

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas: Fibrose Cística:
Insuficiência Pancreática

Nº 270
Abril/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 52ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 02 e 03 de fevereiro de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 17 manifestações na Consulta Pública nº02/2017 sobre o PCDT de fibrose Cística – Insuficiência Pancreática. Dez participantes manifestaram interesse em alterar ou incluir alguma informação ao texto, as quais seguem relatadas abaixo com respectivos comentários do Grupo Elaborador:



Nº	Contribuições	Resposta
1	<p>O tratamento da insuficiência pancreática não se resume a administrar enzimas pancreáticas; o que fazer com o paciente, que faz uso de 10.000UI de lipase e não responde ao tratamento? e os pacientes, que apresentam DIOS (síndrome de obstrução do intestino distal), apesar do uso regular das enzimas?</p> <p>Devemos considerar no tratamento o uso de vitaminas lipossolúveis, de inibidor de bomba de prótons, de suplementos alimentares para recuperar e manter o estado nutricional.</p>	<p>A situação dos pacientes em uso de altas doses de enzimas, sem resposta adequada ao tratamento está contemplada no texto no último parágrafo do item 8.2 e no segundo parágrafo do item 9.</p> <p>Vitaminas lipossolúveis (Polivitamínicos): Não possuem registro na ANVISA e, por este motivo, não podem ser incorporados em protocolo nacional.</p>
2	Detalhar as recomendações de uso das vitaminas lipossolúveis	<p>Vitaminas lipossolúveis (Polivitamínicos): Não possuem registro na ANVISA e, por este motivo, não podem ser incorporados em protocolo nacional.</p>
3	Aspectos nutricionais ao paciente	<p>O presente protocolo visa estabelecer critérios para o uso de enzimas pancreáticas. Documentos contendo uma revisão do manejo global poderão ser avaliados em outros momentos.</p>
4	<p>Acrescentar que há estudos com enzimas pancreáticas em apresentações líquidas, que as enzimas em microgrânulos não devem ser passadas pela sonda enteral. Comentário sobre as necessidades energéticas aumentadas e que lactentes em aleitamento podem necessitar de suplementação com fórmulas lácteas hipercalóricas. Comentar sobre a reposição de vitaminas lipossolúveis.</p>	<p>Não há apresentação líquida das enzimas pancreáticas no Brasil.</p> <p>Vitaminas lipossolúveis (Polivitamínicos): Não possuem registro na ANVISA e, por este motivo, não podem ser incorporados em protocolo nacional.</p> <p>O presente protocolo visa estabelecer critérios para o uso de enzimas pancreáticas. Documentos contendo uma revisão do manejo global poderão ser avaliados em outros momentos.</p>
5	<p>A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) gostaria de parabenizar os membros da CONITEC pela qualidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística – Insuficiência pancreática. A fibrose cística (FC) é uma doença genética que pode ter um impacto extremamente negativo tanto na sobrevida como na qualidade dos pacientes acometidos. O adequado tratamento da desnutrição causada pela insuficiência pancreática exócrina foi o primeiro tratamento que conseguiu melhorar a sobrevida dos pacientes portadores desta patologia que tinham até algumas décadas atrás uma sobrevida menor que 5 anos e hoje estima-se que a maior parte dos pacientes atinjam mais de 40 anos. Ressaltamos a qualidade do documento, entretanto consideramos importante fazermos algumas contribuições que são essenciais para o melhor manejo dos indivíduos com FC. O texto é claro quanto a necessidade do</p>	<p>Elastase fecal: O procedimento ainda não faz parte do rol de procedimentos do SUS.</p> <p>Vitaminas lipossolúveis (Polivitamínicos): Não possuem registro na ANVISA e, por este motivo, não podem ser incorporados em protocolo nacional.</p> <p>Suplementação nutricional (alimentos hipercalóricos): Questões específicas sobre o tratamento nutricional poderão ser alvo de outras publicações ou atualizações futuras do PCDT.</p>



adequado diagnóstico desta complicação gastro-intestinal para melhorar a saúde dos pacientes com FC. Entretanto, temos a obrigação de ressaltar que se torna imprescindível a urgente incorporação da dosagem de **elastase fecal** no rol de exames incorporados ao SUS. A maior parte dos centros brasileiros não possuem este exame disponível, exame este considerado de primeira escolha para o diagnóstico de insuficiência pancreática, o que pode acarretar início tardio do tratamento que objetiva manter o adequado estado nutricional destes pacientes. Além disso, gostaríamos de sugerir a inclusão no PCDT de insuficiência pancreática de duas estratégias nutricionais fundamentais no manejo da FC. Como os pacientes apresentam dificuldade de absorção de nutrientes, principalmente lipídeos, torna-se essencial a suplementação tanto de **vitaminas lipossolúveis** como **alimentos hipercalóricos**. Consideramos essencial a incorporação destes alimentos e **suplementos vitamínicos específicos** para fibrose cística com objetivo de tornar completa a assistência destes pacientes. Referências sobre suplementação vitamínica e alimentos hipercalóricos:• Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, Ostrenga J, Fink AK, Elbert A, Goss CH. Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 14. doi: 10.7326/M16-0858• Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):246-59.• Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, 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(5):832-9.• Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(6):515-20.• Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51-75.• Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):574-81.• Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):Cd009422.• Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(5):Cd006751.• Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB.



	Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD008482.	
6	<p>No que tange ao diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina da fibrose cística: considero ESSENCIAL a disponibilização do exame da dosagem da elastase fecal para diagnosticar corretamente a condição. No texto: O diagnóstico de IPE da FC pode (DEVE) 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. (DISCORDO - SINAIS INEQUÍVOCOS NÃO EXISTEM DE FATO). Em casos duvidosos ou em lactentes amamentados ao seio, quando a frequência de evacuações é elevada, o diagnóstico precoce da insuficiência pancreática pode (DEVE) ser confirmada através de dosagem de elastase fecal. Meu posicionamento aqui é que poderia haver inclusive EXIGÊNCIA deste exame para se introduzir a suplementação de enzimas pancreáticas. Certamente há hoje indivíduos recebendo enzimas pancreáticas SEM ter de fato indicação - isso poderia ser corrigido / prevenido pela disponibilização deste recurso laboratorial no SUS. Alguns Centros tem este recurso, mas não é uma situação uniforme no país.</p>	<p>Elastase fecal: O procedimento ainda não faz parte do rol de procedimentos do SUS.</p>
7	Diabetes relacionado à Fibrose Cística	A inclusão do tema Diabetes Relacionado à Fibrose Cística poderá ser considerada em atualizações futuras ou no PCDT de Diabetes.
8	Gostaria de incluir o tópico diabetes relacionado à Fibrose Cística no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática, por se tratar de uma importante comorbidade que compromete o prognóstico desses pacientes e tem seu diagnóstico e tratamento realizados de diferentemente dos DM1 e DM2.	
9	Gostaria de incluir o tópico diabetes relacionado à Fibrose Cística no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática, por se tratar de uma importante comorbidade que compromete o prognóstico desses pacientes e tem seu diagnóstico e tratamento realizados de diferentemente dos DM1 e DM2.	
10	No TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE da PANCREATINA, consta: "a cápsula não deve ser rompida, pois o contato das microesferas com a pele pode causar irritação e a inalação pode causar falta de ar". Concordo, mas gostaria de solicitar revisão, pois, no Brasil, não temos outras opções para bebês ou crianças pequenas, então só nos resta orientar os pais para abrirem a cápsula e ofertar aberta. Fica contraditório se isso estiver escrito assim no Termo. Obrigada.	<p>A observação de que lactentes não conseguem deglutir as cápsulas abertas, está contemplada no item 8.2, letra "d" do texto. O texto do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade será alterado para ficar de acordo com o texto principal.</p>



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 8, DE 15 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, 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

Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos



PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA – INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

1. INTRODUÇÃO

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 estudos mostram dados estatísticos que sugerem 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 trato gastrointestinal. 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 doença pulmonar menos comprometida, 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).



3. 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

4. DIAGNÓSTICO

4.1. 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 pode 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 fracamentefrancamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência e/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).

4.2. 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, sendo utilizada a técnica da iontoforese induzida pela pilocarpina conforme descrito por Gibson & Cooke (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, através 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, 15, 16).

O teste de triagem neonatal é realizado através da dosagem de tripsina sérica imunorreativa (TIR) e identifica os recém-nascidos com suspeita de FC. Nos portadores 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 através 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 através de 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 de enzimas pancreáticas, além de ambos serem exames dispendiosos. Por esses motivos, a dosagem de elastase fecal tem sido uma alternativa, pois, comparativamente, é um exame de coleta fácil e não exige descontinuidade no tratamento de reposição enzimática (26).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que o tratamento da FC seja feito em CR para fins de diagnóstico, tratamento e monitorização, e que contemple equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e suas famílias.

8. 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/ 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.

8.1 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.

8.2 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 e/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 enzimas pancreáticas 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, fórmula infantil, purê/suco de maçã ou suco de laranja. O contato direto continuado 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 enzimas pancreáticas 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 H₂ da histamina para tentar reduzir a acidez gástrica e, conseqüentemente, reduzir a inativação das enzimas pancreáticas 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 a critério médico, com monitorização da resposta clínica individual.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

9. MONITORIZAÇÃO

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

Nos pacientes que persistirem com esteatorreia, mesmo em uso de doses elevadas de enzimas pancreáticas, está indicado investigar outras enfermidades, como doença celíaca, parasitose, alergia alimentar e outros. Não existe um tempo de monitorização que possa ser predeterminado. Usualmente é indicado aumento lento e gradual das enzimas pancreáticas 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 das enzimas digestivas são hiperuricemia, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas) (40, 41) e uricosúria (36).

10. 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.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Sugere-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica 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, 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;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(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. *Pediatr Pulmonol*. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr*. 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(6 Suppl):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. *Curr Opin Pediatr*. 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, Przyslawski 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, Przyslawski 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. *Acta Paediatr.* 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 Cyst Fibros.* 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 Pediatr Gastroenterol Nutr.* 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 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. *Clin Ther.* 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 Pharmacol Ther.* 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 Clin Pharmacol.* 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. Fibrosing colonopathy 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 fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 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 fibrosing colonopathy. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr.* 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. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):1079-84.



APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1) 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 "cystic fibrosis", "pancreatic enzymes" 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 metanálises 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: ("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]), Clinical Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, 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.



2) 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 não disponíveis no país, 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 interrompa o tratamento e avise 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, fórmula infantil, purê/suco de maçã ou suco de laranja, **conforme orientação de seu 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 náuseas, 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: _____		



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA – INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

1. INTRODUÇÃO

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 estudos mostram dados estatísticos que sugerem 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 1.900 mutações já foram identificadas (4).

A FC é uma doença que acomete vários órgãos e sistemas, principalmente o sistema respiratório e o trato gastrointestinal. 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 (5), afetando em torno de 80 a 90% dos pacientes (6),



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 (7).

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 doença pulmonar menos comprometida, 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 (7).

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 (8-10).

3. 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

4. DIAGNÓSTICO

4.1. 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 pode apresentar íleo meconial (5). 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 fracamentefrancamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência e/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).

No sistema reprodutor, observa-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres (6, 8).



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 (5). 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 (6, 11).

4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de FC baseia-se em achados clínicos e é confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto em duas amostras de suor ou pelo estudo genético com a identificação de mutações relacionadas à doença em dois alelos (12).

A dosagem de eletrólitos no suor é considerada padrão ouro para o diagnóstico de FC, sendo utilizada a técnica da iontoforese induzida pela pilocarpina conforme descrito por Gibson & Cooke (13). 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 pelo menos duas aferições em qualquer faixa etária. Em lactentes até os 6 meses de idade, valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados limítrofes e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. Após os 6 meses de idade, valores de cloreto no suor entre 40-60 mEq/L são considerados limítrofes e abaixo de 39 mEq/L são considerados normais. O exame do suor já pode ser realizado em crianças acima de 2 semanas de vida e com peso acima de 2 kg. 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 (14).

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, através do sequenciamento genético, mais de 1.900 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 (15, 16).

O teste de triagem neonatal é realizado através da dosagem de tripsina sérica imunorreativa (TIR) e identifica os recém-nascidos com suspeita de FC. Nos portadores 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 através 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 através de 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 de enzimas pancreáticas, além de ambos serem exames dispendiosos. Por esses motivos, a dosagem de elastase fecal tem sido uma alternativa, pois, comparativamente, é um exame de coleta fácil e não exige descontinuidade no tratamento de reposição enzimática (26).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que o tratamento da FC seja feito em CR para fins de diagnóstico, tratamento e monitorização, e que contemple equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e suas famílias.

8. 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 (7,36).

Os componentes básicos dos suplementos pancreáticos incluem as enzimas digestivas lipase, amilase e protease. Existe, no entanto, uma grande variabilidade entre as diferentes formulações/ 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.

8.1 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.

8.2 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 e/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 enzimas pancreáticas 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, fórmula infantil, purê/suco de maçã ou suco de laranja. O contato direto continuado 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 enzimas pancreáticas 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_2 da histamina para tentar reduzir a acidez gástrica e, conseqüentemente, reduzir a inativação das enzimas pancreáticas 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 a critério médico, com monitorização da resposta clínica individual.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.



8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento objetiva a correção da disfunção pancreática favorecendo a absorção de gordura e dos demais nutrientes da dieta, o controle dos sintomas digestivos, promovendo o adequado crescimento pondero-estatural e desenvolvimento (5).

9. MONITORIZAÇÃO

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

Nos pacientes que persistirem com esteatorreia, mesmo em uso de doses elevadas de enzimas pancreáticas, está indicado investigar outras enfermidades, como doença celíaca, parasitose, alergia alimentar e outros. Não existe um tempo de monitorização que possa ser predeterminado. Usualmente é indicado aumento lento e gradual das enzimas pancreáticas 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 (7).

Os efeitos adversos que podem surgir com o uso excessivo das enzimas digestivas são hiperuricemia, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas) (40, 41) e uricosúria (36).

10. 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. Para os pacientes que desenvolverem diabetes mérito recomenda-se o tratamento conforme as diretrizes presentes nos Cadernos de Atenção Básica número 36 (Diabetes Mérito) do Ministério da Saúde.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Sugere-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica 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, 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;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(15):1132-44.
5. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 1994;15(5):192-200.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-95.
7. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):35-49.
8. 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.
9. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):199-201.
10. 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.
11. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009; 155(6 Suppl):S73-93.
12. 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.
13. 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.
14. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
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. *Curr Opin Pediatr*. 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. *Acta Paediatr*. 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 Cyst Fibros*. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr*. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 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. *Clin Ther.* 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 Pharmacol Ther.* 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 Clin Pharmacol.* 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. Fibrosing colonopathy 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 fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 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 fibrosing colonopathy. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr.* 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. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):1079-84.

APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

3) 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 “cystic fibrosis”, “pancreatic enzymes” 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 metanálises 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: ("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]), Clinical Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, 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.

- 4) 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 não disponíveis no país, 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 interrompa o tratamento e avise imediatamente o médico;

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

- a cápsula não deve ser rompida, pois o contato das microesferas 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 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: _____		