

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas: Fibrose Cística:
Manifestações Pulmonares

Nº 271
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 – Manifestações Pulmonares 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 – Manifestações Pulmonares 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 22 manifestações na Consulta Pública nº03/2017 sobre o PCDT de fibrose Cística – Manifestações pulmonares. Nove 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 Grupo Elaborador
1	<p>"Exames culturais de escarro": culturas de secreção respiratória (escarro ou esfregaço de orofaringe, nos pacientes que não conseguem obter o escarro).- Citação de vários trechos do PCDT com o termo escarro na contribuição.</p> <p>"Gostaria de sugerir a inclusão que o nebulizador para o uso da dornase alfa e da tobramicina não pode ser ultrassônico, e sim a jato. Isso porque, caso o paciente utilize o nebulizador ultrassônico, a medicação não terá efeito e o investimento com essas medicações não terá o benefício esperado. Gostaria de sugerir também a inclusão disso no TERMO DE ESCLARECIMENTO que o paciente assina, se concordarem".</p>	<p>Realizada a troca do termo "exame cultural de escarro" PARA "culturas de secreção respiratória".</p> <p>O presente PCDT recomenda o uso da alfadornase e da tobramicina com nebulizador a jato, aprovado para o uso destes medicamentos.</p>
2	<p>Página 8. Trocar "exame cultural do escarro" por: culturas de secreção respiratória (escarro, lavado brônquico, lba) e, em crianças não expectorantes, cultura de swab de orofaringe.</p>	<p>Realizada a troca do termo "exame cultural de escarro" PARA "culturas de secreção respiratória".</p> <p>O termo "culturas de secreção respiratória" já abrange "cultura de swab de orofaringe" e, portanto, não foi alterado.</p>
3	<p>Substituir exames culturais de escarro por culturas de secreções respiratórias.</p>	<p>Realizada a troca do termo "exame cultural de escarro" PARA "culturas de secreção respiratória".</p>
4	<p>Considerações sobre este tópico: No primeiro parágrafo se fala em "níveis elevados de cloretos em duas amostras de suor". Como é recomendado pela Cystic Fibrosis Foundation e pela CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) que se faça a coleta de duas amostras na mesma ocasião nos dois antebraços, Em revisão recente da Guideline da Cystic Fibrosis Foundation não é necessário que se faça a confirmação da doença com outro teste do suor alterado e feito em outra ocasião. No parágrafo seguinte se diz "em pelo menos duas aferições em qualquer faixa etária". Poder-se-ia então retirar do texto "em pelo menos duas aferições" e mantendo-se "em qualquer faixa etária". Referências: CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): Sweat Testing Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline – Third Edition – 2009 – C34-A3 Vol. 29 No. 27 (Replaces C34-A2 Vol. 20 No. 14) 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.</p> <p>De acordo com Gibson & Cooke (Ref. 10) o padrão ouro para o diagnóstico de FC não é a dosagem de eletrólitos e sim a dosagem quantitativa de cloretos no suor. Se permanecer eletrólitos pode criar confusão com o sódio, o que é esclarecido na frase seguinte: se leva em consideração somente o valor de cloreto na interpretação do teste.No segundo parágrafo: "Em lactentes até os 6</p>	<p>Este relatório foi baseado em busca da literatura até a data de 21/09/2016. A atualização da literatura além desta data será refeita por ocasião de nova atualização deste protocolo.</p> <p>No entanto, a referência "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", será incluída neste protocolo dada a sua relevância e atualidade. Da mesma forma, serão feitas alterações no texto, baseadas na referência citada.</p> <p>A descrição da apresentação da tobramicina será alterada para melhor esclarecimento.</p>



	<p>meses de idade, valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados limítrofes (considero trocar por um melhor termo : duvidosos ou intermediários) e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. Após os 6 meses de idade valores de cloreto no suor entre 40-59 mEq/L são considerados limítrofes (duvidosos ou intermediários) e abaixo de 39 mEq/L são considerados normais". Recentemente em 2017, nova Guideline da Cystic Fibrosis Foundation considera o valor de 29 mEq/L como valor de corte para todas as faixas etárias. Valor de cloreto abaixo de 29 mEq/L em lactentes, abaixo e acima de 6 meses de idade, é considerado um valor normal e de 30-59 mEq/L os valores são duvidosos ou intermediários.Referência: 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. Observação: " o paciente necessita ser investigado para FC através da dosagem de eletrólitos no suor..." novamente para ficar bem claro o que se deve investigar é a dosagem quantitativa de cloreto no suor.E não eletrólitos.</p> <p>Observação: "(tratamento por 28 dias com tobramicina, 300 mg duas vezes ao dia) "Sugiro somente acrescentar: tobramicina, solução para inalação; para não se confundir com a tobramicina injetável, por via endovenosa.</p>	
5	<p>As medicações inalatórias incluindo os antibióticos para tratamento e erradicação de P. aeruginosa são uma das pedras angulares do tratamento da FC. Entretanto, sabemos que a recomendação principal é a utilização da Tobramicina, mas a mesma deve ser evitada antes dos 4 anos de idade. Entretanto, nossa realidade, que está de acordo com a ocorrência em outros países do mundo, é que, crianças cada vez mais jovens apresentam-se colonizadas ou infectadas por essa bactéria. Dessa forma e também de acordo com revisão recente de metanálise sobre o tema, é uma droga de baixa toxicidade, com índices muito reduzidos de resistência bacteriana, devendo ser incluída como opção para tratamento de crianças pequenas e indivíduos adultos com perfil de multiresistência. Dessa forma, penso que seria importante sua inclusão nesse documento.</p>	<p>O PCDT já contempla o uso em menores de 6 anos no item 6.2.</p>
6	<p>O tratamento da doença pulmonar na fibrose cística não se resume a alfadornase e tobramicina inalatória. Há outros medicamentos e outros antibióticos de uso inalatório que são utilizados e que merecem consideração sobre o tratamento de doença pulmonar no fibrose cística. Exemplos: salina hipertônica, aztreonam uso inalatório, colimicina inalatória. Além disso deve-se considerar o uso de corretores e potenciadores da proteína CFTR que melhoram e mantém estável a função pulmonar.</p>	<p>A ampliação das opções de tratamento em cada linha de cuidado pode ser abrangida em futuras atualizações, no entanto ressalta-se a necessidade das tecnologias possuírem registro no país.</p> <p>Salina hipertônica 7%: sem registro Aztreonam uso inalatório: sem registro Corretores e potenciadores: sem registro</p>
7	<p>Gostaria de sugerir que houvesse inclusão do Colistin no item 6, casos especiais, para situações de reações adversas ao uso da Tobramicina e/ou resistência da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a este antibiótico.</p>	<p>A ampliação das opções de tratamento em cada linha de cuidado pode ser abrangida em futuras atualizações do PCDT mediante análise das evidências científicas.</p>



8	Incluir a formulação em cápsulas da Tobramicina inalatória . Incluir o Aztreonan inalatório para Pseudomonas aeruginosa resistente a Azitromicina nos casos de bronquiectasias	Aztreonan inalatório não é aprovado pela ANVISA e, portanto, não pode ser incluído no PCDT.
9	<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 – Manifestações Pulmonares. A fibrose cística (FC) é uma doença genética que pode ter um impacto extremamente negativo tanto na sobrevivência como na qualidade dos pacientes acometidos. Consideramos o texto publicado adequadamente embasado e claro quanto as indicações dos medicamentos alfa-dornase e tobramicina inalatória. Ambos tratamentos são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes com FC. Entretanto, gostaríamos de contribuir para melhorar ainda mais a qualidade deste documento e, sobretudo, a assistência aos pacientes desta patologia. Um ponto que consideramos de extrema importância e não contemplado neste PCDT é a indicação e recomendação de fornecimento do inalador a jato necessário para aplicação tanto da alfa-dornase como da tobramicina inalatória. O próprio texto do PCDT deixa claro que esses medicamentos necessitam ser administrados através de inaladores a jato ou outros adequadamente aprovados como inaladores de membrana vibratória. Entretanto, estes inaladores não estão incorporados ao SUS. O uso de dos medicamentos deste protocolo em inaladores convencionais ultrassônicos pode acarretar perda de eficácia dos tratamentos. Desta forma, gostaríamos de solicitar a apreciação de CONITEC quanto a inclusão do fornecimento dos inaladores a jato para os pacientes que necessitem de tratamento das manifestações pulmonares relacionadas à FC. Importante ressaltar que a vida útil destes inaladores (nebulizadores) dura em média 3 a 5 anos o que acarretaria baixo impacto orçamentário com grande benefício na qualidade da assistência destes pacientes. Referências sobre Inaladores: • Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. Breathe (Sheff). 2015;11(2):110-8. • Collins N. Nebulizer therapy in cystic fibrosis: an overview. J R Soc Med. 2009;102 Suppl 1:11-7. • Nebuliser therapy in cystic fibrosis. Factsheet [Internet]. 2013 July 2013:[1-12 pp.]. Available from: https://www.cysticfibrosis.org. • Geller DE. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2008;43(S9):S5-S17. • Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):Cd007639. • Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37(6):1308-31.</p> <p>Outra contribuição que gostaríamos de apontar refere-se a não menção do uso de salina hipertônica 7% nos pacientes com FC. A salina hipertônica é uma solução de baixo custo e comprovadamente eficaz em melhorar a função</p>	<p>A disponibilização dos medicamentos na forma farmacêutica em jato deverá considerar questões logísticas e dispositivos para aplicação do medicamento permitindo seu uso como recomendado no PCDT.</p> <p>Não existe formulação aprovada no mercado brasileiro pela ANVISA dos seguintes medicamentos: Salina hipertônica 7%, Aztreonan, Amicacina para inalação.</p> <p>A ampliação das opções de tratamento em cada linha de cuidado poderá ser abrangida em futuras atualizações do PCDT mediante análise das evidências científicas.</p>



pulmonar e reduzir o número de exacerbações dos pacientes com FC. Esta medicação apresenta ação mucocinética, aumentando a hidratação do muco viscoso característico desta doença e melhorando o clareamento mucociliar. Trata-se de um medicamento complementar a alfa-dornase na abordagem de retirada de secreções destes pacientes. Referências sobre salina hipertônica: • Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9. • Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229-40. • Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):Cd001506. • Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG, Bishop JR, Wark PA, Dorahy DJ, et al. A randomised trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. *Thorax.* 2016;71(2):141-7. Por fim, ratificamos o benefício da inclusão da tobramicina inalada no PCDT de manifestações pulmonares dos indivíduos com FC. Contudo, é importante frisarmos que os benefícios do tratamento crônico da *Pseudomonas* não são exclusivos do uso da tobramicina inalada. Diversos outros antibióticos inalatórios apresentam resultados equivalentes. No Brasil, temos aprovados a **colistina inalatória e tobramicina em pó seco**. Em outros países, temos a aprovação de medicamentos como aztreonam e amicacina nas formas inalatórias que já se mostraram eficazes no tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas* na FC. Consideramos extremamente importante que o PCDT aborde a diversidade dos antibióticos inalatórios uma vez que uma parcela considerável dos pacientes pode apresentar intolerância ao uso da tobramicina inalada decorrente de broncoespasmo. A opção de diferentes formulações e formas de apresentação é essencial para o adequado manejo destes indivíduos. Uma vez que não existe superioridade de um medicamento sobre o outro, sugerimos que haja a possibilidade de prescrição de outras formulações de antibióticos inalatórios a critério do médico que assiste ao paciente. Referências sobre antibióticos inalatórios: • Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42. • Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9. • Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):Cd004197. • 105. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for



eradication of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in children with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros.</i> 2013;12(1):29-34. • 107. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in children with cystic fibrosis. <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2011;165(9):847-56. • Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2010;45(11):1121-34. • Hospital RB. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2014(6th edition). • Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. <i>J Cyst Fibros.</i> 2011;10(1):54-61.

Com relação a pergunta da consulta pública “gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” houveram **6** manifestações, as quais as principais seguem relatadas com respectivos comentários do Grupo Elaborador:

Nº	Contribuições	Resposta
1	Desde que as evidências científicas corroboram os benefícios do uso da Dornase alfa e da Tobramicina na fibrose cística, faz-se necessária a aprovação da incorporação do nebulizador apropriado para o uso das medicações. A grande maioria dos pacientes atendidos no centro sob minha coordenação não têm recursos financeiros para a aquisição do equipamento.	A disponibilização dos medicamentos na forma farmacêutica em jato deverá considerar as questões logísticas e dispositivos para aplicação do medicamento permitindo seu uso como recomendado no PCDT.
2	Atualmente há mais de 2.000 mutações. Já há atualização do consenso diagnóstico 2017. Sugiro atualizar as referências bibliográficas e critérios diagnósticos com base em literatura mais recente . O Consenso diagnóstico acho imprescindível que seja o de 2017.	Este relatório foi baseado em busca da literatura até a data de 21/09/2016. A atualização da literatura além desta data será refeita por ocasião de nova atualização deste protocolo. No entanto, a referência “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. <i>J. Pediatr.</i> 2017; 181 S : S4-S15”, será incluída neste protocolo dada a sua relevância e atualidade. Da mesma forma, serão feitas alterações no texto, baseadas na referência citada.
3	Nesse documento não foram incluídos medicamentos como antibióticos orais ou endovenosos para tratamentos específicos como <i>S aureus</i> metilicina-resistentes, nem opções para tratamento de exacerbações por <i>P aeruginosa</i> , que acredito, deveriam estar aqui incluídas, sob o tema: tratamento das exacerbações respiratórias.	A ampliação das opções de tratamento em cada linha de cuidado poderá ser abrangida em futuras atualizações do PCDT mediante análise das evidências científicas.



4	<p>Proponho criarmos uma LINHA DE CUIDADO para os portadores de FC no Brasil, onde há um cuidado desde o diagnóstico da FC (teste de triagem neonatal, teste do suor e teste genético), passando pelo diagnóstico da insuficiência pancreática, da doença pulmonar e sua evolução e outras morbidades associadas à FC (com seus exames complementares diagnósticos) e chegando ao tratamento. Esse precisa ser ampliado com mais medicações (mais antimicrobianos como ciprofloxacino, levofloxacino, linezolida, azitromicina, por exemplo), antifúngicos para o tratamento da aspergilose, suplementos alimentares, vitaminas específicas para a FC ainda não aprovadas pela ANVISA, enzimas pancreáticas de outras apresentações (ainda não aprovadas pela ANVISA), outros antibióticos inalados (como o colistin e aztreonam, ainda não aprovados), bem como os novos tratamentos com potencializadores e corretores da CFTR (ainda não aprovados). O incentivo para a formação de equipes interdisciplinares nos centros de referência em FC também é essencial. Enfim, parabéns à CONITEC e equipe responsável pelo protocolo, já é um importante passo. Precisamos, porém, dar mais passos para conseguir um tratamento e acompanhamento digno para os portadores de FC no Brasil.</p>	<p>A ampliação das opções de tratamento em cada linha de cuidado poderá ser abrangida em futuras atualizações do PCDT mediante análise das evidências científicas.</p>
5	<p>Corroboramos com as informações colocadas na consulta pública e ressaltamos que de acordo com a bula do produto¹ o uso de Pulmozyme® (alfadornase) está indicado também para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística com idade inferior a 5 anos nos quais haja potencial de benefício para a função pulmonar ou risco de ocorrência de infecção das vias respiratórias. Vale destacar que, conforme indicação de bula, a idade de referência é abaixo de 5 anos e acima de 5 anos, diferentemente como referido nessa consulta, cuja idade de referência é 6 anos.</p> <p>Ademais, Pulmozyme® (alfadornase) foi também avaliado em pacientes portadores de fibrose cística clinicamente estáveis, com idades a partir de 5 anos, em um amplo estudo clínico, randomizado, controlado com placebo, conduzido, com capacidade vital forçada (CVF) basal maior ou igual a 40% do previsto e recebendo os tratamentos convencionais para fibrose cística. 2 Os pacientes foram tratados com placebo (325 pacientes) 2,5 mg de Pulmozyme® (alfadornase), uma vez ao dia (322 pacientes), ou 2,5 mg de Pulmozyme® (alfadornase), duas vezes ao dia (321 pacientes), durante 6 meses, administrado através de um nebulizador Hudson T Up-draft II acoplado a um compressor de ar Pulmo-Aide. Ambas as doses de Pulmozyme® (alfadornase) produziram reduções significativas, em comparação com o grupo placebo, nos pacientes que desenvolveram infecções do trato respiratório requerendo o uso de antibióticos parenterais. A administração de Pulmozyme® (alfadornase) reduziu o risco relativo de adquirir uma infecção do trato respiratório, em 27% e 29%, com a dose diária de 2,5mg, uma vez ao dia e duas vezes ao dia, respectivamente. A</p>	<p>O PCDT contempla o uso em menores de 6 anos no item 6.1 Alfadornase:</p> <p>“Estudos preliminares em pacientes com diagnóstico de FC e menores de 6 anos sugerem benefício clínico (20, 21), boa deposição pulmonar e segurança nessa faixa etária (22). O uso da alfadornase, abaixo de 6 anos, pode ser considerado nos pacientes com sintomas respiratórios persistentes, exacerbações frequentes e/ou sinais radiológicos de progressão da doença pulmonar (8).”</p>



redução do risco de infecção respiratória, observada em pacientes tratados com Pulmozyme® (alfadornase) persistiu durante todo o período de estudo de seis meses e não se correlaciona diretamente com a melhora do VEF1 durante as duas semanas iniciais da terapia. 2

Outro ponto a ser considerado é que pacientes acima de 21 anos podem se beneficiar da administração de Pulmozyme® (alfadornase) duas vezes ao dia como forma de reduzir o risco relativo de adquirir uma infecção do trato respiratório conforme explicitado na bula¹, adicionalmente pacientes que receberam Pulmozyme® (alfadornase) duas vezes ao dia tiveram um aumento da VEF1 de 9% após 8 dias do tratamento em comparação a um aumento da VEF1 de 7,9% nos pacientes que receberam somente uma dose por dia.^{1,2}

A Roche Brasil espera que as informações discutidas neste documento contribuam para a reflexão sobre a avaliação da proposta atualização do PCDT de Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares.

1 Pulmozyme® (alfadornase). Produtos Roche. Bula do produto.

2 Fuchs HJ, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331:637–642.



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



PROTOSCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA – MANIFESTAÇÕES PULMONARES

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 sugere-se uma incidência variável em torno de 1:7.000 (2). A vida média dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos, ultrapassando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença (3).

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

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

O objetivo do presente protocolo, no que concerne ao tratamento das manifestações pulmonares, é estabelecer os critérios para o uso dos medicamentos inalatórios – ALFADORNASE (mucolítico) e TOBRAMICINA (antibiótico utilizado na infecção crônica e na erradicação precoce da colonização por *Pseudomonas aeruginosa*).

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

- E 84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares
- E 84.8 Fibrose cística com outras manifestações



3. DIAGNÓSTICO

3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

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

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência 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).

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

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

3.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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

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



O estudo genético inclui a pesquisa de mutações da FC e o diagnóstico pode ser confirmado se encontradas mutações responsáveis pela doença em dois alelos. Atualmente, 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, 12, 13).

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 aumentados duas a cinco vezes o valor normal esperado. Uma dosagem da TIR alterada nos primeiros dias de vida deve ser repetida com 3 a 4 semanas de idade. A dosagem da TIR é somente um teste de triagem, não conferindo diagnóstico, e sua positividade indica somente que o paciente necessita ser investigado para FC através da dosagem de eletrólitos no suor e, quando disponível, estudo genético (14).

A avaliação da doença pulmonar inclui principalmente exames de imagem, provas de função pulmonar e culturas de secreção respiratória. A radiografia de tórax mostra inicialmente sinais de hiperinsuflação pulmonar, que resulta da obstrução das vias aéreas de menor calibre. Com a progressão da doença, identifica-se espessamento brônquico, bronquiectasias, consolidações, impactações brônquicas e atelectasias. As provas de função pulmonar, como a espirometria e a pletismografia, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. As culturas de secreção respiratória, identificando a presença de *Pseudomonas*, orientam a escolha da tobramicina como tratamento antimicrobiano (15, 16).

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1 ALFADORNASE

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC acima de 6 anos de idade, pois o uso continuado da alfadornase está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida (15-18).

4.2 TOBRAMICINA (19)

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

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

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO



Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem hipersensibilidade comprovada a alfadornase e/ou tobramicina ou a um dos seus componentes.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1 Alfadornase

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

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

6.2 Tobramicina

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

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

7. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que a prescrição da alfadornase e tobramicina seja realizada por médicos vinculados a CRs de FC, assegurando atendimento por equipe multidisciplinar.

8. TRATAMENTO

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

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

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com a inclusão de 968 pacientes maiores de 5 anos, evidenciou, no grupo tratado com alfadornase diariamente por 6 meses, aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em 6%. No mesmo estudo, a comparação entre uma e duas doses por dia de alfadornase não mostrou



diferença significativa (27). Vários estudos de curto e longo prazo com o uso de alfadornase demonstraram melhora significativa no parâmetro da função pulmonar VEF1, quando comparado a placebo (27-33). Metanálises de ensaios clínicos randomizados concluíram que o uso de alfadornase está associado à melhora da função pulmonar em FC e é bem tolerado (17, 34).

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

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

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

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

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

8.1 FÁRMACOS

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

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

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Alfadornase:

A dose recomendada para a maioria dos pacientes portadores de FC é uma ampola de 2,5 mg uma vez ao dia, utilizando nebulizador a jato aprovado para o uso de alfadornase (17, 41, 42). Alguns pacientes, especialmente com doença pulmonar grave, podem se beneficiar com a administração duas vezes ao dia (26).

O horário do dia indicado para a inalação de alfadornase deve ser individualizado, pois, segundo uma revisão sistemática (42), não há evidências suficientes para recomendar o melhor horário para a administração. Quando utilizada antes da fisioterapia respiratória, deve ser inalada com, no mínimo, 30 minutos de antecedência para melhores resultados (41, 43, 44).



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

Tobramicina:

A dose recomendada é de uma ampola de 300 mg, inalada duas vezes ao dia por 28 dias, utilizando nebulizador aprovado para o uso de tobramicina, após a fisioterapia respiratória (19).

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

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIO DE INTERRUPÇÃO)

8.3.1 Alfadornase:

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

8.3.2 Tobramicina (19):

O tratamento de erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* deve ser realizado por um período de 28 dias (49, 50, 51). Caso a *Pseudomonas* seja novamente isolada em culturas de secreção respiratória, após 28 dias do término do tratamento, este pode ser repetido.

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

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

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

9. MONITORIZAÇÃO

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



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

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

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que a prescrição da alfadornase e tobramicina seja realizada por médicos vinculados a CRs de FC. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada e a adequação de uso do 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, Rosov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22.
3. Conway S, Balfour-Lynn IM, Rijcke, Drevinek P, Foweraker J, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1:S3-22.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012;45:1132-44.
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181 S : S4-S15.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: A consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
7. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 1994;15(5):192-200.
8. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49.



9. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155:S73-93.
10. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-35.
11. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-9.
12. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):51-65.
13. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-96.
14. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(3):309-15.
15. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957-69.
16. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9.
17. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009;8(5):295-315.
18. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl 1:S23-S42.
19. Brasil, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Relatório de Recomendação da CONITEC nº 217, novembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
20. Berge MT, Wiel Ev, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2003;2(4):183-188.
21. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377-82.
22. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children



with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. *J Pediatr*. 1998;133(4):486-91.

23. Konstan MW, Ratjen F. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):78-83.

24. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7 Suppl 1: S2-S32.

25. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):448-54.

26. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51:119-25.

27. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.

28. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889-95.

29. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. DNase International Study Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(3):155-61.

30. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.

31. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-32.

32. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(4):305-10.

33. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr*. 2008;153(6):752-7.

34. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.



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



49. Proemans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:29-34.

50. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD004197.

51. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65:286-91.

52. Yang C; Chilvers M; Montgomery M; Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001127.

APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1) BUSCAS ANTERIORES

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

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

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

Na base Embase, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp AND 'therapy'/exp AND 'lung disease'/exp AND 'dornase alfa'/exp AND ([cochrane review]/lim OR



[systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2009-2014]/py, sendo localizados 17 artigos. Não foi selecionado nenhum artigo para inclusão no presente protocolo.

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

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

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

2) BUSCA ATUAL

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

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

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

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

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

Por recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), foi incluído neste PCDT o medicamento tobramicina 300 mg inalatória, de



acordo com o Relatório de Recomendação da CONITEC nº 217, de novembro de 2015, intitulado “Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística” (19).



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
Alfadornase

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

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

Assim, declaro que:

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

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

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

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

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

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

() Sim () Não

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



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
Tobramicina inalatória

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

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

Assim, declaro que:

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

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

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

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

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

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

() Sim () Não

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