos multidisciplinar voltado para estudo e

[Clique aqui](#)

melhoria da assistência dos seus pacientes. O GBEFC (Grupo Brasileiro para estudo da Fibrose Cística) é responsável pelo registro brasileiro de fibrose cística com reconhecimento internacional. Desde 2009 são publicados relatórios anuais que representam os mais importantes centros de referência de todas as regiões do país. Em 2013 (documento em anexo) quase 3 mil pacientes tiveram dados inseridos na base de dados. Dentre as diversas informações presente no relatório, encontram-se o número de pacientes com necessidade de internação hospitalar e a informação de que aproximadamente 40% dos pacientes fazem uso de tobramicina inalatória, além de 21% de pacientes que fazem uso de colistina inalatória. Em 2013, 44% dos pacientes com fibrose cística no Brasil apresentaram pelo menos uma cultura de escarro com presença de *Pseudomonas aeruginosa*. Desta forma, não se pode dizer que não existem dados fidedignos sobre a fibrose cística no Brasil. Trata-se de uma doença rara e com redes de excelência em centros de referência bem estruturados e espalhados por todo Brasil. Esses dados devem e precisam ser levados em consideração no momento da avaliação da incorporação dos tratamentos para esta patologia. Estes dados corroboram a prática médica no Brasil que é praticada em diversos outros países do mundo do uso de uma terapia comprovadamente eficaz para o tratamento de infecção crônica por *Pseudomonas*. Além disso, estudo brasileiro estimou a incidência de fibrose cística no país em 1 para cada 7.538 nascidos vivos (Raskin S. Estudo multicêntrico de bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras [teste]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2001).

4ª - Sim, A decisão da CONITEC deveria ser revista diante das evidências de benefício clínico do uso dos antibióticos inalatórios sobretudo a tobramicina na infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística. O uso de inaladores a jato é comprovadamente um meio adequado para uso do medicamento e já disponível no país não devendo ser um impedimento para o uso do produto.

5ª - Não

6ª - Ruim

7ª - O documento conclui com uma recomendação baseada somente em poucos estudos de revisão sistemática ignorando diversas outras fontes importantes como meta-análises, ensaios clínicos randomizados, dados de vida real e grandes coortes. O uso da tobramicina inalatória é uma prática amplamente realizada no Brasil (dados locais - registro brasileiro de fibrose cística) e diversos outros países baseado em diretrizes que resumem e asseguram a comprovação científica do uso deste medicamento para tratamento da colonização por *pseudomonas*. Por fim, o impacto orçamentário foi calculado de forma arbitrária sem considerar dados brasileiros de qualidade e características do tratamento desta doença no país que já inclui e contempla o uso de inaladores a jato.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/03/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O uso de antibióticos por via sistêmica e inalatória é apontado como o principal fator do aumento da sobrevida na fibrose cística (FC). Antibióticos inalatórios são utilizados rotineiramente no tratamento das infecções por P. aeruginosa em FC desde a década de 60, em vários países do mundo. As maiores evidências científicas existentes são sobre a tobramicina, e recentemente uma apresentação em pó seco desta droga também foi lançada, com ótimos resultados (melhora na adesão e qualidade de vida). Este estudo anexado é apenas um, mas envolve dados do Registro norte americano de FC com mais de 13 mil pacientes avaliados!!!</p>	Clique aqui
		<p>2ª - Sim, O uso de medicamentos para doenças crônicas é sempre algo controverso, afinal pacientes que morrem custam muito menos ao governo. Entretanto, pacientes com FC têm potencial de vida econômica ativa e produtiva, de tal modo que o investimento é custo-efetivo. Uma recusa da incorporação de tal droga no SUS resultará numa enxurrada de ações judiciais impossíveis de se rebater, pois as evidências científicas são muito extensas. Anexei apenas um artigo europeu, de 2003. Este assunto é "página virada" no mundo todo, não há como negar.</p>	Clique aqui
		<p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Considerei absolutamente ABSURDA a colocação de que desconhece-se totalmente o número de pacientes com FC no Brasil e quantos necessitariam usar esta droga. A fibrose cística é uma das doenças com atendimento mais organizado no país; profissionais experientes lidam com a patologia em diversos estados brasileiros e temos um Registro Nacional com dados detalhados sobre diversos aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento da doença há pelo menos 5 anos. O registro Brasileiro é citado internacionalmente e exemplares foram encaminhados ao Ministro da Saúde anualmente.</p>	Clique aqui
		<p>5ª - Não</p>	
		<p>6ª - Muito ruim</p>	
		<p>7ª - Nitidamente foi produzido por indivíduos sem nenhuma familiaridade com a patologia.</p>	