

# Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares

Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do uso de alfadornase em fibrose cística 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 base Cochrane, foi selecionada 1 revisão sistemática publicada em 1998 e que permaneceu inalterada até 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]; limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review".*

Na base Cochrane, *"dornase alfa"; "mucolytics".*

## 2 INTRODUÇÃO

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

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

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

- E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

**Consultores:** Fernando Antonio de Abreu e Silva, Isabella Scatolin, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

**Editores:** Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

## 4 DIAGNÓSTICO

### 4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10%-18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial<sup>5,6</sup>.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucoide a francamente purulento. A radiografia de tórax pode inicialmente apresentar sinais de hiperinsuflação e espessamento brônquico, mas, com o decorrer do tempo, podem surgir atelectasias segmentares ou lobares. O achado de bronquiectasias é mais tardio. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento da tosse, taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais<sup>4</sup>.

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

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

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres<sup>7</sup>.

### 4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de fibrose cística é clínico, podendo ser confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou por estudo genético com a identificação de 2 mutações para fibrose cística<sup>8</sup>. O teste mais fidedigno é a análise iônica quantitativa do suor estimulado por pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor  $> 60 \text{ mEq/l}$  em pelo menos 2 aferições<sup>8</sup>.

Os exames da função pulmonar, como a espirometria, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. Considera-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $\text{VEF}_1$ ) o melhor parâmetro da função pulmonar para monitorização da doença respiratória.

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

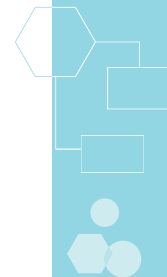
- escarro persistentemente espesso, difícil de expectorar;
- supuração pulmonar persistente e  $\text{VEF}_1 < 70\%$  mesmo após terapia máxima (adesão do paciente a fisioterapia e tratamento adequado da infecção respiratória) da doença pulmonar;
- sibilância persistente não responsiva ao tratamento com nebulização e broncodilatador;
- alterações radiológicas persistentes ou recorrentes ao estudo convencional de tórax, decorrentes da impactação de secreções;
- alterações radiológicas evidenciadas à tomografia de tórax, especialmente em pacientes com idade inferior a 6 anos, decorrentes da impactação de secreções;
- exacerbações pulmonares frequentes apesar da terapia máxima e tratamento das infecções<sup>9-12</sup>.

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipersensibilidade comprovada a alfadornase ou a um de seus componentes.

## 7 CENTRO DE REFERÊNCIA

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



## 8 TRATAMENTO

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

Alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com fibrose cística e um dos responsáveis pelo aumento da sua viscosidade<sup>13</sup>.

Vários estudos demonstram que alfadornase é segura, efetiva e bem tolerada nos pacientes com doença pulmonar leve, moderada ou grave<sup>12,14-19</sup>. Os estudos de curto e longo prazos relatam melhora máxima do VEF<sub>1</sub> de cerca de 5%-13%, conforme a gravidade da doença<sup>14-18</sup>. Nos pacientes com doença mais grave, terapia mais prolongada pode ser necessária antes do surgimento de efeito benéfico<sup>20,21</sup>. Fuchs e cols<sup>14</sup>. mostraram redução significativa dos dias de hospitalização e do uso de antibióticos e melhora dos escores da qualidade de vida em relação ao grupo controle. Estudos multicêntricos a curto e longo prazos evidenciaram redução dos sintomas respiratórios e da infecção respiratória<sup>19</sup>, diminuição do risco de exacerbações<sup>20,22</sup> e melhora da função pulmonar<sup>10,14,16,18</sup>. A instituição precoce do tratamento com alfadornase está relacionada à melhora na taxa de declínio da função pulmonar<sup>23</sup>.

### 8.1 FÁRMACO

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

### 8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada para a maioria dos portadores de fibrose cística é uma ampola de 2,5 mg, 1 vez ao dia, utilizando nebulizador recomendado para alfadornase<sup>24</sup>. Alguns pacientes, especialmente os de mais idade e com maior comprometimento pulmonar, podem se beneficiar com a administração 2 vezes ao dia.

Recomenda-se que alfadornase seja nebulizada pelo menos 30 minutos antes da fisioterapia respiratória<sup>25,26</sup>. Deve-se ter especial cuidado com os nebulizadores utilizados, sendo importante sua limpeza e desinfecção, de acordo com recomendações técnicas vigentes.

Deve-se considerar a possibilidade de instilação de alfadornase diretamente nas vias aéreas inferiores através de fibrobroncoscopia na presença de alterações radiológicas causadas por obstrução ou impactação mucoide das vias aéreas<sup>27,28</sup>.

### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento é contínuo, sem duração previamente definida. Espera-se melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento<sup>12,14,15,17,18</sup> e que haja redução das exacerbações pulmonares ao longo do tempo<sup>11</sup>.

### 8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os possíveis benefícios esperados com o tratamento são melhora do VEF<sub>1</sub>, da qualidade de vida, da hiperinsuflação pulmonar e diminuição da frequência das exacerbações respiratórias<sup>29</sup>.

## 9 MONITORIZAÇÃO

Deve haver monitorização pela equipe assistente a cada consulta: dose em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento.

As reações adversas são raras e incluem alteração da voz, faringite, laringite, *rash* cutâneo, dor torácica e conjuntivite<sup>15</sup>. Na maioria dos casos, são leves e transitórias e não indicam suspensão do tratamento.

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



## 10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

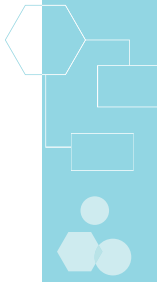
Recomenda-se que a prescrição da alfadornase seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada e a adequação de uso do medicamento.

## 11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparasion 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 atthe CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. Epub 2007 Jun 4.
3. Gerritsen J. Cystic Fibrosis [book review]. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1873-4.
4. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):448-54.
5. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griesse M, Worlitzsch D, Shute J, Chen C, Schink T, Doring G, Koningsbruggen S. van, Wahn U, and Ratjen F. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):719-25. Epub 2003 Dec 18.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904. Epub 2009 May 4.
7. 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. Epub 2005 Dec 29.
8. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153(6):758-63. Epub 2008 Jun 27.
9. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377-82.
10. Robinson E, 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. *Chest*. 2005;128(4):2327-35.
11. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957-69. Epub 2007 Aug 29.
12. Jones AP, Wallins C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD001127.
13. Shak S. Aerosolized recombinant human DNase I for treatment of cystic fibrosis. *Chest*. 1995;107(2 Suppl):65S-70S.
14. 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 cystis fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(4):637-42.
15. Shah PL, Bush A, Canny GJ, Colin AA, Fuchs HJ, Geddes DM, et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur Respir J*. 1995;8(6):954-8.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1070-4.
  20. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alpha in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-32.
  21. 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.
  22. 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.
  23. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ. Pulmozyme (Dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis [abstract]. *Pulmonol Suppl*. 2006;29:337.
  24. Geller DE, Eigen H, Fiel SB, Clark A, Lamarre AP, Johnson CA, et al. Effect of smaller droplet size of dornase alfa on lung function in mild cystic fibrosis. Dornase Alfa Nebulizer Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):83-7.
  25. 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. Epub 2005 Sep 1.
  26. 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.
  27. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax*. 1995;50(12):1319-21.
  28. 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.
  29. 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.



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Alfadornase

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfadornase**, indicada para o tratamento de **fibrose cística – manifestações pulmonares**.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- 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 do uso deste medicamento:

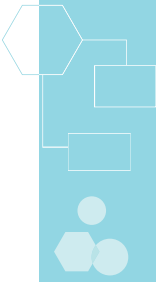
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- não se sabe se o medicamento é excretado no leite; converse com o médico se for amamentar;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento;
- reações adversas mais comuns – 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 atendido(a), inclusive em caso de 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.

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

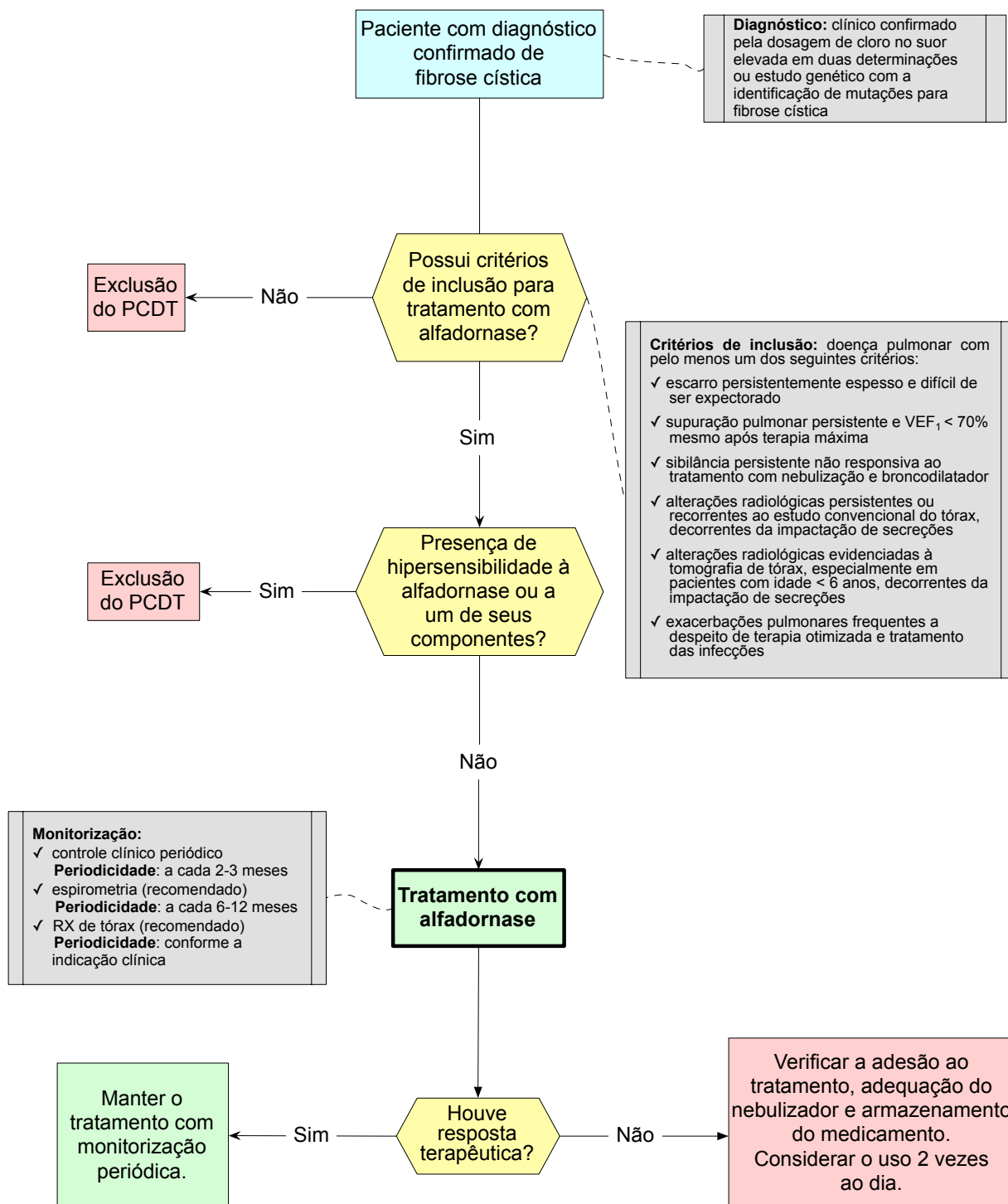
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.





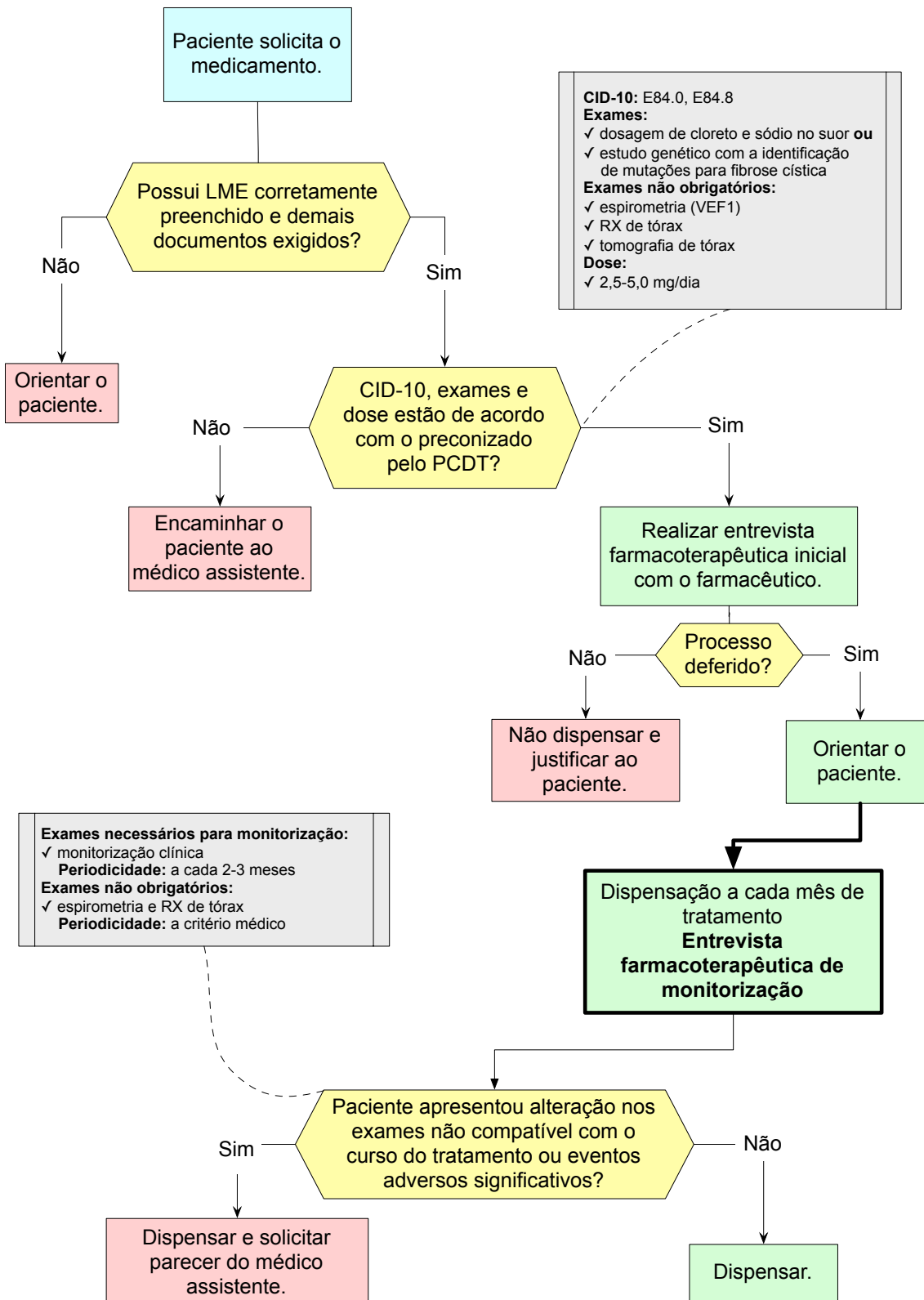
## Fluxograma de Tratamento

### Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares





## Fluxograma de Dispensação de Alfadornase Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares



## Ficha Farmacoterapêutica

### Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática e Manifestações Pulmonares

#### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Nome do cuidador: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_

#### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Com que idade foi diagnosticada a doença? \_\_\_\_\_

2.2 Como foi diagnosticada?

☐ Teste do pezinho

☐ Teste do suor

☐ Teste genético. Quais as mutações? \_\_\_\_\_

2.3 Quais as outras manifestações da doença? \_\_\_\_\_

2.4 Já fez tratamento anteriormente para insuficiência pancreática?

☐ não

☐ sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.5 Já fez tratamento anteriormente para manifestações pulmonares?

☐ não

☐ sim → Quais? \_\_\_\_\_

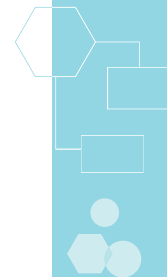
2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.7 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim



2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou alguma complicação em decorrência da fibrose cística?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Complicação	Conduta médica	Necessitou de internação
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

3.2 Houve mudança dos medicamentos utilizados ou das doses? Outros medicamentos foram prescritos?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Medicamento	Início	Término	Dose total/dia e via	Motivo

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4



### 3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

## TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

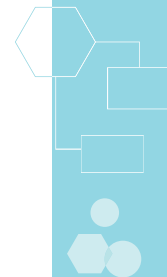
**Principais reações adversas já relatadas:**

**Pancreatina ou pancrelipase:** náuseas, diarreia, constipação e reações alérgicas na pele

**Alfadornase:** rouquidão, laringite, faringite, conjuntivite, dor no peito

\* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



## Guia de Orientação ao Paciente

### Alfadornase

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **FIBROSE CÍSTICA – MANIFESTAÇÕES PULMONARES**.

#### 1 DOENÇA

- Fibrose cística – manifestações pulmonares é uma doença herdada geneticamente e que causa um funcionamento anormal das glândulas que produzem muco, suor, saliva, lágrima e suco digestivo.
- Na fibrose cística, podem ocorrer problemas pulmonares, com aparecimento de tosse seca ou com escarro, que podem se transformar em infecções respiratórias.

#### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora as complicações pulmonares e a qualidade de vida.

#### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

#### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado através de nebulizador.
- Procure saber com clareza todos os passos para a realização da nebulização e da limpeza e desinfecção do nebulizador com o o médico ou profissional de enfermagem. Recomenda-se que a nebulização seja feita pelo menos 30 minutos antes da fisioterapia respiratória.
- Não dilua ou misture a alfadornase com outros medicamentos no nebulizador.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

#### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como rouquidão, inflamação na garganta e nos olhos, dor no peito, alergias na pele.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

#### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

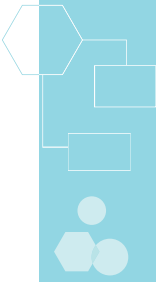
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

#### 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG

#### 8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.



## 9 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.





## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Mauro Medeiros Borges**

Médico  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**

Médico  
Ministério da Saúde

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Guilherme Geib**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rafael Selbach Scheffel**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**José Miguel do Nascimento Júnior**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**José Miguel Dora**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Machado Mundim**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Luana Regina Mendonça de Araújo**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Vanessa Bruni Vilela Bitencourt**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde

**Mariama Gaspar Falcão**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

# Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática

Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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

Na base Medline/Pubmed foram localizados 110 estudos conforme os seguintes critérios de busca: (*"pancreas"[Mesh Terms] AND "pancreas"[All Fields] AND "pancreatic"[All Fields] AND "enzymology"[Subheading] AND "enzymology"[All Fields] AND "enzymes"[All Fields] AND "enzymes"[Mesh Terms] AND ("cystic fibrosis"[Mesh Terms] AND ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) AND "cystic fibrosis"[All Fields])*)

Na base de dados Cochrane foram usadas as estratégias de busca *"cystic fibrosis"*, *"pancreatic enzymes"* e não foram localizadas revisões sistemáticas.

Foram selecionados para avaliação ensaios clínicos randomizados publicados até 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.

## 2 INTRODUÇÃO

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

Insuficiência pancreática é a manifestação gastrointestinal mais comum na fibrose cística. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam comprometimento em graus variáveis da função pancreática no decorrer da vida<sup>4</sup>. Estima-se que dois terços dos lactentes apresentam insuficiência pancreática ao nascer<sup>5</sup>.

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

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

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

- E84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

**Consultores:** Fernando Antonio de Abreu e Silva, Isabella Scatolin, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

**Editores:** Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

## 4 DIAGNÓSTICO

### 4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10%-18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial<sup>5,6</sup>.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucoide a francamente purulento. A radiografia de tórax pode inicialmente apresentar sinais de hiperinsuflação e espessamento brônquico, mas, com o decorrer do tempo, podem surgir atelectasias segmentares ou lobares. O achado de bronquiectasias é mais tardio. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento da tosse, taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais<sup>4</sup>.

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

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

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres<sup>7</sup>.

### 4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de fibrose cística é clínico, podendo ser confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou por estudo genético com a identificação de 2 mutações para a fibrose cística<sup>8</sup>. O teste mais fidedigno é a análise iônica quantitativa do suor estimulado por pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor > 60 mEq/l em pelo menos 2 aferições<sup>9</sup>.

O diagnóstico de insuficiência pancreática é clínico. Embora não sejam usadas como exames diagnósticos de rotina, dosagens de gordura em coleta de fezes de 72 horas<sup>10</sup> e elastase fecal<sup>11-13</sup> auxiliam na identificação de insuficiência pancreática.

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico confirmado ou com suspeita de fibrose cística e evidência clínica de insuficiência pancreática (esteatorreia).

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

## 7 CENTRO DE REFERÊNCIA

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

## 8 TRATAMENTO

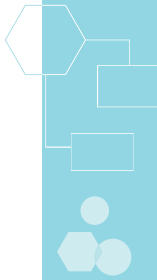
O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado a aumento do coeficiente de absorção de gordura, redução na frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal<sup>14-17</sup>.

### 8.1 FÁRMACOS

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

Pancreatina: 10.000 e 25.000 U

Pancrelipase: 4.500, 12.000, 18.000 e 20.000 U



## 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 1.000U de lipase/kg por refeição principal, podendo-se aumentar a dose se o paciente persistir com sinais clínicos de insuficiência pancreática (esteatorreia). Doses < 500U devem ser administradas nas refeições adicionais.

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

As recomendações para o uso de enzimas pancreáticas<sup>20,21</sup> incluem:

- administração do medicamento antes das refeições e de lanches e bebidas que contenham gordura;
- ingestão das cápsulas preferencialmente inteiras antes de cada refeição (se o tempo da refeição se prolongar por mais de 40 minutos, é conveniente que sejam administradas no início e durante a refeição);
- cuidado em relação às crianças menores que, por não conseguirem deglutir as cápsulas, podem receber seu conteúdo misturado a alimentos pastosos e relativamente ácidos, tais como purê de maçã, banana e gelatina. As cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento;
- cuidado em relação aos lactentes com menos de 4 meses de idade que devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno ou à fórmula infantil;
- o conhecimento de que 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.

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

Em pacientes 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 que podem reduzir a inativação das enzimas pancreáticas<sup>10,22</sup>.

## 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

## 8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

## 9 MONITORIZAÇÃO

A resposta ao tratamento necessita ser reavaliada individualmente, devendo a dose das enzimas pancreáticas ser ajustada conforme os sintomas abdominais, as características das fezes e o estado nutricional<sup>23</sup>.

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

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



## 10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

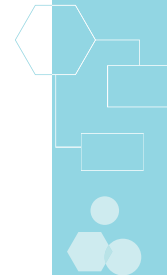
Recomenda-se que a prescrição das enzimas pancreáticas seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

## 11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998;132(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. Epub 2007 Jun 4.
3. Gerritsen J. Cystic fibrosis [book review]. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1873-4.
4. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
5. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 1994;15(5):192-200.
6. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):35-49.
7. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904. Epub 2009 May 4.
8. 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. Epub 2005 Dec 29.
9. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Sterling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153(6):758-63. Epub 2008 Jun 27.
10. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999;28(2):129-36.
11. 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.
12. 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.
13. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2002;1(4):265-8.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Häusler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut*. 2000;47(4):598.
19. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(1):80-4.
20. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(7):813-7.
21. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition



- Subcommitte, 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.
22. Proesmans M De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Ped.* 2003;162(11):760-3. Epub 2003 Sep 17.
23. 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.
24. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(2):158-66.



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Pancreatina e Pancrelipase

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

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

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

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

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a proteína de suínos;
- a cápsula preferencialmente não deve ser rompida, pois o contato do pó com a pele pode provocar irritação e a inalação pode causar falta de ar;
- reações adversas mais comuns (com baixa ocorrência) – náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele;
- doses extremamente altas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia) e colonopatia fibrosante.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

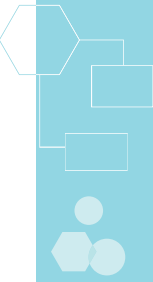
☐ pancreatina

☐ pancrelipase

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

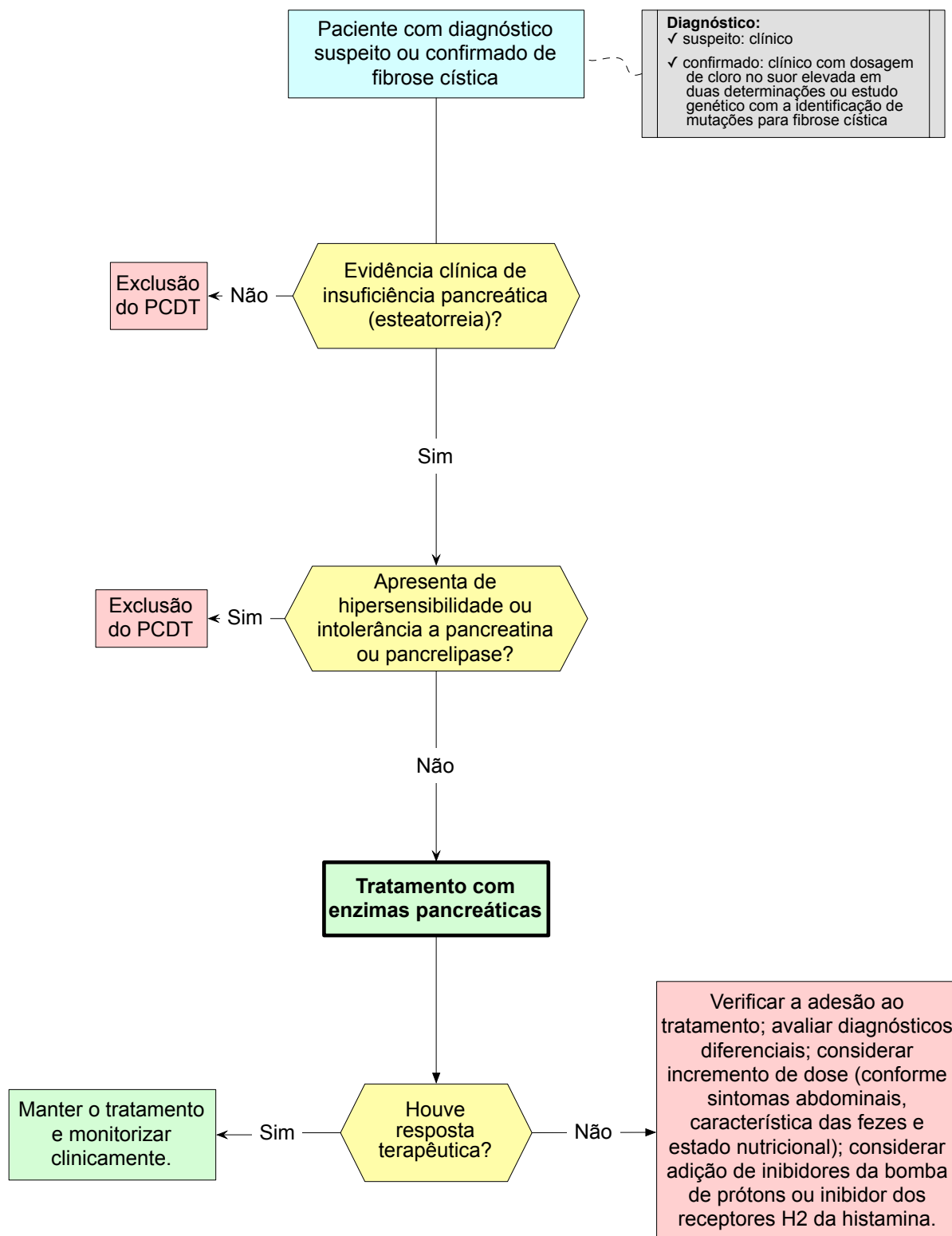
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



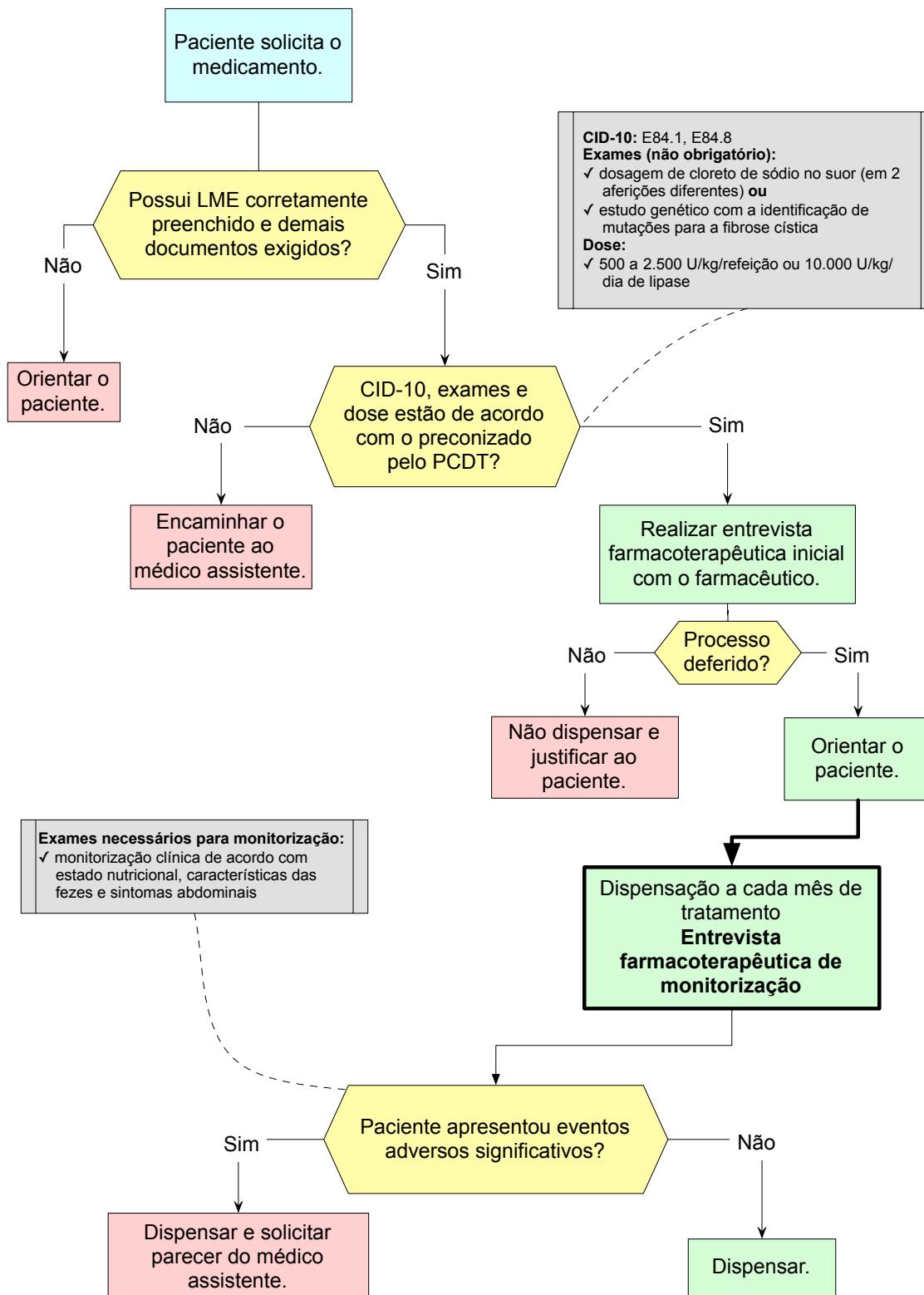


## Fluxograma de Tratamento

### Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática



## Fluxograma de Dispensação de Pancreatina e Pancrelipase Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática



## Ficha Farmacoterapêutica

### Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática e Manifestações Pulmonares

#### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Nome do cuidador: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_

#### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Com que idade foi diagnosticada a doença? \_\_\_\_\_

2.2 Como foi diagnosticada?

☐ Teste do pezinho

☐ Teste do suor

☐ Teste genético. Quais as mutações? \_\_\_\_\_

2.3 Quais as outras manifestações da doença? \_\_\_\_\_

2.4 Já fez tratamento anteriormente para insuficiência pancreática?

☐ não

☐ sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.5 Já fez tratamento anteriormente para manifestações pulmonares?

☐ não

☐ sim → Quais? \_\_\_\_\_

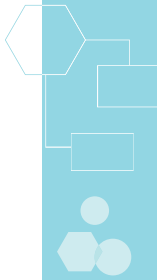
2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.7 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim



## 2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

## 3.1 Apresentou alguma complicação em decorrência da fibrose cística?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Complicação	Conduta médica	Necessitou de internação
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
			<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

## 3.2 Houve mudança dos medicamentos utilizados ou das doses? Outros medicamentos foram prescritos?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Medicamento	Início	Término	Dose total/dia e via	Motivo

## 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4



não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

## TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

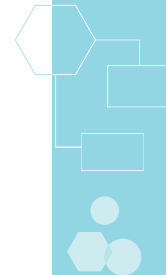
**Principais reações adversas já relatadas:**

**Pancreatina ou pancrelipase:** náuseas, diarreia, constipação e reações alérgicas na pele

**Alfadornase:** rouquidão, laringite, faringite, conjuntivite, dor no peito

\* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						





## Guia de Orientação ao Paciente

### Pancreatina e Pancrelipase

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **FIBROSE CÍSTICA – INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA**.

#### 1 DOENÇA

- Fibrose cística – insuficiência pancreática é uma doença herdada geneticamente e que causa um funcionamento anormal das glândulas que produzem muco, suor, saliva, lágrima e suco digestivo.
- Na fibrose cística, as enzimas digestivas do pâncreas estão alteradas e podem dificultar a digestão dos alimentos.

#### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento permite que os pacientes possam aproveitar de forma adequada os alimentos, corrigindo a absorção dos nutrientes e, assim, promovendo o adequado desenvolvimento e crescimento.

#### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

#### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

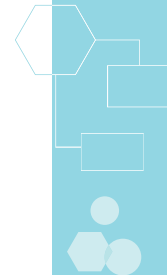
- As cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas para que não ocorra diminuição da ação do medicamento.
- Tome as cápsulas, preferencialmente inteiras, antes das refeições e de lanches e bebidas que contenham gordura.
- Crianças menores, que não conseguem engolir as cápsulas, podem receber seu conteúdo misturado a alimentos pastosos, como purê de maçã, banana e gelatina.
- Crianças com menos de 4 meses de idade devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno ou à fórmula infantil.
- 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.

#### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

#### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



## **7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO**

- Retorne à farmácia pelo menos a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG

## **8 EM CASO DE DÚVIDA**

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

## **9 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

---

---

---

---

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,  
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Mauro Medeiros Borges**

Médico  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**

Médico  
Ministério da Saúde

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Guilherme Geib**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rafael Selbach Scheffel**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**José Miguel do Nascimento Júnior**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**José Miguel Dora**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rodrigo Machado Mundim**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Luana Regina Mendonça de Araújo**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Vanessa Bruni Vilela Bitencourt**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde

**Mariama Gaspar Falcão**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde