



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 08, 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

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO II

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA – INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

1. INTRODUÇÃO

A 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, como resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença (3).

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

A FC é uma doença que acomete vários órgãos e sistemas, principalmente o sistema respiratório e o aparelho digestivo. Neste, a insuficiência pancreática exócrina (IPE) constitui a manifestação mais comum, podendo estar presente ao nascimento ou surgir de forma gradual no curso da doença (6), afetando em torno de 80% a 90% dos pacientes (7), como decorrência da obstrução dos ductos pancreáticos e da destruição progressiva do pâncreas por inflamação e fibrose. Como consequência, ocorre má-absorção dos nutrientes, com comprometimento do estado nutricional e da deficiência de vitaminas lipossolúveis (hipovitaminose A, D, E e K), sendo necessário o tratamento com a reposição das enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis (8).

O grau de comprometimento pancreático exócrino é muito diverso, podendo variar desde função preservada ou levemente comprometida até casos de acometimento total. Os pacientes com disfunção pancreática leve tendem a apresentar melhor estado nutricional e menor comprometimento pulmonar, comparativamente aos pacientes com insuficiência pancreática moderada a grave. A IPE predispõe também ao surgimento da síndrome de obstrução do intestino distal, que é uma condição específica da FC e é definida como uma obstrução aguda parcial ou completa provocada por impacção fecal na região ileocecal (8).

A função pancreática exócrina está significativamente correlacionada ao genótipo do paciente, sendo as manifestações clínicas evidentes precocemente nos pacientes com as mutações de classes I e II do CFTR. O funcionamento do canal de cloro nessas classes de mutações é mínimo ou ausente; exemplos dessas mutações são F508del, N1303K, G542X, G551D e outras (9-11).

Os cuidados na Atenção Básica são dados por meio das diversas equipes que a integram (equipes de Saúde da Família/eSF, de Saúde Bucal/eSB, dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família/NASF e de Consultório na Rua/CnR). Isso possibilita o atendimento multiprofissional dos doentes e sua família, prestado por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, agentes comunitários de saúde e odontólogos, podendo ter também, a depender da composição do NASF, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social, farmacêutico e fonoaudiólogo, entre outros e a ações como atendimento individual, atendimento no domicílio, grupo terapêutico e atividade coletiva, de forma planejada e programada, podendo ser acolhidas também demandas espontâneas para serem avaliadas e, se necessário,

serem direcionadas para outros serviços de saúde com continuidade de coordenação dos cuidados no âmbito da Atenção Básica.

Desta maneira, entre as ações recomendadas na Atenção Básica estão:

- realizar o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças, mantendo-se atenção à vigilância e ao cuidado desde o pré-natal até a puericultura, favorecendo o vínculo e o reconhecimento da necessidade de acompanhamento de forma mais sistemática;

- definir agenda para acompanhamento periódico das crianças pelas eSF, eAB e Nasf, seja por meio de atendimento individual, atendimentos compartilhados, grupos ou visitas domiciliares;

- a equipe de saúde, perante resultados alterados da triagem neonatal, deve contatar o serviço de referência estadual de triagem neonatal, para os encaminhamentos devidos e orientados pelos protocolos do Programa Nacional de Triagem Neonatal;

- a partir do nascimento, orientar sobre os imunobiológicos indicados: vacina contra influenza, vacina contra hepatite A (HA), vacina pneumocócica conjugada 7 valente (Pnc7) e polissacarídica 23 valente (Pn23), além de indicar e programar as vacinas contempladas no Calendário Básico de Vacinação de Rotina da Criança no Brasil;

- articular-se com outros serviços de atenção à saúde;

- articular-se com outras unidades assistenciais, como creches, escolas, Centros de Referência da Assistência Social e associações; e

- promover atividades de educação permanente, de acordo com as necessidades dos doentes, das famílias, dos cuidadores e das equipes.

Assim, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, também contribuindo com os cuidados assistenciais relacionados às principais manifestações clínicas (pulmonares e pancreáticas), psicológicas e sociais dos doentes de fibrose cística.

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

- E 84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais

- E 84.8 Fibrose cística com outras manifestações

3. DIAGNÓSTICO

3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

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

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos da fase terminal da doença. Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença (7).

No sistema reprodutor, observa-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres (7, 9).

A IPE pode ser reconhecida clinicamente pela presença de fezes volumosas, frequentes, fétidas, de aspecto oleoso (esteatorreia), podendo estar associada a flatulência, distensão abdominal, ganho ponderal deficiente, retardo do crescimento e desnutrição (6). O acometimento da função pancreática é progressivo e requer avaliações clínicas mensais no primeiro ano de vida e a cada 2 ou 3 meses a partir do segundo ano de vida (7, 12).

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 doença em dois alelos (13).

A dosagem quantitativa de cloretos no suor é considerada padrão ouro para o diagnóstico de FC (14). São medidas as concentrações de sódio e cloreto, porém o valor do cloreto é considerado na interpretação do teste. Consideram-se positivos os valores de cloreto no suor acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária. Valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados intermediários e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. O exame do suor já pode ser realizado em crianças com peso acima de 2 kg e com pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida. A aferição do sódio no suor é importante como forma de controle de qualidade do exame, pois a diferença entre os valores de sódio e cloreto não deve ser maior do que 15 mEq/L. O peso da amostra de suor deve ser maior do que 75 mg para maior confiabilidade dos resultados (5).

O estudo genético inclui a pesquisa de mutações da FC e o diagnóstico pode ser confirmado se encontradas mutações responsáveis pela doença em dois alelos. Atualmente, pelo sequenciamento genético, mais de 2.000 mutações foram descritas, sendo a mais comum a F508del. Quando são pesquisadas apenas as mutações mais frequentes, a falha em identificar alguma mutação não exclui o diagnóstico (5, 15, 16).

O teste de triagem neonatal é realizado pela dosagem de tripsina sérica imunorreativa (TIR) e identifica os recém-nascidos com suspeita de FC. Nos doentes de FC, os valores da TIR estão duas a cinco vezes acima do valor normal esperado. Uma dosagem da TIR alterada deve ser repetida com 3 a 4 semanas de idade. A dosagem da TIR é somente um teste de triagem, não conferindo diagnóstico e sua positividade indica somente que o paciente necessita ser investigado para FC por meio da dosagem de eletrólitos no suor e, quando disponível, estudo genético (17).

O diagnóstico de IPE da FC pode ser feito pela dosagem de elastase de origem pancreática nas fezes. Em indivíduos com sinais clínicos inequívocos de má-absorção, como descrito no diagnóstico clínico, esse exame pode ser dispensado. Em casos duvidosos ou em lactentes amamentados ao seio, quando a frequência de evacuações é elevada, o diagnóstico precoce da insuficiência pancreática pode ser confirmada pela dosagem de elastase fecal. A dosagem da elastase fecal é realizada em uma amostra de fezes e não exige a interrupção do tratamento com enzimas pancreáticas, sendo valores abaixo de 200 mcg/g indicativos de insuficiência pancreática (18-24).

A IPE também pode ser aferida por testes diretos (p. ex.: aspirado duodenal após estimulação do pâncreas) e indiretos (p. ex.: dosagem de gordura em coleta de fezes de 72 horas) (25). Os testes diretos exigem realização de procedimento invasivo e, entre os indiretos, a coleta de fezes durante 72 horas requer simultaneamente o inventário dietético minucioso e a suspensão do uso de enzima pancreática, além de ambos serem exames dispendiosos. Por esses motivos, a dosagem de elastase fecal é utilizada, pois, comparativamente, é um exame de coleta fácil e não exige a suspensão do tratamento de reposição enzimática (26).

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

6. CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Recomenda-se que o diagnóstico e a prescrição de lipase sejam realizados por médico vinculado a CR de FC, assegurando-se o atendimento e acompanhamento por equipe multidisciplinar.

7. TRATAMENTO

O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado a um aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, resultando na redução da frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença (22, 27-35).

As enzimas digestivas exercem sua ação no meio alcalino do duodeno. Quando administradas pela via oral, as enzimas pancreáticas sofrem inativação pela acidez do estômago. Por esse motivo, a maioria das enzimas é apresentada na forma de grânulos ou microesferas revestidas externamente para assegurar a proteção no meio ácido do estômago, permitindo a dissolução das mesmas somente em pH acima de 5,5 em nível duodenal (8,36).

Os componentes básicos dos suplementos pancreáticos incluem as enzimas digestivas lipase, amilase e protease. Existe, no entanto, uma grande variabilidade entre as diferentes formulações e apresentações de enzimas pancreáticas disponíveis no mercado internacional em relação à sua composição, atividade enzimática, formulação, estabilidade e biodisponibilidade, o que pode interferir na resposta clínica ao tratamento (33-35,37-39). No Brasil, o único medicamento disponível é a pancreatina.

7.1 FÁRMACO

- Pancreatina: cápsulas de 10.000 e 25.000 unidades internacionais (UI) de lipase.

A dose em UI é baseada na quantidade de lipase presente na formulação.

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial pode ser estimada com base no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 500 a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, podendo aumentá-la se a resposta terapêutica não for satisfatória, medida pela persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal.

A dose máxima diária não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pois há maior risco de colonopatia fibrosante em pacientes que recebem doses elevadas de enzimas (40-42).

As recomendações para o uso de enzima pancreática incluem (43, 44):

- a) administração do medicamento antes das refeições e de lanches;
- b) as cápsulas devem ser ingeridas preferencialmente inteiras antes de cada refeição;
- c) se o tempo da refeição se prolongar por mais de 40 minutos, é conveniente que sejam administradas no início e durante a refeição;

d) atenção especial em relação a lactentes e crianças que, por não conseguirem deglutir as cápsulas, devem receber o conteúdo das mesmas misturado ao leite materno, purê ou suco de maçã, fórmula infantil, ou suco de laranja. O contato direto contínuo das microesferas com a mucosa oral deve ser evitado, pois pode causar úlceras. A boca deve ser inspecionada após as refeições e as microesferas retiradas, se necessário. As cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento (45);

e) determinados alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente, tais como frutas (exceto abacate), vegetais (exceto batata, feijão e ervilha), mel e geleia.

Nos pacientes em uso de doses altas de enzima pancreática e com persistência de sinais e sintomas de má-absorção intestinal, pode ser considerado o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H₂ da histamina para tentar reduzir a acidez gástrica e, conseqüentemente, reduzir a inativação da enzima pancreática no estômago (46, 47). Apesar de os ensaios clínicos na literatura não serem conclusivos em relação a essa conduta (48, 49), o uso desses medicamentos pode ser indicado, com monitorização da resposta clínica individual.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

8. MONITORIZAÇÃO

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

Nos pacientes que persistirem com esteatorreia, mesmo em uso de doses elevadas de enzima pancreática, está indicado investigar outras enfermidades, como doença celíaca, parasitose e alergia alimentar, entre outras. Inexiste um tempo de monitorização que possa ser predeterminado. Usualmente é indicado aumento lento e gradual da enzima pancreática e, como também depende da dieta do paciente, o tempo de observação varia em cada caso. O importante é que os pacientes que já tiverem alcançado a dose máxima e persistirem com esteatorreia sejam investigados (8).

Os efeitos adversos que podem surgir com o uso excessivo de enzima digestiva são hiperuricemia, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas da enzima) (40, 41) e uricosúria (36).

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e da adequação de uso do medicamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr.* 1998;132(2):255-9.

2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22.
3. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13Suppl 1:S3-22.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *ClinBiochem.* 2012;45(15):1132-44.
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181 S : S4-S15.
6. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 1994;15(5):192-200.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
8. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *PediatrPulmonol.* 2006;41(1):35-49.
9. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, Massie J, McKay K, Gruca M, et al. Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):842-6.
10. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2005;40(2):199-201.
11. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet.* 1992;50(6):1178-84.
12. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009; 155(6Suppl):S73-93.
13. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61(7):627-35.
14. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
15. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(1):51-65.
16. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179-96.
17. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *CurrOpinPediatr.* 2003;15(3):309-15.
18. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(2):71-6.
19. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145(3):322-6.
20. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przylawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e7.
21. Walkowiak J, Lisowska A, Przylawski J, Grzymislawski M, Krawczynski M, Herzig KH. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *ActaPaediatr.* 2004;93(8):1042-5.
22. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J CystFibros.* 2002;1(4):265-8.

23. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol*. 2006;41(9):901-8.
24. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12.e1.
25. Caras S, Boyd D, Zipfel L, Sander-Struckmeier S. Evaluation of stool collections to measure efficacy of PERT in subjects with exocrine pancreatic insufficiency. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2011;53(6):634-40.
26. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr*. 2000;159(8):563-8.
27. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):658-66.
28. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:898193.
29. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1932-8.
30. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *AlimentPharmacolTher*. 2004;20(11-12):1365-71.
31. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009;38(6):693-9.
32. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig Liver Dis*. 2000;32(5):406-11.
33. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *ClinTher*. 2010;32(1):89-103.
34. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):370-7.
35. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment PharmacolTher*. 2010;31(1):57-72.
36. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J ClinPharmacol*. 1994;34(2):158-66.
37. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008227.
38. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(5):350-6.
39. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):351-64.

40. Häusler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S. Fibrosingcolonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut*. 2000;47(4):598.
41. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosingcolonopathy. *J PediatrGastroenterolNutr*. 1998;26(1):80-4.
42. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosingcolonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995;127(5):681-4.
43. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(7):813-7.
44. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
45. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2011;53(1):61-4.
46. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999;28(2):129-36.
47. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):760-3.
48. Ng SM, Franchini AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD003424.
49. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD003424.
50. Baker SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *TherClinRiskManag*. 2008;4(5):1079-84.

APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

BUSCAS ANTERIORES

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

Na base MEDLINE/PubMed, foram localizados 110 estudos conforme os seguintes critérios de busca: ("pancreas"[MeSH Terms] AND "pancreas"[All Fields] AND "pancreatic"[All Fields]) AND ("enzymology"[Subheading] AND "enzymology"[All Fields] AND "enzymes"[All Fields] AND "enzymes"[MeSH Terms]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] AND ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) AND "cystic fibrosis"[All Fields]).

Na base de dados Cochrane, foram usadas as estratégias de busca "cysticfibrosis", "pancreaticenzymes" e não foram localizadas revisões sistemáticas.

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

Em 2014, para fins de atualização do Protocolo, foram realizadas novas buscas. Na base MEDLINE/PubMed, em 06/08/14, foram utilizados os termos e limites: ("CysticFibrosis"[Mesh]) AND "ExocrinePancreaticInsufficiency"[Mesh], ClinicalTrial, SystematicReviews, Meta-Analysis, RandomizedControlledTrial, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Spanish, Portuguese,

sendo localizados 17 artigos. Dos sete artigos selecionados, um já havia sido citado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) anterior, sendo seis incluídos no presente Protocolo.

Na base Embase, em 11/06/2014, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp AND 'therapy'/exp AND 'pancreas exocrine insufficiency'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim), sendo localizados 17 artigos. Dos oito artigos selecionados, quatro já haviam sido incluídos pela busca Embase, um já havia sido citado no PCDT anterior, sendo três incluídos no presente Protocolo.

Na Cochrane Library, em 25/11/2014, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis' AND 'pancreas exocrine insufficiency', reviews, publicados de 2009 a 2014, sendo localizados oito artigos. Foram selecionados dois artigos para inclusão no presente Protocolo.

Foram também incluídos 12 artigos baseados na consulta de consensos de sociedades nacionais e internacionais, base de dados UpToDate, versão de 22/09/2014, além de artigos de conhecimento dos autores. Dois artigos contidos na versão anterior foram excluídos do presente Protocolo.

Nos critérios de busca, foram excluídos estudos sobre o uso de enzimas em outras doenças, suplementação vitamínica, estudos de aderência ao tratamento e qualidade de vida e estudos de correlação da insuficiência pancreática com o genótipo, doença pulmonar, diabetes, pancreatite, doença óssea e dieta.

BUSCA ATUAL

Em 01/11/2016, para fins de nova atualização do Protocolo, foram realizadas novas buscas.

Na base MEDLINE/PubMed foram utilizados os termos e limites: ("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]). Filters activated: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/08/06, Humans, English, Portuguese, Spanish., sendo localizados três artigos. Nenhum artigo foi selecionado para inclusão no presente Protocolo.

Na base Embase, foram utilizados os termos e limites: 'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis' AND ('therapy'/exp OR 'therapy') AND ('pancreas exocrine insufficiency'/exp OR 'pancreas exocrine insufficiency') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [11-6-2014]/sd NOT [1-11-2016]/sd, sendo localizados dois artigos. Nenhum artigo foi selecionado para inclusão no presente Protocolo.

Na biblioteca Cochrane Library, foram utilizados os termos e limites 'cystic fibrosis' AND 'pancreas exocrine insufficiency', reviews, publicados de 2014 a 2016, sendo localizados oito artigos. Foi selecionado um artigo para inclusão no presente Protocolo.

Foram excluídos estudos sobre outras doenças, suplementação vitamínica, estudos de adesão ao tratamento e qualidade de vida, uso de novos testes para avaliação de insuficiência pancreática, intervenção dietética e gasto energético, terapia hormonal em pacientes com baixa estatura, terapia com potenciadores de CFTR, apresentações do medicamento indisponíveis no Brasil, bem como estudos sobre risco genético para FC.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE PANCREATINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento pancreatina indicado para o tratamento da fibrose cística – insuficiência pancreática.

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

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

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

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

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

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

- bebês e crianças pequenas não conseguem deglutir as cápsulas e, portanto, as mesmas devem ser abertas e seu conteúdo misturado ao leite materno, purê ou suco de maçã, fórmula infantil ou suco de laranja, **conforme orientação de meu médico**. O contato direto **prolongado** das microesferas com a boca deve ser evitado, pois pode causar úlceras. A boca deve ser inspecionada após as refeições e as microesferas retiradas, se necessário;

- as cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento;

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

- doses elevadas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia) e colonopatia fibrosante.

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

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

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