

Art. 8º - As propostas aprovadas pela Câmara Técnica serão indicadas ao Plenário do CEDRA, devendo ser encaminhadas à consideração deste também as propostas vencidas.

Art. 9º - As atas das reuniões serão lavradas pela Secretaria do CEDRA contendo o resumo dos debates, bem como a planilha de votação das propostas aprovadas ou rejeitadas pela Câmara Técnica.

Art. 10 - A falta não justificada a três reuniões, no decorrer do ano, implicará na exclusão do representante como membro da Câmara Técnica, devendo a entidade representada ser comunicada do fato pela Secretaria do CEDRA.

Art. 11 - As reuniões da Câmara Técnica poderão ser realizadas, em caráter excepcional, fora do Capital do Estado, por decisão da própria Câmara ou do Secretário do CEDRA.

Art. 12 - A Câmara Técnica de Crédito Fundiário poderá criar Comissões ou Grupos de Trabalho, ou propor ao plenário do CEDRA a criação de uma Câmara Técnica Temporária, com prazo determinado, a fins de estudar, propor, detalhar e analisar assuntos específicos.

CAPÍTULO IV

DO FLUXO DOS PROJETOS E EMISSÃO DOS PARECERES

Art. 13 - Para análise técnica dos projetos e emissão dos pareceres Câmara Técnica obedecerá as seguintes normas ou as que venham a substituí-las:

- I - Manual de operações do Programa Nacional de Crédito Fundiário;
- II - Decreto nº 4.892 de 25/12/2003;
- III - Resolução BACEN nº 3.176 de 08/03/2004;
- IV - Regulamento operativo do Fundo de Terras e da Reforma Agrária, aprovado em 10/03/2004 pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Rural Sustentável - CONDRAF.

Art. 14 - As propostas de financiamentos elaboradas pelas comunidades e com parecer favorável da Unidade Técnica Estadual, serão encaminhados à Câmara Técnica de Crédito Fundiário para análise e emissão de parecer.

§1º - As propostas com parecer favorável da Câmara Técnica de Crédito Fundiário serão encaminhadas para deliberação do CEDRA e posteriormente enviadas a Unidade Técnica Estadual para contratação.

§2º - Em caso da não aprovação da proposta pela Câmara Técnica, esta será encaminhada à Unidade Técnica Estadual, para as correções ou discussão com os proponentes, retornando para nova avaliação.

§3º - A Câmara Técnica de Crédito Fundiário terá o prazo de 15 dias para emitir parecer a cerca das propostas de financiamentos encaminhadas pelas UTE.

Art. 15 - Esta Resolução entrará em vigor na data da sua publicação.

Porto Alegre, 10 de novembro de 2004.


VULMAR LEITE
 Secretário Extraordinário da
 Reforma Agrária e Cooperativismo
 D- 171.496

Secretaria da Saúde

SECRETARIA DA SAÚDE

PORTARIA Nº 42/2004

O Secretário de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul, no uso de suas atribuições legais;

Considerando a necessidade de normatizar o tratamento ambulatorial da fibrose cística, para garantir prescrição eficaz e segura;

Considerando a necessidade de que esta normatização seja respaldada pela melhor evidência científica disponível e seja consoante com o conceito de essencialidade, obedecendo a rigorosos critérios de inclusão, exclusão e restrição;

Considerando a necessidade de promover ampla disseminação sobre a normatização do tratamento ambulatorial da fibrose cística, possibilitando a informação efetiva da comunidade técnico-científica, incluindo sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde (SUS), assim como dos usuários representados por profissionais da área da saúde, na sua formulação definitiva;

RESOLVE:

Art.1º - Publicar, na forma do anexo único desta Portaria, os cinco Protocolos e Diretrizes Terapêuticas, elaborados pela Câmara Técnica de Fibrose Cística, conselho de especialistas formado pelos seguintes representantes:

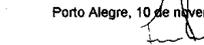
- Promotoria da Infância e da Adolescência - Coordenação
- Promotora Dra. Synara Butelli
- Secretaria Estadual da Saúde
- Dr. Paulo Dornelles Picon (Médico Coordenador Técnico - SES)
- Dr. Andry Fiteman Costa (Médico Consultor Internista- SES)
- Dr. Guilherme Becker Sander (Médico Consultor Gastroenterologista- SES)
- Dr. Marcelo Gazzana (Médico Consultor Pneumologista - SES)
- Dr. Ricardo Souza Kuchenbecker (Médico Consultor - Infectologista - SES e HCPA)
- Dra. Elza Daniel de Mello (Médica Consultora Nutrologista - SES e HCPA)
- Dr. Jarbas Figueira Osório (Médico Consultor Internista - SES)
- Farmacêutica Elaine Laporte (Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde)
- Administradora Tânia Mara de Quadros Figueiró (Coordenadora Administrativa da CPAF/SES)
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS
- Dr. Paulo de Tarso Dalcin (Pneumologia de adultos do HCPA e da SES)
- Dra. Isabella Scotollin (Pneumologia pediátrica)
- Dr. Rodrigo Pires (Médico Infectologista Executivo da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar)
- Dra. Sandra Gonçalves Vieira (Médica Gastroenterologista pediátrica)
- Dra. Elenara Andrade (Pneumologia pediátrica)
- Nutricionista Miriam Isabel Simon (Nutricionista)
- Hospital São Lucas - PUCRS
- Dr. Paulo Maróstica (Pneumologia pediátrica)
- Dr. José V. Spolidoro (Gastroenterologista pediátrico)
- Nutricionista Cláudia Marchese (Nutricionista)
- Nutricionista Ana Maria Sandri (Nutricionista)

- Hospital da Criança Santo Antônio
- Dr. Gilberto Fisher (Pneumologia pediátrica)
- Dr. Alfredo F. Cantalice Neto (Gastroenterologista pediátrico)
- Nutricionista Leda Dalbem (Nutricionista)
- Nutricionista Lisiane P. Berwanger (Nutricionista)
- Nutricionista Vera Lúcia Bosa (Nutricionista)
- Representante da AGAM (Associação Gaúcha de Portadores de Mucoviscidose)
- Dra. Cristiane Tovo (Médica Gastroenterologista)
- Procuradoria Geral do Estado do RS
- Procurador Dr. Ernesto Diehl
- Procuradora Dra. Carla Maria Voegeli

Art.2º - Determinar a utilização no âmbito do Sistema Único de Saúde Estadual dos Protocolos mencionados no artigo anterior.

Art.3º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Porto Alegre, 10 de novembro de 2004.


JOÃO GABBARDO DOS REIS,
 Secretário de Estado da Saúde - Substituto.

ANEXO ÚNICO PORTARIA Nº 42/2004 Do Processo de Trabalho

O método de trabalho empregado foi a elaboração de uma primeira versão de cada Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas por uma equipe técnica constituída por um médico pneumologista, 2 médicos internistas e um médico infectologista coordenados por um Professor de Medicina Interna e Farmacologia Clínica. Este grupo revisou a literatura científica disponível, criou a primeira versão, participou de todas as reuniões com os demais membros da Câmara Técnica. A ênfase nesta revisão foi incluir somente recomendações que encontrassem fundamentação na Medicina Baseada em Evidências. Assim, a exemplo adotado internacionalmente, ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas tiveram maior valor na inclusão da recomendação do que séries de casos ou dados baseados na experiência "pessoal" ou individual dos grupos representados na Câmara Técnica. A primeira versão dos protocolos foi apresentada em reunião e discutida em cada um de seus itens por todos os membros da Câmara Técnica. Foram realizadas ao todo 8 reuniões de 2 a 3 horas que constam em atas detalhadas e em gravações. Naquelas situações em que a Medicina Baseada em Evidências não apresentava a resposta definitiva, as escolhas das recomendações constantes dos protocolos foram estabelecidas por consenso dos integrantes da Câmara Técnica. Portanto, todas as recomendações presentes nestes protocolos representam a opinião unânime ou de maioria qualificada (mais que dois terços dos presentes).

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Manifestações Hepatobiliares da Fibrose Cística Ácido Ursodesoxicólico

1. INTRODUÇÃO

O gene *cfr* é expresso na membrana apical do epitélio da via biliar intra-hepática, extra-hepática e da vesícula biliar, não tendo expressão nos hepatócitos ou outras células hepáticas.¹ Provavelmente está relacionado à secreção de água e cloreto nos canaliculos biliares. Mutações no gene diminuem a quantidade de água e de sódio que compõem a bile, causando alterações na viscosidade, alcalinização e fluxo biliar. A obstrução focal dos ductos biliares pelo espessamento da bile causa aumento na produção de cininas inflamatórias que estimulam o desenvolvimento gradual de fibrose portal, fibrose em ponte e, em alguns casos, cirrose. Não se sabe o motivo pelo qual apenas alguns pacientes desenvolvem doença hepática significativa.¹ A progressão de colelitase a cirrose pode levar de anos a décadas.²

Cerca de 30% dos pacientes com fibrose cística apresentam aumento de aspartato aminotransferase (AST) e ou fosfatase alcalina, não estando bem estabelecido o significado clínico deste aumento.¹ Apenas 1% a 2% dos pacientes desenvolvem doença hepática clinicamente significativa, sendo o pico de prevalência dos 18 aos 24 anos.² Alguns estudos observacionais sugeriram diminuição na taxa de evolução para a cirrose com a utilização de ácido ursodesoxicólico. Ensaios clínicos randomizados não têm encontrado este benefício de forma inequívoca.³⁻⁶ Metanálise disponível na Biblioteca Cochrane⁹ considerou que as evidências disponíveis são insuficientes para indicar o uso rotineiro de ácido ursodesoxicólico na fibrose cística. Contudo, isto pode dever-se à escassez de estudos sobre este assunto.

Os benefícios do ácido ursodesoxicólico estariam relacionados ao aumento na proporção de sais biliares hidrofílicos em relação aos hidrofóbicos, aumento na secreção de bicarbonato pelos canaliculos biliares e proteção dos hepatócitos à indução de apoptose pelos ácidos biliares.⁷ Os cálculos biliares que podem estar presentes nas fibrose cística não reduzem de tamanho com ácido ursodesoxicólico, provavelmente por não serem cálculos de colesterol.²

2. CLASSIFICAÇÃO - CID 10

- E84.8. Fibrose cística com outras manifestações

3. DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA

3.1 Diagnóstico Clínico

A maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida; 15% dos pacientes, já nas primeiras 24 horas de vida, apresentam o íleo meconial. Outras manifestações comuns nos primeiros dois anos de vida são sintomas respiratórios - predominantemente tosse e infiltrados pulmonares recorrentes - e retardo no desenvolvimento pondo-estatural. Até 4% dos pacientes são diagnosticados somente na fase adulta. O curso clínico da doença caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbação, com aumento da frequência e gravidade das exacerbações com o passar do tempo. Pneumotórax é comum (mais de 10%). Pequenas quantidades de sangue no escarro costumam estar associadas a infecções em pacientes com doença grave. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais. Relativamente ao sistema digestório, a síndrome do íleo meconial apresenta-se com distensão abdominal, ausência de evacuação e vômitos. Adultos também podem exibir quadro semelhante ao do íleo meconial (com dor em quadrante inferior-direito, perda do apetite, vômitos e ocasionalmente massa palpável). No trato genitourinário, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres.⁸

3.2 Diagnóstico Laboratorial

A análise do teor de cloreto no suor, em duas dosagens, (juntamente com a clínica compatível) faz o diagnóstico. Apenas 1% a 2% dos pacientes apresentarão níveis normais de cloreto.⁹ O diagnóstico de fibrose cística também pode ser feito pela confirmação da presença de mutações nos dois genes alelos da fibrose cística.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico definitivo de fibrose cística e pelo menos 1 dos critérios abaixo:

- Aumento de AST, alanina aminotransferase (ALT) ou fosfatase alcalina acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, persistentemente (aumento em 3 medidas consecutivas por pelo menos 6 meses), devendo-se nesses casos excluir outras causas prevalentes de aumento de transaminases, como hepatites virais;¹
- 2 ultra-sonografias, com pelo menos um ano de intervalo, demonstrando heterogeneidade do parênquima hepático ou uma ultra-sonografia demonstrando nodularidade ou fibrose periportal;^{3,10}

- Endoscopia digestiva com varizes esofágicas;
- Biópsia hepática com fibrose em septos, em ponte ou cirrose.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos 1 dos critérios abaixo:

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da sua fórmula
- Não estar participando em programa de atendimento multidisciplinar em centro de referência em fibrose cística (médico especialista, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo)
- Pacientes que não aderirem ao tratamento padrão

6.1 TRATAMENTO

6.1 Fármaco

- Ácido ursodesoxicólico, comprimidos de 50 e 150 mg.

6.2 Esquemas de Administração

- 15-20 mg/kg por dia, dividido em 2 a 3 tomadas diárias, por via oral.

6.3 Benefícios esperados com o tratamento clínico

- Melhora do perfil bioquímico hepático;
- Melhora do escore ultra-sonográfico hepático;
- Estabilização da doença hepática.

7. MONITORIZAÇÃO

Os seguintes exames serão exigidos para abertura do processo:

- Aspartato aminotransferase (AST)
- Alanina aminotransferase (ALT)
- Fosfatase alcalina
- Gama-glutamil transferase (GGT)
- Ultra-sonografia abdominal

A AST, a ALT, a fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase e a ultra-sonografia abdominal total deverão ser repetidas anualmente.

8. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28 Suppl 1:S1-13.
2. Katkin JP, Schultz K. Overview of gastrointestinal disease in children with cystic fibrosis-II. Rose, B.R. 2003.
3. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology 1996;23(6):1484-1490.
4. O'Brien SM, Campbell GR, Burke AF, Maguire OC, Rowlands BJ, FitzGerald MX et al. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8(5):477-483.
5. Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19(2):198-203.
6. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000222.
7. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatology 2002;36(3):525-531.
8. Harrison TR, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998.
9. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulbee JE et al. An ultrasound scoring system for the diagnosis of the liver disease in cystic fibrosis. J Hepatol 1995;22:513-21.
10. Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound Evaluation of the liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. Clin Radiol 2002;57:365-70.

**Termo de Consentimento Informado
Ácido Ursodesoxicólico**

Eu,..... (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **ácido ursodesoxicólico**, para o tratamento da **fibrose cística**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer

os seguintes benefícios:

- melhora do perfil bioquímico hepático;
- melhora do escore ultra-sonográfico hepático.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamento classificado na gestação como categoria B (significa que não há estudos controlados em gestantes; a possibilidade de causar anomalias no feto não pode ser descartada, sendo o uso durante a gestação aconselhado somente quando claramente necessário);
- não é conhecido se o medicamento passa para o leite materno. O medicamento deve ser utilizado com cautela em mulheres que estejam amamentando;
- a segurança e a eficácia em crianças não foi estabelecida;
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento;
- o medicamento pode levar a um aumento das enzimas hepáticas;
- possibilidade de ocorrência de distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos, gosto metálico na boca, diarreia ou constipação, dores abdominais, gases; distúrbios dermatológicos também já foram relatados como coceiras, vermelhidão, alergias e pele seca, aumento da transpiração, "afinamento" do cabelo. Outros sintomas já relatados incluem dor de cabeça, cansaço, ansiedade, depressão, dores nas articulações, dor nos músculos, tosse e rinite.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que

se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino () <input type="checkbox"/> Feminino ()	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Assinatura e carimbo do médico		Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Tratamento Antimicrobiano Inalatório
de Manutenção na Fibrose Cística**

Medicamentos: amicacina, colistina, gentamicina, tobramicina

1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, identificada por pneumopatia crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevada concentração de eletrólitos no suor. Trata-se de uma doença irreversível, cuja evolução não permitia, até alguns anos atrás, que os pacientes sobrevivessem até a adolescência.¹

Nas últimas duas décadas, a pesquisa nesta doença progrediu de maneira muito importante, levando à instituição de melhores regimes terapêuticos e aumentando a sobrevida média, nos registros do Estados Unidos, de 14 anos em 1969 para 32 anos em 2000.² Resultados semelhantes foram vistos em outros países, mas persiste significativa diferença na sobrevida dos pacientes em diferentes centros.³ Entre as causas aventadas para o progressivo melhor prognóstico desta doença estão as seguintes: a descoberta de novos antibióticos, o desenvolvimento de melhores apresentações de enzimas pancreáticas, o surgimento de centros de referência para o tratamento de pacientes com FC e a melhora do estado sócio-econômico da população.

Ainda que haja carência de fortes evidências científicas baseadas em ensaios clínicos randomizados com controles contemporâneos, a antibioticoterapia tem sido considerada pelos especialistas um dos fatores responsáveis pela progressiva maior sobrevida nesta doença, sobretudo relacionado a introdução de drogas eficientes anti-Pseudomonas.⁴ Supostamente, o uso racional dos antibióticos evita o ciclo vicioso infecção → inflamação → bronquiectasias. Entretanto, o combate às infecções pulmonares não pode ser abordado de maneira isolada, sem que outras medidas fundamentais sejam consideradas. A base do tratamento clínico convencional envolve, além do uso de antibioticoterapia (intravenosa, via oral e inalatória), o uso de agentes mucolíticos (alfadornase), medicações anti-inflamatórias, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, suporte nutricional, fisioterapia respiratória, exercício físico, suporte psicossocial, oxigenioterapia (na doença avançada) e manejo das manifestações extra-pulmonares.⁵

A infecção bacteriana crônica é uma importante característica fisiopatológica da doença. Uma grande variedade de microorganismos está associada às infecções das vias aéreas, destacando a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* como os mais frequentes. Menos frequentemente, a *Burkholderia cepacia*, e *Stenotrophomonas maltophilia*, os anaeróbios, a *Aspergillus fumigatus*, micobactérias não tuberculosas e outros estão envolvidos.⁶ A FC é uma das poucas doenças na qual a cultura do escarro e do swab de orofaringe apresentam elevada correlação com as culturas do trato respiratório inferior (lavado broncoalveolar, aspirado pulmonar direto e amostras de tecido pulmonar). Desta forma, a terapia antimicrobiana deve ser orientada por culturas microbiológicas de escarro ou swab de orofaringe em combinação com testes de sensibilidade.⁷

Didaticamente, o tratamento antimicrobiano na FC pode ser administrado sob três estratégias:

1. **Erradicação precoce** do patógeno identificado pela primeira vez.
2. **Tratamento da exacerbação** da doença.
3. **Tratamento de manutenção** para reduzir o ciclo infecção crônica → inflamação. Esta estratégia pode ser utilizada de duas maneiras:
 - a. De forma **intermitente** (via oral, inalatória ou intravenosa)
 - b. De forma **crônica**

O *S. aureus* é tão frequentemente identificado em culturas do trato respiratório superior que tentativas para erradicar casos recém diagnosticados não são indicadas. Alguns estudos demonstraram que terapia anti-estafilocócica, a despeito de sintomatologia clínica, demonstra altas taxas de erradicação.⁸ Entretanto, uma recente análise retrospectiva demonstrou que o uso contínuo de terapia anti-estafilocócica foi associada a maior taxa de aquisição de *Pseudomonas aeruginosa*.⁹ Atualmente, não existem evidências suficientes se o benefício de tratar profilaticamente o *S. aureus* sobrepe os seu riscos.¹⁰ Muitos centros já abandonaram esta prática.⁷

A presença de *P. aeruginosa* cronicamente no escarro representa um fator de risco independente para a piora progressiva da função pulmonar e está associada à diminuição da sobrevida dos pacientes com FC.⁴ Vale lembrar que pode haver colonização da via aérea inferior por *Pseudomonas aeruginosa* mesmo antes que culturas de escarro ou swabs faríngeos sejam capazes de detectá-la. Vários trabalhos têm mostrado o benefício do tratamento antibiótico para erradicação precoce da *P. aeruginosa* recém identificada no escarro, principalmente em pacientes em que as cepas mucóides não estejam presentes.^{4,10a} Uma abordagem inicial proposta tem sido a de utilizar três semanas de ciprofloxacina via oral associada a colistina inalatória.¹¹ Para os pacientes que já trataram *Pseudomonas* nos últimos seis meses ou que apresentarem cepas mucóides desta bactéria, um curso mais prolongado de três meses tem sido sugerido. Alternativamente, outros antibióticos inalatórios (aminoglicosídeos) ou cursos de antibióticos intravenosos (aminoglicosídeo associado a ceftazidima ou outro antibiótico anti-*Pseudomonas*) podem ser utilizados. Para os **pacientes Infectados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa***, em especial para aqueles com perda de função pulmonar, duas estratégias de tratamento de manutenção ou de supressão crônica têm sido propostas: **antibioticoterapia inalatória intermitente** em ciclos de 28 dias e **tratamento regular com antibióticos intravenosos** a cada três meses (esta última denominada abordagem dinamarquesa, cujos resultados são baseados em séries históricas).¹² Recentes ensaio clínico randomizado e revisão sistemática não demonstraram benefício consistente com abordagem de antibioticoterapia intravenosa intermitente profilática quando comparada a antibioticoterapia orientada por sintomas.¹³⁻¹⁴

O objetivo desse documento é estabelecer diretrizes terapêuticas para o tratamento antimicrobiano inalatório de manutenção em pacientes com fibrose cística a nível ambulatorial.

2. Tratamento Antimicrobiano Inalatório de Manutenção na Fibrose Cística

Por uma perspectiva teórica, o tratamento antimicrobiano inalatório oferece vantagens sobre o tratamento intravenoso em termos de atingir concentrações antibióticas elevadas nas vias aéreas com menor toxicidade sistêmica. Além disso, esta forma terapêutica pode ser disponibilizada no domicílio, reduzindo a necessidade de internação hospitalar e melhorando a qualidade de vida. O tratamento de manutenção ou de supressão bacteriana na FC através desta via limita a proliferação bacteriana, reduzindo a inflamação e a consequente destruição das vias aéreas.¹⁵

Uma revisão sistemática examinou o impacto do tratamento antimicrobiano inalatório anti-*Pseudomonas* em pacientes com FC.¹⁶ Dez ensaios clínicos (n=758) foram selecionados através de critérios de qualidade metodológica. Destes, sete foram descritos como duplo-cegos, com tempo de seguimento variável entre um e trinta e três meses. As drogas testadas foram: colistina, tobramicina, gentamicina, ceftazidima e uma associação de gentamicina e carbenicilina. Quatro avaliaram o uso de tobramicina contra placebo, em doses de 40, 80, 300 e 600 mg. Esses quatro estudos documentaram o efeito benéfico do uso de tobramicina inalatória, evidenciando assim o benefício da administração desse antimicrobiano por via inalatória. Seis dos dez estudos apresentaram resultados favoráveis do tratamento sobre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) como forma de avaliação da função pulmonar. O tamanho da diferença ao final do tratamento em cinco meses foi de 11,9% do VEF₁, previsto (IC 95% 8,1-15,6) no maior estudo.¹⁷ O número de hospitalizações por exacerbação infecciosa relacionada à FC foi relatado em quatro estudos, redundando numa razão de chances favorecendo o tratamento: 0,69 (IC 95% 0,50-0,96). Em um outro estudo, houve 8,1 dias de hospitalização nos controles comparativamente a 5,1 dias no grupo intervenção em seis meses. A qualidade de vida não foi aferida mediante escalas validadas. Em relação à resistência antimicrobiana da *P. aeruginosa*, dois estudos apresentaram dados comparativos quantitativos em relação à tobramicina. A proporção de isolados de com uma concentração inibitória mínima de pelo menos 8 microgramas/ml aumentou de 25% para 32% no grupo que recebeu tobramicina (n = 258) e decresceu de 20% para 17% no grupo controle (n = 262) entre a semana zero e a semana 24 do estudo.⁸ Não houve piora da função renal ou da audição aferida mediante audiometria nos três estudos que avaliaram esse desfecho.

Um único estudo selecionado pela revisão sistemática envolveu 68% dos indivíduos avaliados e é o único ensaio clínico randomizado que avaliou mais de 100 pacientes.¹⁷ Trata-se de dois ensaios clínicos idênticos, randomizados, multicêntricos, controlados com placebo que avaliaram a eficácia e segurança de tobramicina inalatória dispensada através de um nebulizador pressurizado (Tobi[®]) no tratamento da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes portadores de FC. Os resultados desses dois ensaios foram agregados e apresentados em uma única publicação.¹⁷ A intervenção testada consistiu em 300 mg de tobramicina inalatória (n = 258) ou placebo (n = 262) administrada duas vezes ao dia em três ciclos de 28 dias de duração, intercalados por iguais períodos sem uso da droga. Os desfechos primários avaliados foram volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a densidade da presença do germe no escarro na vigésima semana de tratamento. Desfechos secundários foram representados por hospitalizações e tratamento com antibióticos anti-*pseudomonas* em regime de terapia intravenosa. Segundo os autores, resultados deste estudo indicam melhora da função pulmonar, redução no número de internações em curto prazo e diminuição do número de unidades formadoras de colônias de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro durante o primeiro mês, com progressiva redução do benefício nos meses subsequentes. Tendo em vista que se refere a uma doença crônica a qual exige tratamento por tempo indefinido, este último achado representa uma tendência de aumento da resistência bacteriana, o que pode significar o insucesso da terapêutica com a referida droga em longo prazo, apesar dos estudos microbiológicos de curto prazo não terem evidenciado surgimento de colônias multiresistentes.¹⁸ Considerando a larga heterogeneidade dos estudos, com delineamentos, desfechos e tempos de seguimento diferentes, os autores da revisão sistemática concluíram pela impossibilidade de estabelecimento de conclusões em relação à consistência e o tamanho do efeito benéfico da estratégia antimicrobiana sobre a função pulmonar, em que pesem os resultados positivos encontrados em alguns estudos.¹⁶ Segundo os autores, foi possível identificar evidências de que, entre as pessoas com FC que apresentam infecção crônica por *P. aeruginosa*, existe um benefício do uso de antimicrobianos inalatórios sobre a função pulmonar e as exacerbações infecciosas da doença.

Mais recentemente, uma série de casos apresentou dados relativos ao seguimento dos pacientes estudados por Ramsey e colaboradores.¹⁹ A ausência de grupo controle nesse estudo impede a formulação de afirmações mais conclusivas em relação ao benefício dessa estratégia no longo prazo. Como um estudo de seguimento, a melhora da função pulmonar foi associada a um a redução do número de colônias no escarro, efeito que apresentou diminuição no decorrer do estudo, como já foi mencionado.

Há escassa evidência na literatura da comparação entre os diferentes regimes antimicrobianos inalatórios. Recentemente, um estudo multicêntrico na Inglaterra e Irlanda randomizou 115 pacientes com FC de 6 anos ou mais infectados por *Pseudomonas aeruginosa* para receber colistina ou tobramicina em solução para inalação (Tobi[®]).²⁰ Ao final de 4 semanas, houve melhora funcional pulmonar (variação do VEF₁) favorável a Tobi[®], mas os intervalos de confiança do benefício foram amplamente superponíveis. Não houve diferença nos níveis de resistência adquirida aos antimicrobianos, nem em relação ao perfil de segurança. Entretanto, este estudo tem peculiaridades que limitam as conclusões, quais sejam o pequeno tempo de seguimento (4 semanas), o maior uso de alfa-difosfato e de antimicrobiano inalatório prévio no grupo da Tobi[®] e que a maioria dos pacientes dos dois grupos já havia usado colistina previamente.

Embora ainda existam pontos contraditórios a respeito da utilização da antibioticoterapia inalatória na FC, os consensos mais recentes têm fundamentado seu uso sob a forma de tratamento de manutenção ou de supressão crônica, em especial nos pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*.^{4,15} Esta prática tem sido adotada nos mais diversos centros de FC ao redor do mundo.^{2,21} Os pacientes com diagnóstico de colonização recente por esta bactéria também se beneficiariam de sua utilização.⁴

Há uma dimensão de saúde pública importante relacionada à emergência de resistência bacteriana associada ao uso prolongado de antimicrobianos na forma inalatória. O impacto do uso continuado de tais esquemas não foi suficientemente avaliado e pode contribuir para o surgimento de infecções comunitárias com germes progressivamente resistentes aos tratamentos disponíveis. Nesse sentido, os pacientes em uso de esquemas inalatórios crônicos devem ser alvo de estrita e rigorosa vigilância epidemiológica microbiológica, visando à identificação de emergência de resistência bacteriana.

2. Classificação CID 10

Fibrose cística: E 84 -

3. Reconhecendo a exacerbação da fibrose cística

É importante salientar que a antibioticoterapia inalatória tem sua indicação principal para o tratamento de manutenção da FC. O presente protocolo estabelece diretrizes em relação ao uso de antimicrobianos inalatórios como tratamento de manutenção na FC. A abordagem clínica na exacerbação desta doença envolve outras estratégias terapêuticas. Os profissionais da área de saúde devem estar aptos a reconhecer os parâmetros que indicam exacerbação desta doença, quais sejam:^{7,21,22}

- piora na produção de escarro em relação ao volume, coloração e consistência;
- hemoptise;
- aumento da tosse;
- aumento da dispnéia;
- dor torácica;
- fadiga, mal estar e letargia;
- diminuição da tolerância ao exercício;
- febre acima de 38°C, ainda que a maior parte das exacerbações não seja acompanhada de febre;
- perda de apetite ou de peso (> 1 kg ou 5% do peso corporal prévio);
- redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo ou na capacidade vital forçada superior a 10% do exame prévio;

- deterioração na saturação de oxigênio;
- piora na ausculta pulmonar (estertores e sibilos);
- absenteísmo a escola ou trabalho.

4. Diagnóstico laboratorial

Exames culturais de escarro devem ser feitos a cada visita ao médico por ocasião do tratamento da FC (em geral a cada 3 meses). Tendo em vista a dificuldade de processamento do escarro, recomenda-se utilizar rotinas já padronizadas para pacientes com fibrose cística.¹⁹ Sugere-se uma pesquisa de micobactéria no escarro anualmente, ou quando a condição clínica sugerir.

Quando os exames culturais de escarros apresentarem crescimento bacteriano, cabe considerar a condição clínica do paciente. Nos pacientes assintomáticos, um exame cultural positivo não deve ser necessariamente tratado. Deve-se avaliar o tipo de microrganismo, a condição do paciente e a correlação clínico-radiológica. Nos pacientes sintomáticos, o resultado do exame cultural deve guiar a escolha do antimicrobiano.

5. Critérios de inclusão no Protocolo de Tratamento Antimicrobiano de Manutenção na Fibrose Cística

Pacientes portadores de FC que podem se beneficiar do uso de antibióticos inalatórios devem apresentar os seguintes critérios clínicos:

- a) colonização crônica por *P. aeruginosa*;
- b) erradicação precoce de *P. aeruginosa* cepa não mucóide, quando associado a antimicrobiano por via oral;
- c) capacidade de adesão aos regimes prescritos.

6. Comitês técnicos

Pacientes candidatos à inclusão nesse protocolo deverão ser avaliados por um médico ou Centro de Referência designado pelo Gestor Estadual. O médico do comitê técnico deverá receber periodicamente relato da resposta clínica dos pacientes incluídos no protocolo, bem como da vigilância microbiológica dos culturais realizados pelos pacientes em tratamento de manutenção.

7. Resposta terapêutica

A avaliação das medidas de eficácia de longo termo é feita pela melhora ou estabilização dos parâmetros de função pulmonar. Define-se uma piora clínica progressiva como redução de 10% do VEF₁ em relação ao exame prévio em paciente não exacerbado.²³ Outra variável é a verificação da redução de hospitalizações ou do uso de antibióticos parenterais, que deve ser realizada a cada 6 a 12 meses. Pacientes menores de 6 anos que habitualmente não conseguem realizar espirometria terão a resposta avaliada pelos achados clínicos.

8. Efeitos colaterais

A decisão de uso de antibiótico inalatório deve basear-se no julgamento clínico e uma avaliação de risco-benefício para o paciente. Os principais efeitos colaterais da utilização de antibióticos pela via inalatória são o broncoespasmo e a rouquidão. O broncoespasmo pode ser controlado com a utilização de broncodilatadores inalatórios. Outros potenciais efeitos colaterais incluem nefrotoxicidade, ototoxicidade, desenvolvimento de resistência da bactéria primariamente identificada aos antimicrobianos ou surgimento de infecções determinadas por outros germes multi-resistentes, anafilaxia, urticária, edema periorbitário e talvez hemoptise.¹⁵

9. Esquemas terapêuticos

Tendo em vista os seguintes aspectos: 1) a escassez de estudos clínicos comparativos entre as formulações de antibióticos inalatórios; 2) uma metanálise do *Cochrane Collaboration Group* que demonstrou a eficácia do uso de antibióticos inalatórios em pacientes com fibrose cística, pressupondo um "efeito de classe"; 3) a realização de análise microbiológica qualitativa e quantitativa do escarro espontâneo inicial e no seguimento dos pacientes; 4) custo; e 5) efeitos adversos prévios ou durante o tratamento. Recomenda-se a seguinte ordem de prioridades para uso dos antibióticos inalatórios, conforme perfil de sensibilidade da cultura de escarro inicial:

1. Colistina inalatória:
 - < 2 anos: 500.000 Unidades duas vezes ao dia
 - 2 - 8 anos: 1.000.000 Unidades duas vezes ao dia
 - > 8 anos: 2.000.000 Unidades duas vezes ao dia
2. Gentamicina inalatória, 80-160 mg duas vezes ao dia.
3. Amicacina 250 a 500 mg duas vezes ao dia.
4. Tobramicina inalatória, 75-150 mg duas vezes ao dia
5. Tobramicina inalatória (Tobi[®]), 300 mg duas vezes ao dia.

O uso de colistina deve ser contínuo, sem interrupções. O uso de aminoglicosídeos inalatórios na FC deve corresponder a ciclos de 4 semanas de uso diário seguido de 4 semanas dias de suspensão do mesmo. A ocorrência de episódios de broncoespasmo relacionados ao uso de antimicrobianos inalatórios pode ser manejada sintomaticamente através do uso de broncodilatadores beta₂-agonistas de curta ação (salbutamol, fenoterol ou terbutalina). Pacientes que desenvolverem resistência ao antimicrobiano em uso em sucessivos exames de escarro, efeitos adversos que não responderem a terapêutica complementar ou que apresentarem piora clínica progressiva deverão modificar o esquema de antibiótico inalatório conforme lista de prioridades acima, disponibilidade e resultados dos testes de sensibilidade antimicrobiana no escarro. Tendo em vista a necessidade de tratamento multidisciplinar e a cronicidade da doença, pacientes que não aderirem adequadamente ao protocolo ou que não realizarem medidas terapêuticas concomitantes de suporte nutricional, fisioterápico, psicológico e de outros problemas médicos, deverão ser excluídas do benefício destas diretrizes.

10. Controle laboratorial

A literatura é insuficiente para recomendar uma monitorização estrita. Os maiores estudos não evidenciaram maiores efeitos adversos em pacientes que utilizaram somente antibióticos inalatórios.¹⁹ Entretanto, nos pacientes que utilizarem aminoglicosídeos há nefro e ototoxicidade potenciais, sobretudo em pacientes com fatores de risco adicionais (p.exemplo, uso concomitante de cursos de aminoglicosídeos sistêmico, uso de outras medicações oto ou nefrotóxicas, lesão pré-existente). Nestes casos, devem ser monitorados em relação a nefrototoxicidade (exame qualitativo de urina e dosagens séricas de uréia e creatinina) e ototoxicidade (exame audiométrico) após os primeiros 6 meses de tratamento. No seguimento, sugere-se repetir estes exames anualmente.^{19,24} Exames bacteriológicos das secreções respiratórias com antibiograma devem ser realizados previamente ao início do uso do antimicrobiano inalatório.¹⁹ Estes testes devem ser repetidos ao final dos ciclos sem medicação (isto é, antes do início de novo ciclo de antimicrobiano inalatório), ou ao menos a cada 3 meses. O teste funcional pulmonar utilizado é a espirometria com prova farmacodinâmica que deve ser realizada periodicamente em pacientes que estiverem clinicamente estáveis e tolerantes a medicação. A periodicidade recomendada é exame basal (antes do início), um mês após o primeiro ciclo e semestralmente nos meses subsequentes.¹⁵

11. Situações especiais de risco

A dose inicial de antibióticos inalatórios deve ser administrada na presença de um profissional de saúde de modo a permitir o monitoramento em relação à broncoespasmo, insuficiência respiratória e reações alérgicas, incluindo anafilaxia. Os pacientes que apresentarem reação adversa devem suspender o uso da medicação e buscar avaliação médica. Não há evidências documentando o uso seguro de aminoglicosídeos inalatórios na gestação.¹⁵

10. Consentimentos Informados

É obrigatória a orientação adequada do paciente e seu responsável legal sobre os benefícios e potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Consentimento Informado para cada um dos medicamentos recomendados, de acordo com os modelos que são parte integrante deste protocolo.

língua, coceira generalizada, febre, problemas gastrointestinais, vertigem, dificuldade para falar.

- o uso concomitante destes medicamentos ou com outros antibióticos aminoglicosídeos pode aumentar o risco de ototoxicidade (problemas de audição) e nefrotoxicidade (problemas renais);
- contra-indicado em casos de hipersensibilidade aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Referências bibliográficas

- Davis PB, Drumm M, Konstan MW. State of the art: Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-56.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-89.
- Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000; 117:1656-60.
- Döring G, Conway SP, Hejerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-767.
- Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: A 2002 update. *J Pediatr* 2002;140:156-64.
- Brennan AL, Geddes DM. Cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:175-82.
- Fiel SB (ed) Cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1998; 19:423-567.
- Weaver LT, Green MR, Nicholson K, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child* 1994;70:84-9.
- Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous anti-staphylococcal therapy on the rate of *P aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pneumol* 2001; 31:13-6.
- Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002; issue2.
- Ballman M, Rabsch P, von der Hardt H. Long term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53:732-7.
- Ratjen F. Changes in strategies for optimal antibacterial therapy in cystic fibrosis. *Intern J of Antimicrobial Agents* 2001; 17:93-96.
- Koch C, Holby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67:239-47.
- Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55:355-8.
- Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002; issue 2.
- Campbell III PW, Saiman L, et al. Use of Aerosolized Antibiotics in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):775-788.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Library* 2002; Issue 2.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340(1):23-30.
- Burns JL, van Dalen JM, Shaw RM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179:1190-6.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121:55-63.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20:658-664.
- Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration* 2000; 67:595-607.
- Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:359-65.
- Wagener JS, Headley AA. Cystic fibrosis: current trends in respiratory care. *Resp Care* 2003; 48:234-47.
- Tan KHV, Mulheran M, Knox AJ, Smyth AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:819-23.

**Termo de Consentimento Informado
Amicacina, Colistina, Gentamicina e Tobramicina**

Eu, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso dos medicamentos amicacina, colistina, gentamicina e tobramicina, utilizados pela via inalatória, para o tratamento sintomático de fibrose cística.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:
Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora da função pulmonar;
- redução no número de internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- a segurança da colistina durante a gestação não foi estabelecida. O uso durante a gestação só deve ser feito quando o benefício potencial for maior que os riscos.
- a gentamicina é classificada na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos); o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos)
- a amicacina e a tobramicina são classificadas na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos)
- em caso de gravidez durante o tratamento com qualquer um dos medicamentos o médico deve ser informado;
- amamentação: pequenas quantidades destes medicamentos podem passar para o leite materno, porém são pouco absorvidos, não trazendo problemas ao bebê;
- as reações adversas já relatadas para os medicamentos são:
 - tobramicina e amicacina, gentamicina: as principais reações adversas associadas ao uso destes medicamentos incluem problemas de audição, com sintomas tonturas e vertigem e alteração da voz. Também são relatados com certa frequência problemas renais, musculares e broncoespasmo. Outros sintomas incluem: tosse, faringite, rinite, dor de cabeça, perda de apetite, perda de peso, asma, aumento da expectoração, vômitos, dor abdominal, náuseas, sinusite, dores, alteração no paladar, diarreia, reações alérgicas de pele. Para gentamicina raramente também são relatados calbra nas pernas, febre, convulsões, calafrios, tremores, dificuldade de respirar, sonolência, cansaço.
 - colistina: o efeito adverso mais significativo é a nefrotoxicidade (problemas renais). Outros sintomas incluem parada respiratória, formigamentos das extremidades e da

O meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

- amicacina
- colistina
- gentamicina
- tobramicina

Paciente:	
Documento de identidade:	
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Idade:	
Endereço:	
Cidade: CEP: Telefone: ()	
Responsável legal (quando for o caso):	
Documento de identidade do responsável legal:	
Assinatura do paciente ou do responsável legal	

Médico Responsável: CRM: UF:	
Endereço:	
Cidade: CEP: Telefone: ()	
Assinatura e carimbo do médico	
Data	

Obs.:

- O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
- Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Fibrose Cística
Alfadornase**

1. INTRODUÇÃO

Apesar do grande avanço da medicina no tratamento dos pacientes com fibrose cística, diferença significativa na sobrevida destes pacientes persiste, com uma sobrevida mediana atual na faixa de 32 anos, nos EUA¹. A principal morbidade e mortalidade associada à FC é relacionada a doença pulmonar^{1,2}.

O defeito no transporte de cloro, causado pela mutação genética, é acompanhado de diminuição do transporte de sal e água, resultando em secreção respiratória viscosa e espessa, associada à obstrução luminal e destruição e escarificação de vários ductos exócrinos³. Tal secreção leva ao desenvolvimento de infecção crônica pulmonar por um número surpreendentemente pequeno de patógenos¹.

Durante as infecções pulmonares que ocorrem nestes pacientes, há grande influxo de neutrófilos para as vias aéreas, com liberação de enzimas proteolíticas e oxidantes que contribuem para a inflamação pulmonar e bronquiectasias. Com a morte dos neutrófilos, ocorre liberação de grande quantidade de DNA levando a espessamento das secreções⁴. A grande quantidade de secreção espessa leva a formação de "plugs" nas vias aéreas aumentando a predisposição para infecções e, assim, perpetuando o ciclo².

2. CLASSIFICAÇÃO – CID 10

- E 84.- Fibrose Cística

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Diagnóstico Clínico

A maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida; 15% dos pacientes, já nas primeiras 24 horas de vida, apresentam o íleo meconial. Outras manifestações comuns nos primeiros dois anos de vida são sintomas respiratórios – predominantemente tosse e infiltrados pulmonares recorrentes – e retardo no desenvolvimento pondero-estatural. Até 4% dos pacientes são diagnosticados somente na fase adulta. O curso clínico da doença caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbção, com aumento da frequência e gravidade das exacerbções com o passar do tempo. Pneumotórax é comum (mais de 10%). Pequenas quantidades de sangue no escarro costumam estar associadas a infecções em pacientes com doença grave. Insuficiência respiratória e cor pulmonale são eventos finais. Relativamente ao sistema digestório, a síndrome do íleo meconial apresenta-se com distensão abdominal, ausência de evacuação e vômitos. Adultos também podem exibir quadro semelhante ao do íleo meconial (com dor em quadrante inferior-direito, perda do apetite, vômitos e ocasionalmente massa palpável). No trato geniturinário, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres.⁴

3.2 Diagnóstico Laboratorial

A análise do teor de cloro no suor, em duas dosagens, (juntamente com a clínica compatível) faz o diagnóstico. Apenas 1% a 2% dos pacientes apresentarão níveis normais de cloro.⁴ O diagnóstico de fibrose cística também pode ser feito pela confirmação da presença de mutações nos dois genes alelos da fibrose cística.

A primeira anormalidade funcional observada no pulmão de uma criança com fibrose cística é o aumento na relação volume residual-capacidade pulmonar total. Mudanças posteriores incluem diminuição na capacidade residual total e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Alterações radiológicas incluem por hiper-expansão, evoluindo para sinais de impactionamento de muco e culminando com bronquiectasias.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento pacientes com diagnóstico de fibrose cística e que apresentem pelo menos um dos critérios abaixo:

- exames de capacidade pulmonar com capacidade vital forçada e/ou volume expiratório forçado no primeiro segundo inferior a 70% do previsto;
- presença de atelectasias não responsivas a tratamento convencional composto de fisioterapia intensiva e antimicrobianos por um período mínimo de 21 dias.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos 1 dos critérios abaixo:

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da sua fórmula

- Não estar participando em programa de atendimento multidisciplinar em centro de referência em fibrose cística (médico especialista, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo),
- Pacientes que não aderirem ao tratamento padrão

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Uma vez que a experiência no tratamento de crianças menores de 5 anos de idade é limitada⁵, o tratamento nesta faixa etária poderá ser realizado somente quando houver potencial para melhoria da função pulmonar, após avaliação em um centro de referência autorizado pelo gestor estadual. A segurança da alfadornase (AD) foi avaliada durante tratamento de 2 semanas em dois grupos de crianças – entre 3 meses e 5 anos e entre 5 e 10 anos – sendo que a ocorrência de tosse, rinite e rash cutâneo foi maior no grupo de crianças mais jovens⁵.

7. TRATAMENTO

Considerando o ciclo secreção-infecção-inflamação-liberação de DNA-espessamento da secreção, levantou-se a hipótese de que uma enzima que fosse capaz de hidrolisar DNA fluidificaria a secreção das vias aéreas facilitando sua eliminação e, desta forma, bloquearia o ciclo. Na década de 1950, iniciaram-se estudos com DNase bovina demonstrando-se que esta enzima era capaz de aumentar a fluidez de secreções obtidas de pacientes com FC pela "digestão" do DNA liberado pelos neutrófilos. Estudos clínicos utilizando DNase bovina, entretanto, foram interrompidos devido ao desenvolvimento de efeitos adversos. Com o desenvolvimento de DNase humana recombinante, na década de 1990, novo impulso nesta modalidade terapêutica ocorreu.

Um dos primeiros estudos com importância clínica foi publicado por Fuchs e colaboradores em 1994⁶. Este estudo, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, incluiu pacientes maiores de 5 anos de idade e com capacidade vital forçada (CVF) acima de 40% do previsto. Os pacientes foram randomizados para dois esquemas de alfadornase (2,5 mg uma ou duas vezes ao dia) ou placebo, totalizando 98 pacientes seguidos por 24 semanas. Houve uma diminuição na taxa de exacerbação da doença pulmonar (definida por necessidade de antibioticoterapia parenteral ou a presença de 4 dos 12 seguintes sintomas: alteração do escarro; hemoptise nova ou aumento da hemoptise; aumento da tosse; aumento da dispnéia; fraqueza ou letargia; febre acima de 38°C; anorexia ou perda de peso; dorlimento em seios paranasais; alteração da secreção nasal; alteração do exame físico do tórax; diminuição da função pulmonar superior a 10% em relação ao exame anterior; alterações radiológicas sugestivas de infecção) de 28% e 37% em relação ao placebo para os esquemas de 1 e 2 vezes ao dia, respectivamente. Em relação ao VEF₁, a melhora foi de 5,8% e 5,6%, respectivamente. A maioria destes pacientes da fase III continuaram utilizando AD até 2 anos num estudo aberto. A função pulmonar em dois anos ajustada para idade e altura teve a mesma taxa de declínio que o grupo placebo durante o estudo randomizado. Isto sugere que a AD, talvez, retarde mas não previna a progressão da doença⁷.

Outro ensaio clínico⁸ avaliou pacientes com comprometimento pulmonar grave (definido por VEF₁ inferior a 40% do previsto) e que estavam em programa de fisioterapia (2 vezes ao dia). Neste estudo houve melhora do VEF₁ (variação de 2,1% para placebo e de 9,4% para AD), porém sem diferença na incidência de exacerbação de doença pulmonar (risco relativo 0,925, IC95% 0,69-1,21) avaliada no seguimento de 12 semanas.

Mais recentemente, Quan e colaboradores⁹ realizaram um ensaio clínico randomizado com crianças entre 6 e 10 anos e CVT superior a 85% do previsto. Foram incluídas 239 crianças no grupo alfadornase (2,5 mg ao dia) e 235 no grupo placebo, seguidas por 96 semanas. Ao final do seguimento, houve uma melhora de 3,2% do VEF₁ e uma diminuição na incidência de exacerbações pulmonares (definida por presença de sintomas respiratórios necessitando antibioticoterapia intravenosa) de 34% (risco relativo 0,66, IC95% 0,44-1,00). Editorial que acompanha este estudo¹⁰, entretanto, questiona a significância clínica dos achados, concluindo que o estudo de Quan e colaboradores deixa tantas perguntas quanto oferece respostas. Carter¹¹ também critica o estudo de Quan e colaboradores sob dois aspectos. Inicialmente questiona o tamanho do efeito sobre VEF₁, referindo que a diferença de 3,2% na espirometria pode ser devida ao erro inerente ao exame (de 5% a 15%). Também questiona a subjetividade do desfecho exacerbação, além da variabilidade de intensidade deste desfecho, não considerada no estudo.

Uma metanálise realizada pelo grupo do Cochrane¹² (atualizada em 2000) incluiu 1710 pacientes distribuídos em seis estudos. Demonstrou melhora do VEF₁, em relação ao placebo, de 10,7%, 7,3% e 5,7% em 1, 3 e 6 meses, respectivamente. Não houve diferenças para os seguintes desfechos: dias de uso de antibioticoterapia intravenosa (dif. -2,6 IC95% -7,3 a 1,4), dias de internação (dif. 0,93 IC95% -2,2 a 4,1) ou mortalidade (RR 1,01 IC95% 0,09 a 11,13). Esta metanálise conclui pela existência de benefício sobre função pulmonar num prazo de 6 meses, pela impossibilidade de concluir sobre um prazo mais longo e pela inexistência de estudos que demonstrem benefícios sobre mortalidade ou exacerbações pulmonares.

Estudo de coorte¹³ comparou 238 pacientes tratados com alfadornase com 2382 pacientes que não recebiam esta terapia. Pacientes incluídos apresentavam mais de 6 anos, VEF₁ maior do que 40% do previsto e um seguimento de, pelo menos, 18 meses. O VEF₁ dos pacientes tratados com AD melhorou 3,9% comparado com piora de 1,6% na corte não tratada.

Christopher e colaboradores¹⁴ realizaram uma análise de custo-efetividade do uso de AD em pacientes com FC e comprometimento pulmonar leve a moderado. Pela inexistência de estudos que tenham avaliado a longo prazo o efeito da AD, desenvolveram um modelo teórico que extrapolou os achados de Fuchs e colaboradores⁶ – que avaliou um seguimento de 6 meses – para 2 anos. Assumiram, também, apesar de nenhum estudo ter demonstrado até o momento, que o uso da AD aumentaria a sobrevida baseada no fato de que queda de VEF₁ correlaciona-se com aumento da mortalidade e que o uso de AD associa-se a melhora do VEF₁. Baseados nestes e em outros pressupostos, os autores assumiram que o uso da AD a partir dos 11 anos de idade resultaria em um aumento da sobrevida de 2 anos a um custo médio de £52.550 por ano de vida salvo, variando entre £31.770 e £175.930.

Comparação de alfadornase com outra modalidade de tratamento ativo foi realizada por Surt e colaboradores¹⁵ em um estudo de crossover onde 48 pacientes entre 5 e 18 anos e com VEF₁ inferior a 70% do previsto foram randomizados para receber AD 2,5 mg ao dia, 2,5 mg a cada 2 dias ou nebulização com solução hipertônica 2 vezes ao dia em diferentes ordens. A melhora do VEF₁ foi de 16%, 14% e 3%, respectivamente, para os 3 grupos de comparação (diferença significativa entre os dois esquemas de alfadornase contra nebulização hipertônica). Vale ressaltar que não houve diferença entre os dois esquemas de AD e que o estudo apresentou um poder de 90% para detectar diferença.

Nebulização com solução hipertônica foi também avaliada em metanálise do grupo Cochrane¹⁶ envolvendo 7 estudos e 143 pacientes. A avaliação do VEF₁ em 2 semanas aumentou 15% no grupo de nebulização hipertônica e 2,8% no grupo de nebulização com solução isotônica. Os autores discutem a limitação de conclusões deste benefício em longo prazo uma vez que o seguimento foi de apenas 2 semanas.

Alguns autores² recomendam o início da terapia com AD baseados na presença de infecção bacteriana crônica endobrônquica associada a secreção purulenta nas vias aéreas e padrão obstrutivo nos testes de função pulmonar. Tais critérios, entretanto, não são consensuais. Infelizmente, não há claro ponto de corte para indicar uma resposta clínica. No estudo de fase III de Fuchs e colaboradores⁶, os pacientes não mostravam melhora na espirometria até que houvesse redução na taxa de infecção respiratória. A resposta subjetiva do paciente a medicação é frequentemente o maior fator na decisão de manter a terapia a longo prazo, o que é um critério muito discutível (efeito placebo).⁷

Como destacado em recente revisão não-sistemática publicada no *Lancet* pelo Dr. Felix Rajten e Dr. Gerd Döring¹, autoridades em fibrose cística, o efeito a longo prazo dos mucolíticos, entre elas a AD, é desconhecido.

Deve ser ressaltada a alta incidência de efeitos adversos com o uso da alfadornase: faringite e alteração na voz ocorre em mais de 10% dos pacientes; dor torácica, rash, conjuntivite, laringite, hemoptise, tosse, rinite, dispnéia e broncoespasmo são efeitos que apresentam incidência que varia entre 1% e 10%.¹⁷

Com base no acima exposto, a AD parece apresentar um benefício sobre VEF₁, que, embora seja estatisticamente significativo, é de relevância clínica questionável. Em relação a outros desfechos avaliados, pequena diminuição na taxa exacerbações pulmonares parece ocorrer para pacientes com CVF acima de 40% do previsto. Deve ser enfatizado, também, o curto seguimento dos estudos disponíveis: apenas um estudo com seguimento superior a 6 meses.

7.1 Fármaco

- Alfadornase: ampolas de 2,5 mg

7.2 Esquemas de Administração

- 2,5 mg, ao dia, por nebulização.

7.3 Benefícios esperados com o tratamento clínico

- Melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo
- Diminuição do número de exacerbações pulmonares

A resposta ao tratamento é heterogênea, e nenhuma característica basal é preditiva do sucesso terapêutico. Neste sentido, é recomendado que o uso de AD deve ser feito em bases individuais por um tratamento de teste por 3 a 6 meses. Os desfechos terapêuticos que podem ser usados incluem provas de função pulmonar, peso, incidência de exacerbações, escores de dispnéia, escores de sintomas relacionados a fibrose cística como clareamento das secreções ou tolerância ao exercício. O uso da função pulmonar como critério isolado deve ser cauteloso, pois a melhora é somente de 5% em média.¹⁸

7.4 Tempo de tratamento

Como o benefício do tratamento está estabelecido para pacientes com VEF₁ acima de 40% do previsto, o tratamento deve ser mantido enquanto o paciente manter-se com função pulmonar demonstrando VEF₁ acima deste valor.

Para crianças abaixo de 5 anos de idade em que não é possível avaliá-las por espirometria, o critério para manutenção do tratamento é a comparação do número de exacerbações no ano anterior ao início do tratamento com o número de exacerbações em uso de alfadornase. Para a manutenção do tratamento deve ser demonstrada uma diminuição da taxa de exacerbações.

A alfadornase pode ser mantida durante as exacerbações, mas não tem benefício adicional em relação ao tratamento padrão.¹⁹

8. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rajten F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-689.
2. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335(3):179-188.
3. Shak S. Aerosolized recombinant human DNase I for the treatment of cystic fibrosis. *Chest* 1995; 107(2 Suppl):65S-70S.
4. Harrison TR, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998.
5. Micromedex. Domase Alfa (Inhalation Local). <http://healthcare.micromedex.com>. 2003. 2003.
6. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(10):637-642.
7. Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med* 1998; 19(3):487-504, vi.
8. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of domase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Pulmozyme Study Group. Chest* 1996; 110(4):889-895.
9. Quan JM, Tidens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of domase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139(6):813-820.
10. Coates AL. What is the cystic fibrosis clinician supposed to do with human recombinant domase alfa? *J Pediatr* 2001; 139(6):768-770.
11. Carter ER. Domase alfa in young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 141(6):838-839.
12. Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001127.
13. Johnson CA, Butler SM, Konstan MW, Breen TJ, Morgan WJ. Estimating effectiveness in an observational study: a case study of domase alfa in cystic fibrosis. The Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1999; 134(6):734-739.
14. Christopher F, Chase D, Stein K, Milne R. rDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24(6):415-426.
15. Surt R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9290):1316-1321.
16. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001506.
17. Lacy C. Domase alfa: Drug Information. *Drug Information Handbook*. Lexi-Comp, 2003.
18. Shah PL, Hodson ME. The overuse or underuse of domase alfa. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3(6):410-413.
19. Wilcott RW, Amin RS, Colin AA, DeVault A, Dozor AJ, Eigen H et al. Aerosolized recombinant human DNase in hospitalized cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1):1914-1917.

Termo de Consentimento Informado Alfadornase

Eu, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **alfadornase**, para o tratamento da **fibrose cística**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que a domase alfa pode trazer os seguintes benefícios:

- Melhora da capacidade respiratória, evidenciada por melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁);
- Diminuição do número de exacerbações pulmonares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamento classificado na gestação como categoria B (significa que não há estudos controlados em gestantes, sendo o uso durante a gestação aconselhado somente quando claramente necessário);
- não é conhecido se a alfadornase passa para o leite materno. Recomenda-se cuidado quando administrada a mulheres que estejam amamentando;
- segurança e eficácia em crianças menores que 5 anos não foi estabelecida;
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade conhecida a enzima ou a algum componente da formulação;

- os efeitos adversos demonstrados para alfadornase são pouco comuns e de intensidade leva a moderada. A relação entre o uso do medicamento e o aparecimento da reação não foi bem estabelecida, havendo a possibilidade de tratar-se de manifestações clínicas do curso natural da doença.
- Os efeitos adversos mais comuns, porém auto limitados e raramente graves, associados a alfadornase estão relacionados a via e o método de administração e incluem alteração da voz e dor/irritação de garganta (faringite e laringite);
- outros efeitos adversos incluem obstrução intestinal, problemas na vesícula biliar, doença hepática e pancreática, diabele mélico, perda de peso, falta de ar, bronquiectasias, bronquite, aumento e alterações no escarro, aumento da tosse, pneumonia, pneumotórax, rinite, sinusite, pólipos nasais, chiado no peito, dor abdominal, perda de força, febre, sintomas semelhantes a gripe, tontura, rash cutâneo e urticária.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em qualquer circunstância.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato. Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino () Feminino ()	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Assinatura e carimbo do médico		Data

Observações:

- O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
- Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

**Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Protocolo de Suporte Nutricional para Pacientes com
Fibrose Cística**

1. INTRODUÇÃO

A importância do estado nutricional na sobrevivência dos pacientes com fibrose cística é bem documentada.¹ Os pacientes com fibrose cística devem ser encorajados a manterem uma alimentação normal, sem restrições específicas. Uma baixa ingestão calórica é frequentemente documentada nestes pacientes, ainda que haja uma recomendação para que mantenham uma ingestão de aproximadamente 150% da ingestão recomendada para indivíduos saudáveis com as mesmas características. Dessa forma, os pacientes devem ser encorajados a incluírem na dieta alimentos com densidade calórica elevada, especialmente os alimentos ricos em gorduras, que devem compor 35% a 40% da origem das calorias ingeridas. Suplementos comerciais podem ser utilizados, mas tendo-se a certeza nestes casos de que os suplementos são aditivos e não substitutivos da dieta normal.¹

Os seguintes critérios foram considerados para a definição de suplementação nutricional e como diferenciação da substituição da alimentação normal:²

- produtos que suplementam a dieta de forma que não pode ser obtida com a alimentação artesanal;
- suplementos nutricionais devem agregar qualidade de vida ou possibilitar a recuperação do estado de saúde;
- suplementos nutricionais devem ser prescritos com indicação médica e não social;
- suplementos nutricionais devem ter benefícios maiores que os riscos;
- suplementos nutricionais devem ter benefício mensurável, devendo ser reavaliados periodicamente.

Monitorização cuidadosa do estado nutricional é altamente aconselhável em pacientes com fibrose cística e deve ser realizada a cada visita clínica.¹ A equipe de tratamento da fibrose cística deve monitorar o crescimento, prover aconselhamento preventivo e planejar intervenções em pacientes em risco ou com desnutrição estabelecida.³

2. CLASSIFICAÇÃO – CID 10

- E84.8. Fibrose cística com outras manifestações

3. DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA

3.1. Diagnóstico Clínico

A maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida; 15% dos pacientes, já nas primeiras 24 horas de vida, apresentam o ileo meconial. Outras manifestações comuns nos primeiros dois anos de vida são sintomas respiratórios – predominantemente tosse e infiltrados pulmonares recorrentes – e retardo no desenvolvimento pândero-estatural. Até 4% dos pacientes são diagnosticados somente na fase adulta. O curso clínico da doença caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbação, com aumento da frequência e gravidade das exacerbações com o passar do tempo. Pneumotórax é comum (mais de 10%). Pequenas quantidades de sangue no escarro costumam estar associadas a infecções em pacientes com doença grave. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais. Relativamente ao sistema digestório, a síndrome do ileo meconial apresenta-se com distensão abdominal, ausência de evacuação e vômitos. Adultos também podem exibir quadro semelhante ao do ileo meconial (com dor em quadrante inferior-direito, perda do apetite, vômitos e ocasionalmente massa palpável). No trato genitourinário, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres.⁴

3.2. Diagnóstico laboratorial

A análise do teor de cloro no suor, em duas dosagens, (juntamente com a clínica compatível) faz o diagnóstico. Apenas 1% a 2% dos pacientes apresentarão níveis normais de cloro.⁴ O diagnóstico de fibrose cística também pode ser feito pela confirmação da presença de mutações nos dois genes alelos da fibrose cística.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A inclusão no protocolo de suplementação nutricional para pacientes com fibrose cística deve basear-se inicialmente no diagnóstico nutricional do indivíduo. Posteriormente, se já em suplementação, deve-se valorizar se o bom estado nutricional não é secundário à terapia nutricional, não sendo indicado suspendê-la.

Os pacientes devem ser avaliados por médico e/ou nutricionista e enquadrados em uma das três categorias abaixo:^{1,5}

Eutrófico: significa crescimento normal, sendo definido pelos seguintes critérios:

- pacientes até 10 anos de idade: relação peso para altura em um percentil superior a 25;
- pacientes entre 10 e 18 anos: índice de massa corporal em percentil superior a 25;
- pacientes com mais de 20 anos: índice de massa corporal superior a 20 kg/m².

Em risco nutricional: significa uma perda de peso ou ausência de ganho ponderal compatível com a idade, sendo definido pelos seguintes critérios:

- pacientes até 10 anos de idade: relação peso para altura em um percentil entre 10 e 25;
- pacientes entre 10 e 18 anos: índice de massa corporal em percentil entre 10 e 25;
- pacientes com mais de 20 anos: índice de massa corporal entre 18,5 e 19,9 kg/m².

Desnutridos: significa um estado de desnutrição, sendo definido pelos seguintes critérios:

- pacientes até 10 anos de idade: relação peso para altura em um percentil abaixo de 10;
- pacientes entre 10 e 18 anos: índice de massa corporal em percentil inferior a 10;
- pacientes com mais de 20 anos: índice de massa corporal inferior a 18,5 kg/m².

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos 1 dos critérios abaixo:

- Hipersensibilidade aos suplementos nutricionais ou a qualquer componente da sua fórmula
- Não estar participando em programa de atendimento multidisciplinar em centro de referência em fibrose cística (médico especialista, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo)
- Pacientes que não aderirem ao tratamento padrão
- Pacientes que não aderirem ao plano de reavaliação nutricional periódica

5. TRATAMENTO

5.1 Suplementos nutricionais industrializados

- Suplemento oral: dieta líquida polimérica com sacarose, hipercalórica, normoprotéica, normo ou hiperglicídica, normo ou hiperlipídica, com densidade calórica de 1,5 cal/ml. Obs. A distribuição não deve ser de um único sabor, mas mesclada entre os sabores existentes.
- maltodextrina
- fórmula láctea infantil: fórmula láctea para o primeiro semestre de vida, com ou sem sacarose, sem outra proteína, exceto do leite de vaca.
- Suplemento enteral: dieta líquida polimérica isotônica, sem sacarose, isenta de lactose, com ou sem fibras, hipercalórica, hiperprotéica, normoglicídica, com densidade calórica de 1,5 cal/ml.

5.2 Esquemas de Administração

- Para pacientes **eutróficos:** necessário suplementação nutricional para poder se atingir a dieta hipercalórica.

Tipo de suplemento e quantidade mensal **máxima** necessária:

Eutrófico	Suplemento oral	Maltodextrina
< 1 ano idade	----	2,4 kg
1 a 3 anos	31 unidades de 200 a 250 ml	1,6 kg
3 a 10 anos	31 unidades de 200 a 250 ml	1,6 kg
>10 anos idade	31 unidades de 200 a 250 ml	1,6 kg

- Para pacientes em **risco nutricional:** considerar terapia nutricional mais intensa, com a finalidade de evitar a evolução para desnutrição. Nos casos de não resposta a esta suplementação, em um período de 3 meses, considerar tratamento como se o paciente fosse desnutrido.

Tipo de suplemento e quantidade mensal **máxima** necessária:

Em risco nutricional	Suplemento oral	Maltodextrina	Fórmula láctea infantil
< 1 ano idade	----	3,2 kg	4 kg
1 a 3 anos	62 unidades de 200 a 250 ml	2,0 kg	
3 a 10 anos	62 unidades de 200 a 250 ml	2,0 kg	
>10 anos idade	62 unidades de 200 a 250 ml	2,0 kg	

- Para pacientes **desnutridos:** deve-se considerar uma terapia nutricional potente para que ocorra a recuperação nutricional.

Tipo de suplemento e quantidade mensal **máxima** necessária:

Desnutridos	Suplemento oral	Maltodextrina	Fórmula láctea infantil	Suplemento enteral
< 1 ano idade	----	4,8 kg	4,8 kg	----
1 a 3 anos	31 a 62 unid. de 200 a 250 ml	3,2 kg	----	18,6 litros
3 a 10 anos	31 a 62 unid. de 200 a 250 ml	3,2 kg	----	24,8 litros
>10 anos idade	31 a 62 unid. de 200 a 250 ml	3,2 kg	----	56,5 litros

5.3 Casos especiais

- Necessidade de gastrostomia: para os pacientes desnutridos, pode ser considerado a alimentação por via de gastrostomia. A necessidade de realização de gastrostomia deve ser contrabalançada com os riscos do procedimento, principalmente em pacientes com doença pulmonar grave, pelo prejuízo à função respiratória que este procedimento pode acarretar.¹ Quando da opção da colocação por via endoscópica, deverão fazê-lo em ambiente hospitalar e com o custo do material coberto pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH). Logo a seguir, havendo interesse, deverá ser protocolado pedido administrativo de "button" de gastrostomia, constando o diâmetro e comprimentos necessários, tendo a Secretaria de Saúde do Estado 1 mês para disponibilizá-lo ao paciente, tempo mínimo de maturação do estoma. Em casos de pacientes com "button" que venha a ser danificado, este deverá ser trocado temporariamente, se houver necessidade imediata, por sonda do tipo *foley*, sendo protocolado pedido administrativo de "button" de gastrostomia constando o diâmetro e comprimentos necessários, tendo a Secretaria de Saúde do Estado 1 mês para disponibilizá-lo ao paciente, tempo necessário para a compra.

5.4 Benefícios esperados com o tratamento clínico

- Manutenção ou melhora do estado nutricional.

6. MONITORIZAÇÃO

Para abertura do processo administrativo de solicitação de suplementação nutricional serão necessários os seguintes documentos:

- Receita com o diagnóstico nutricional, peso, estatura/comprimento e idade do paciente o tipo de suplemento e a quantidade necessária até a primeira reavaliação;
- Laudo médico descrevendo os critérios utilizados para o diagnóstico de fibrose cística.

Será exigida a reavaliação nutricional do paciente, dentro dos seguintes prazos, dependentes do estado nutricional dos pacientes:

- Eutróficos: reavaliações em 6 meses
- Em risco nutricional: reavaliações a cada 3 meses
- Desnutridos: reavaliações no máximo a cada 2 meses.

Nas reavaliações será exigida apresentação de receita com o diagnóstico nutricional, peso, estatura/comprimento e idade do paciente o tipo de suplemento e a quantidade necessária até a próxima reavaliação. Recomenda-se a utilização do estado nutricional atual para definição e cálculo da suplementação dietética necessária no seguimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
2. Zarazaga A, Garcia-De-Lorenzo L, Garcia-Luna PP, Garcia-Peris P, Lopez-Martinez J, Lorenzo V et al. Nutritional support in chronic renal failure: systematic review. *Clin Nutr* 2001; 20(4):291-299.
3. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(3):246-259.
4. Harrison TR, Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998.
5. Heeldrks-Cox J. The comprehensive nutritional assessment. In: Shikora SC, Blackburn GL. *Nutrition support - theory and therapeutics*. Chapman & Hall, 1997.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Tratamento Antimicrobiano Oral em Nível Ambulatorial da Fibrose Cística

Medicamentos: amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, azitromicina, cefuroxíma, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, cloranfenicol, sulfametoxazol + trimetoprima, doxiciclina, eritromicina.

1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, identificada por pneumopatia crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevada concentração de eletrólitos no suor, em decorrência da hiperviscosidade dos líquidos produzidos pelas glândulas mucosas. Trata-se de uma doença irreversível, cuja evolução não permita, até alguns anos atrás, que os pacientes sobrevivessem até a adolescência.¹

Nas últimas duas décadas, a pesquisa nesta doença progrediu de maneira muito importante, levando à instituição de melhores regimes terapêuticos e aumentando a sobrevida média, nos registros dos Estados Unidos, de 14 anos em 1969 para 32 anos em 2000.² Resultados semelhantes foram vistos em outros países, mas persiste significativa diferença na sobrevida dos pacientes em diferentes centros.³ Entre as causas aventadas para o prognóstico melhor prognóstico desta doença estão as seguintes: a descoberta de novos antibióticos, o desenvolvimento de melhores apresentações de enzimas pancreáticas, o surgimento de centros de referência para o tratamento de pacientes com FC e a melhora do estado sócio-econômico da população.

Alinda que haja carência de fortes evidências científicas baseadas em ensaios clínicos randomizados com controles contemporâneos, a antibioticoterapia tem sido considerada pelos especialistas um dos fatores responsáveis pela progressiva maior sobrevida nesta doença, sobretudo relacionado à introdução de drogas eficientes anti-Pseudomonas.⁴ Supostamente, o uso racional dos antibióticos evita o ciclo vicioso infecção → inflamação → bronquiectasias. Entretanto, o combate às infecções pulmonares não pode ser abordado de maneira isolada, sem que outras medidas fundamentais sejam consideradas. A base do tratamento clínico convencional envolve, além do uso de antibioticoterapia (intravenosa, via oral e inalatória), o uso de agentes mucolíticos (alfadomase), medicações anti-inflamatórias, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, suporte nutricional, fisioterapia respiratória, exercício físico, suporte psicossocial, oxigenoterapia (na doença avançada) e manejo das manifestações extra-pulmonares.⁵

A infecção bacteriana crônica é uma importante característica fisiopatológica da doença. Uma grande variedade de microorganismos está associada às infecções das vias aéreas, destacando a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* como os mais frequentes. Menos frequentemente, a *Burkholderia cepacia*, a *Stenotrophomonas maltophilia*, os anaeróbios, a *Aspergillus fumigatus*, micobactérias não tuberculosas e outros estão envolvidos.⁶ A FC é uma das poucas doenças na qual a cultura do escarro e do swab de orofaringe apresentam elevada correlação com as culturas do trato respiratório inferior (lavado broncoalveolar, aspirado pulmonar direto e amostras de tecido pulmonar). Desta forma, a terapia antimicrobiana deve ser orientada por culturas microbiológicas de escarro ou swab de orofaringe em combinação com testes de sensibilidade.⁷

Didaticamente, o tratamento antimicrobiano na FC pode ser administrado sob três estratégias:

1. **Erradicação precoce** do patógeno identificado pela primeira vez.
2. **Tratamento da exacerbação** da doença.
3. **Tratamento de manutenção** para reduzir o ciclo infecção crônica → inflamação. Esta estratégia pode ser utilizada de duas maneiras:
 - a. De forma intermitente
 - b. De forma crônica

Independente do contexto em que são utilizados os antimicrobianos, há dois princípios básicos de utilização que devem ser seguidos: 1) a seleção do antimicrobiano deve ser baseada no isolamento periódico e identificação do patógeno e da sua sensibilidade aos antimicrobianos; e 2) o uso indiscriminado de antimicrobianos sem considerar este racional, desfechos clínicos, dose e duração do tratamento pré-definidos devem ser evitados.

O objetivo deste documento é estabelecer diretrizes para o uso de antimicrobianos orais em nível ambulatorial em pacientes com fibrose cística nos diferentes contextos supra-citados.

Uso de Antimicrobianos Orals na Erradicação Precoce de Patógenos

O *S. aureus* é tão frequentemente identificado em culturas do trato respiratório superior que tentativas para erradicar casos recém diagnosticados não são indicadas. Alguns estudos demonstraram que terapia anti-estafilocócica, a despeito de sintomatologia clínica, demonstra altas taxas de erradicação.⁸ Entretanto, uma recente análise retrospectiva demonstrou que o uso contínuo de terapia anti-estafilocócica foi associada a maior taxa de aquisição de *Pseudomonas aeruginosa*.⁹ Revisão do Grupo Cochrane concluiu que pode haver um benefício de pacientes até 3 anos de idade, mas não existem evidências suficientes se o benefício de tratar profilaticamente o *S. aureus* sobrepõe aos seus riscos para paciente mais velhos.¹⁰ Stuuam e cols realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, após esta análise do Grupo Cochrane, que incluiu 119 crianças menores de 2 anos, com curso de cefalexina ou placebo por 5 a 7 anos de terapia. Detectou-se retardo na aquisição de *Staphylococcus aureus*, mas aumento na colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, bem como não houve diferença nos desfechos antropométricos, radiológicos ou funcionais pulmonares.^{10a} Neste sentido, muitos centros especializados em fibrose cística já abandonaram esta prática.⁷

A presença de *P. aeruginosa* cronicamente no escarro representa um fator de risco independente para a piora progressiva da função pulmonar e está associada à diminuição da sobrevida dos pacientes com FC.¹¹ Vale lembrar que pode haver colonização da via aérea inferior por *Pseudomonas aeruginosa* mesmo antes que culturas de escarro ou swabs faríngeos sejam capazes de detectá-la. Vários trabalhos têm mostrado o benefício do tratamento antibiótico para erradicação precoce da *P. aeruginosa* recém identificada no escarro, principalmente em pacientes em que as cepas mucóides não estejam presentes.^{4,11} Uma abordagem inicial proposta tem sido a de utilizar três semanas de ciprofloxacino via oral associada a colistina inalatória.¹² No estudo de Frederiksen e cols, os pacientes foram tratados com ciprofloxacino oral associado a colistina inalatória por 3 semanas. Em pacientes que persistiram colonizados, foi intensificado o regime terapêutico.

Depois de 3 anos de seguimento, somente 16% dos pacientes tratados com esta abordagem estavam cronicamente colonizados com pseudomonas, comparados com 72% dos indivíduos controles. Houve melhora estatisticamente significativa da função pulmonar (+ 3% versus - 6% no percentual do previsto do VEF, $p < 0,05$).¹³

Aspecto a ser considerado é que os pacientes podem tornar-se infectados com novas cepas de pseudomonas após uma erradicação inicial.¹⁴ Entretanto, também é importante considerar que depois de um período de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide, pacientes não tratados tornam-se cronicamente infectados por cepas mucóides cobertas com alginato. Mesmo regimes antimicrobianos intravenosos em doses elevadas não conseguem erradicar este tipo de patógeno, provavelmente pela pobre penetração do antimicrobiano no tampão do escarro em ambiente anaeróbio e pelo rápido desenvolvimento de cepas mutantes, resistentes aos agentes terapêuticos.^{15,16}

Uso de Antimicrobianos Orals nas Exacerbações

Os profissionais da área de saúde devem estar aptos a reconhecer os parâmetros que indicam exacerbação desta doença. Até alguns anos, não havia definição precisa de exacerbação, o que dificultava a comparação entre estudos neste contexto. Uma conferência de consenso da *Cystic Fibrosis Foundation* estabeleceu que uma exacerbação ocorre quando pelo menos 3 entre os 11 critérios abaixo estiverem presentes quando comparado a mais recente consulta regular:¹⁷

- Aumento da tosse;
- Piora na produção de escarro em relação ao volume, coloração e consistência;
- Febre (acima de 38° C por pelo menos 4 horas em 24 horas em mais que uma ocasião na última semana, ainda que a maior parte das exacerbações não seja acompanhada de febre);
- Perda de apetite e de peso (> 1 kg ou 5% do peso corporal prévio);
- Absenteísmo a escola ou trabalho na última semana;
- Aumento da frequência respiratória ou do trabalho respiratório;
- Novos achados no exame físico do tórax (estertores, sibilos);
- Diminuição da tolerância ao exercício;
- Redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo nos últimos 3 meses superior a 10%;
- Diminuição da oximetria de pulso nos últimos 3 meses superior a 10%;
- Novos achados na radiografia de tórax.

Das pesquisas observacionais que estudaram os diversos itens definidores de exacerbação através de análise multivariada, confirmaram a maioria destes sintomas / sinais.^{17a,17b} O estudo de Rabin e cols também identificou hemoptise como uma variável independentemente associada a exacerbação, bem como diferenciou as variáveis em duas categorias de pacientes, maiores ou menores de 6 anos.^{17b}

Entretanto, muitos destes achados confundem-se no paciente cronicamente sintomático, dificultando o verdadeiro reconhecimento da exacerbação. Neste sentido, é necessária uma definição *a priori* do que seja exacerbação. A definição da gravidade da crise em leve, moderada ou grave também não tem sido padronizada. O consenso espanhol define exacerbação grave aquela em que há uma queda de 15 a 20% do VEF, habitual e/ou não resposta a antimicrobianos orais e/ou insuficiência respiratória.¹⁸ Exacerbações graves devem ser manejadas em nível hospitalar com antimicrobianos parenterais, suporte nutricional e assistência fisioterápica intensiva.

Os regimes ambulatoriais para tratamento de exacerbação foram pouco estudados. Um dos poucos antimicrobianos testados foi a ciprofloxacino, que tem excelente absorção oral e atinge adequada concentração inibitória mínima em amostras de escarro. Estudos iniciais demonstraram que monoterapia com ciprofloxacino em adultos com fibrose cística exacerbada melhora a função pulmonar, em alguns casos comparável aos antimicrobianos intravenosos.^{19,20} Emergência de resistência a *S. aureus* e *P. aeruginosa* resistentes a ciprofloxacino e outras quinolonas tem sido associados a monoterapia por mais de 3 a 4 semanas.²¹ O uso de novas quinolonas não oferece vantagem significativa sobre a ciprofloxacino, especialmente em relação ao tratamento de *P. aeruginosa*.^{22,23}

Uso de Antimicrobianos Orals no Tratamento de Manutenção

Infecção bacteriana crônica nas vias aéreas ocorre virtualmente em todos os pacientes com fibrose cística. Neste sentido, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xyloxidans*, *Staphylococcus aureus* metilcino-resistentes e *Pseudomonas aeruginosa* colônias mucóides são extremamente difíceis de erradicar. Os principais motivos são os seguintes: 1) pobre penetração dos antimicrobianos nas secreções purulentas das vias aéreas; 2) alginato que é produzido pelas *Pseudomonas aeruginosa* colônias mucóides interfere com a função fagocítica; 3) resistência nativa ou adquirida aos antimicrobianos; e 4) defeitos relacionados a fibrose cística nas defesas da mucosa.²³

Para os pacientes infectados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa*, em especial para aqueles com perda de função pulmonar, alguns centros preconizam o tratamento regular com antibióticos intravenosos a cada três meses (esta denominada abordagem dinamarmesa, cujos resultados são baseados em séries históricas).²⁴ Recente ensaio clínico randomizado e revisão sistemática não demonstraram benefício consistente com abordagem de antibioticoterapia intravenosa intermitente profilática quando comparada a antibioticoterapia orientada por sintomas.^{25,26}

O uso de antimicrobianos orais neste contexto também foi pobremente testado, também não sendo observado benefício. Sheldon e cols realizaram um pequeno ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes fibrosóticos utilizando cursos de 10 dias de ciprofloxacino a cada 3 meses. Ao final de 1 ano, não houve melhora do VEF, e nem redução do número de exacerbações ou uso de antimicrobianos endovenosos.²⁷

Por uma perspectiva teórica, o tratamento antimicrobiano inalatório oferece vantagens sobre o tratamento sistêmico (oral ou intravenoso) em termos de atingir concentrações antibióticas elevadas nas vias aéreas com menor toxicidade sistêmica. Além disso, esta forma terapêutica pode ser disponibilizada no domicílio, reduzindo a necessidade de internação hospitalar e melhorando a qualidade de vida. O tratamento de manutenção ou de supressão bacteriana na FC através desta via limita a proliferação bacteriana, reduzindo a inflamação e a conseqüente destruição das vias aéreas.²⁸ Embora ainda existam pontos contraditórios a respeito da utilização da antibioticoterapia inalatória na FC, os consensos mais recentes têm fundamentado seu uso sob a forma de tratamento de manutenção ou de supressão crônica, em especial nos pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*.^{4,28} Esta prática tem sido adotada nos mais diversos centros de FC ao redor do mundo.^{2,29} Então, neste contexto de tratamento antimicrobiano de manutenção, deve-se seguir o protocolo específico já elaborado ("Tratamento Antimicrobiano Inalatório de Manutenção na Fibrose Cística").

Pesquisas recentes têm estudado o papel dos macrolídeos no tratamento de manutenção de pacientes com manifestações pulmonares pela fibrose cística. Equi e cols realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, em crossover, com 41 crianças de 8 a 18 anos, utilizando dose de azitromicina por faixa de peso, durante 6 meses, e demonstraram melhora do VEF, e menor necessidade de cursos de antibióticos orais suplementares.²⁹ Em outro estudo, Saiman e cols elaboraram um ensaio clínico randomizado com 185 crianças de 6 anos ou mais, com *Pseudomonas aeruginosa* por mais de 1 ano no escarro, verificando que no grupo da azitromicina houve melhor função pulmonar, menor frequência de exacerbações e maior ganho de peso.³⁰ Outros macrolídeos foram pouco testados. Um pequeno estudo piloto utilizou claritromicina em pacientes com fibrose cística, e não observou melhora em provas de função pulmonar ou marcadores inflamatórios.^{30a} Frederiksen e cols estudaram 41 pacientes com fibrose cística, mas 20 destes foram excluídos, impossibilitando conclusões confiáveis dos resultados.^{30b}

Diagnóstico microbiológico:

O escarro expectorado é um indicador acurado da microbiologia do trato respiratório inferior e a origem preferida das secreções das vias aéreas no manejo da doença pulmonar associada a fibrose cística. Entretanto, diversas limitações, tanto relacionadas à identificação de patógenos como aos testes de sensibilidade a antimicrobianos, podem ocorrer caso não sejam seguidos métodos já definidos de análise microbiológica.^{31,32}

Exames culturais de escarro devem ser feitos a cada visita ao médico por ocasião do tratamento da FC (em geral a cada 3 meses). Tendo em vista a dificuldade de

processamento do escarro, recomenda-se utilizar rotinas já padronizadas para pacientes com fibrose cística.¹⁸ Sugere-se uma pesquisa de micobactérias no escarro anualmente, ou quando a condição clínica sugerir.

Quando os exames culturais de escarros apresentarem crescimento bacteriano, cabe considerar a condição clínica do paciente. Nos pacientes assintomáticos, um exame cultural positivo não deve ser necessariamente tratado. Deve-se avaliar o tipo de microorganismo, a condição do paciente e a correlação clínico-radiológica. Nos pacientes sintomáticos, o resultado do exame cultural deve guiar a escolha do antimicrobiano.

2. Classificação CID 10

Fibrose cística: E 84 -

3. Critérios de inclusão no protocolo de tratamento antimicrobiano oral em nível ambulatorial da fibrose cística

Pacientes portadores de fibrose cística que podem se beneficiar do uso de antimicrobianos orais devem apresentar os seguintes critérios clínicos:

- a) Erradicação precoce de *Pseudomonas aeruginosa* não mucóides
- b) Tratamento domiciliar de exacerbação leve a moderada
- c) Tratamento de manutenção com macrolídeo em pacientes com *Pseudomonas aeruginosa* cronicamente identificadas no escarro¹⁹
- d) Capacidade de adesão aos regimes prescritos²⁰

* Infecção crônica é definida pelo isolamento de um germe no escarro em pelo menos 3 culturas sucessivas nos últimos 6 meses.¹⁸

** Adesão é definida como um envolvimento ativo, voluntário, colaborativo do paciente no conjunto de comportamentos para produzir um resultado preventivo ou terapêutico desejado. Há 3 tipos de não adesão: 1) conhecimento inadequado do contexto terapêutico; 2) resistência psicossocial; 3) educadamente não aderentes.²⁰ Os pacientes do tipo 3 estão excluídos deste protocolo.

Comitês técnicos:

Pacientes candidatos à inclusão nesse protocolo deverão ser avaliados por um médico ou centro de referência designado pelo Gestor Estadual. O médico do comitê técnico deverá receber periodicamente relato da resposta clínica dos pacientes incluídos no protocolo, bem como da a vigilância microbiológica dos culturais realizados pelos pacientes em tratamento de manutenção. Os comitês técnicos terão autonomia para decidir sobre casos excepcionais.

4. Tratamento

4.1 Esquemas terapêuticos

A escolha do antimicrobiano deve seguir alguns critérios:

- 1) seleção do antimicrobiano pela análise microbiológica qualitativa e quantitativa do escarro espontâneo inicial e no seguimento dos pacientes; 2) custo; 3) efeitos adversos prévios ou durante o tratamento; e 4) capacidade de indução de resistência. Este último aspecto é crucial tanto para o paciente individualmente, quanto para a saúde da comunidade. Neste sentido, os antimicrobianos com maior potencial indutor são as quinolonas e as cefalosporinas. Esta Câmara Técnica recomenda as seguintes opções baseadas no último exame de escarro disponível. Lembra-se que, se possível, deve ser coletado novo escarro prévio ao início do antimicrobiano (Tabela 1).

Tabela 1. Recomendações para escolha de antimicrobianos de uso oral para exacerbações ambulatoriais^{1,2,3}

Microrganismo	Primeira opção	Segunda opção
<i>Burkholderia cepacia</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima	Cloranfenicol Doxiciclina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilina	Amoxicilina+ácido clavulânico Cefuroxima
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacino	(3) ou Cloranfenicol
<i>Staphylococcus aureus</i>	Amoxicilina+ácido clavulânico	Clindamicina Eritromicina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima	(3) ou Cloranfenicol Doxiciclina

(1) Duração do tratamento de 14 dias. Se resposta clínica lenta ou exacerbação de maior gravidade, pode-se manter o tratamento por no máximo 28 dias.

(2) Critérios para escolha

- o Perfil de sensibilidade no antibiograma do exame de escarro mais recente (coletar novo escarro antes de iniciar antimicrobiano para posterior ajuste do esquema)
- o História de efeitos adversos prévios (intolerância)
- o Presença de comorbidades
- o História de alergia medicamentosa significativa

(3) Se paciente não responder ao esquema, considere hospitalização para tratamento da exacerbação. Adaptado das referências 23 e 34.

Estudos de farmacologia básica indicam que pacientes com fibrose cística têm geralmente um maior volume de distribuição (por aumento da quantidade de massa magra por kg de peso) e uma maior depuração corporal total (aumento da secreção tubular renal, redução da reabsorção tubular e aumento da depuração não-renal) de vários antimicrobianos, como beta-lactâmicos e aminoglicosídeos. Baseados nestes conceitos farmacocinéticos, alguns centros recomendam doses maiores que as habituais para outras enfermidades respiratórias.²⁶ Entretanto, não há ensaios clínicos consistentes que demonstrem benefício desta prática. Pelo contrário, os poucos estudos clínicos randomizados dose-resposta disponíveis, habitualmente com antimicrobianos parenterais, não demonstraram diferença significativa entre dose habitual e doses mais elevadas.^{26,27} Utiliza-se neste protocolo, as doses recomendadas por centros de referência, publicados em literatura médica internacional relevante (Tabela 2). O uso de doses elevadas por longos períodos, além de aumentar o custo, expõe o meio ambiente a uma maior carga de antimicrobianos, podendo contribuir para o surgimento de germes multi-resistentes. O tempo do curso de antimicrobiano deve ser limitado em 2 a 4 semanas no máximo.

Novos antimicrobianos, como as quinolonas de quarta geração (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina) e as oxazolidinonas (linezolida), não foram incluídas neste protocolo, tendo em vista à escassa evidência científica no contexto de pacientes com fibrose cística, à possibilidade de alternativas terapêuticas com outros antimicrobianos, a pouca disponibilidade de testes de sensibilidade antimicrobianas para estes agentes, e ao seu uso relacionado a pacientes mais graves que geralmente são hospitalizados, situação fora da abrangência deste protocolo.

Tabela 2. Doses Preconizadas para o Uso de Antimicrobianos Oraís na Fibrose Cística^{23,34}

Antimicrobiano	Dose pediátrica*	Dose para adulto
Amoxicilina	25-50 mg/kg 2 X dia	500-875 mg 2 X dia
Amoxicilina+ácido clavulânico	12,5-22,5 mg/kg do componente de amoxicilina 2 X dia	400-875 mg do componente de amoxicilina 2 X dia
Azitromicina**	10 mg/kg dose inicial seguido por 5 mg/kg 1 X dia	500 mg dose inicial seguido por 250 mg 1 X dia
Cefuroxima	15-20 mg/kg 2 X dia	250-500 mg 2 X dia
Ciprofloxacino***	10-15 mg/kg 2 X dia	500-750 mg 2 X dia
Clarithromicina	7,5 mg/kg 2 X dia	500 mg 2 X dia
Clindamicina	3,5-7 mg/kg 3 X dia	150-450 mg 3 a 4 X dia
Cloranfenicol	12,5-25 mg/kg 4 X dia	750 mg 3 a 4 X dia
Sulfametoxazol + trimetoprima	4-5 mg/kg do componente de trimetoprima 2 X dia	160 mg do componente de trimetoprima 2 X dia
Doxiciclina	5 mg/kg dose inicial seguido por 2,5 mg/kg 2 X dia	200 mg dose inicial seguido por 100 mg 2 X dia
Eritromicina (base)	15 mg/kg 3 X dia	500 mg 2 X dia

* A dose pediátrica não deve exceder a dose para pacientes adultos.
 ** Azitromicina para tratamento de manutenção: 250 mg 3 x semana (< 40 kg) ou 500 mg 3 x semana (> 40 kg).^{20,30}
 *** Ciprofloxacino, assim como outras quinolonas, foi pouco estudado em crianças menores de 5 anos, não permitindo uma recomendação em geral.⁴

4.2 Resposta clínica

O sucesso terapêutico irá depender do contexto que o antimicrobiano oral estiver sendo empregado.

- a) Erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* colônias não mucóides: não crescimento deste germe em culturas periódicas trimestrais de escarro no período de 1 ano.
- b) Tratamento da exacerbação leve a moderada: retorno a condição pré-exacerbação em relação a sintomas, a achados no exame físico e a valores espirométricos.
- c) Tratamento de manutenção com macrolídeos em pacientes cronicamente infectados com *Pseudomonas aeruginosa*: evidência de não progressão acentuada da doença pulmonar verificada por manutenção ou queda não maior que 9% do VEF₁, menor número de exacerbações com necessidade de antimicrobianos / hospitalizações em comparação ao ano prévio ao início do macrolídeo, e não ocorrência de efeitos adversos desconfortáveis (p.ex, diarreia freqüente).

5. Considerações especiais

Há uma dimensão de saúde pública importante relacionada à emergência de resistência bacteriana associada ao uso prolongado de antimicrobianos. O impacto do uso contínuo de tais esquemas não foi suficientemente avaliado e pode contribuir para o surgimento de infecções comunitárias com germes progressivamente resistentes aos tratamentos disponíveis. Nesse sentido, os pacientes em uso de esquemas antimicrobianos crônicos ou intermitentes muito freqüentes devem ser alvo de estrita e rigorosa vigilância epidemiológica microbiológica, visando à identificação de emergência de resistência bacteriana.

6. Consentimento informado

É obrigatória a orientação adequada do paciente e seu responsável legal sobre os benefícios a potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Consentimento Informado para cada um dos medicamentos recomendados, de acordo com o modelo que é parte integrante deste protocolo.

7. Referências bibliográficas

1. Davis PB, Drummm M, Konstan MW. State of the art: Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-56.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-89.
3. Fogarthy A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000; 117:1656-60.
4. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-767.
5. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: A 2002 update. *J Pediatr* 2002; 140:156-64.
6. Brennan AL, Geddes DM. Cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:175-82.
7. Fiel SB (ed) Cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1998; 19:423-567.
8. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous fluocloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child* 1994; 70:84-9.
9. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous anti-staphylococcal therapy on the rate of *P aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pneumol* 2001; 31:13-6.
10. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002; Issue2.
- 10a. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, et al. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140:299-305.
11. Ballman M, Rabsch P, von der Hardt H. Long term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53:732-7.
12. Ratjen F. Changes in strategies for optimal antibacterial therapy in cystic fibrosis. *Intern J of Antimicrob Agents* 2001; 17:93-96.
13. Frederiksen B, Koch C, Holby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpone chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:330-335.
14. Munck A, Bonacorsí S, Mariani-Kurkdjian P et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:288-292.
15. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; 109:317-25.
16. Oliver A, Canton R, Campo R et al. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288:1251-54
17. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration* 2000; 67:595-607.
- 17a. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:359-65
- 17b. Rabin HR, Butler SM, Wohl MEB, et al. Pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:400-6.
18. Máz L, Baranda F, Coll R et al. Normativa Del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:316-24
19. Jensen T, Pedersen SS, Holby N et al. Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6:618-22.
20. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJ et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1987; 1:235-7
21. Ball P. Emergent resistance to ciprofloxacin amongst *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: clinical significance and therapeutic approaches. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(suppl F):165-179.
22. Piddock L, Johnson M, Ricci L et al. Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolon-resistant pathogens of the lower respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemot* 1998; 29:56-60
23. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-951.
24. Koch C, Holby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67:239-47
25. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55:355-8
26. Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic antibiotic therapy for cystic fibrosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002; issue 2
27. Sheldon CD, Assoufi BK, Hodson ME. Regular three monthly oral ciprofloxacin in adult cystic fibrosis patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Resp Med* 1993; 87:587
28. Campbell III PW, Salzman L, et al. Use of Aerosolized Antibiotics in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):775-788
29. Equi A, Balfour-Lynn, Bush A, et al. Long term azitromycin in children with cystic fibrosis : a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360:978-84.
30. Saima L, Marshal BC, Burs JN, et al. Azitromycin in Patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290: 1749-56.
- 30a. Ordoñez CL, Stubarg M, Grundland H, et al. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:29-37.
- 30b. Frederiksen B, Koch C, Holby N et al. Clinical efficacy of clarithromycin in CF patients with chronic lung infection (Abstr): In: Abstracts of the 24th European Cystic Fibrosis Conference; 2001 June 6-9; Vienna. 2001:P208.
31. Thomassen MJ, Klinger JD, Badger SJ et al. Cultures of thoracotomy specimens confirm usefulness of sputum cultures in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104:352-356.
32. Henig NR, Tonelli MR, Pier MV et al. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55:996-1000

- 33. Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR, Greville HW. Determinant of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57:459-464.
- 34. Royal Brompton Hospital. Clinical Guidelines for the Care of Children with Cystic Fibrosis. 3rd ed, 2003.
- 35. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacol* 1987; 13:228-53.
- 36. Reed MD, Stern R, O'Brien CA, et al. Randomized double-blind evaluation of ceftazidime dose ranging in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:698-702.
- 37. De Boeck K, Breysem L. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis with high or conventional dose of ceftazidime. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:407-9

- amoxicilina
- amoxicilina + ácido clavulânico
- azitromicina
- cefuroxima
- ciprofloxacino
- claritromicina
- clindamicina
- cloranfenicol
- sulfametoxazol + trimetoprima
- doxiciclina
- eritromicina

Termo de Consentimento Informado

Amoxicilina, Amoxicilina + ácido clavulânico, Azitromicina, Cefuroxima, Ciprofloxacino, Claritromicina, Clindamicina, Cloranfenicol, Sulfametoxazol + trimetoprima, Doxiciclina e Eritromicina

Eu (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso dos medicamentos amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, azitromicina, cefuroxima, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, cloranfenicol, sulfametoxazol + trimetoprima, doxiciclina e eritromicina utilizados pela via oral em nível ambulatorial para o tratamento da fibrose cística.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que: Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição do tempo de sintomas da exacerbação;
- redução no número de internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos amoxicilina, amoxicilina+ácido clavulânico, cefuroxima, clindamicina, azitromicina e eritromicina são classificados na gestação como categoria B (significa que não há estudos controlados em gestantes, sendo o uso durante a gestação aconselhado somente quando claramente necessário);
- medicamentos ciprofloxacino, claritromicina, cloranfenicol, sulfametoxazol + trimetoprima são classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- a doxiciclina é classificada na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- em caso de gravidez durante o tratamento com qualquer um dos medicamentos o médico deve ser informado;
- amamentação: não é recomendada a amamentação com ciprofloxacino, cloranfenicol, sulfametoxazol + trimetoprima e doxiciclina em função de possíveis riscos ao bebê; nos demais medicamentos pequenas quantidades deles podem passar para o leite materno, porém são pouco absorvidos, não trazendo problemas ao bebê;
- as reações adversas já relatadas para os medicamentos são:
 - amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico: as principais reações adversas associadas ao uso destes medicamentos incluem problemas de náusea, vômitos, diarreia, rash eritematoso, urticária, anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, eosinofilia, leucopenia, hiperatividade, agitação, ansiedade, insônia, confusão, mudanças no comportamento e confusão em pacientes com função renal comprometida.
 - azitromicina: as principais reações adversas associadas são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, reações alérgicas, angioedema, tontura, febre, dores de cabeça, nefrite, ototoxicidade, trofoflebite, vaginite, arritmia ventricular;
 - cefuroxima: as principais reações adversas associadas são eosinofilia, diminuição do hematócrito e hemoglobina, aumento das transaminases, tromboflebitas, anafilaxia, angioedema, colite, diarreia, tontura, eritema, febre, sangramento gastrointestinal, dores de cabeça, rash, vaginite, vômitos;
 - ciprofloxacino: as principais reações adversas associadas são náuseas, diarreias, vômitos, dispepsia, dores de cabeça, cansaço, insônia, tremores, sudorese, ansiedade e convulsões, erupções cutâneas, prurido, febre medicamentosa, edema facial, vascular e laríngeo. Muito raramente pode ocorrer eosinofilia, trombocitopenia, leucocitose, anemia, dores musculares, fotossensibilidade;
 - claritromicina: as principais reações adversas associadas são dores de cabeça, rash cutâneo, diarreia, vômitos, náuseas, alteração do paladar, dores abdominais. Raramente pode ocorrer leucopenia, trombocitopenia, tremores, vertigens, alteração de comportamento, hipoglicemia, disfunção hepática, tonturas e discoloração da língua;
 - clindamicina: as principais reações adversas associadas são diarreia, dores de cabeça, rash cutâneo, vômitos, náuseas, dores abdominais, colite pseudomembranosa. Raramente pode ocorrer leucopenia, trombocitopenia, urticária e poliartrite;
 - cloranfenicol: as principais reações adversas associadas são diarreia, dores de cabeça, rash cutâneo, vômitos, náuseas, anemia aplástica, enterocolite. Outras reações mais raras incluem edema, urticária, dermatite, hiperemia conjuntival;
 - doxiciclina: as principais reações adversas associadas são discoloração de dentes em crianças, esofagite, diarreia, eosinofilia, hepatotoxicidade, pressão intracraniana aumentada, flebite, fotossensibilidade, náuseas, neutropenia, rash;
 - sulfametoxazol + trimetoprima: as principais reações adversas associadas são diarreia, dores de cabeça, rash cutâneo, vômitos, náuseas. Outras reações mais raras incluem miocardite alérgica, confusão, depressão, alucinações, tremores, febre, prurido, urticária, fotossensibilidade, hiperglicemia, trombocitopenia, eosinofilia, hepatotoxicidade, mialgia, nefrototoxicidade, tosse, dificuldade de respirar e lupus eritematoso sistêmico;
 - eritromicina: as principais reações adversas associadas são dores abdominais, náuseas, vômitos, candidíase oral, reações de hipersensibilidade, diarreia, eosinofilia, febre, rash, colite pseudomembranosa, tromboflebite, arritmia ventricular;
 - contra-indicado em casos de hipersensibilidade aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato. Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino () Feminino ()	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Assinatura e carimbo do médico		Data

Obs.:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente

D- 171.508

Boletim nº 077/2004 - FEPPS

O GOVERNADOR DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 8º, parágrafos 2º e 4º, da Lei nº 11.771/02, combinado com o artigo 3º da Lei nº 5.786/69, e tendo em vista o que consta no processo nº 005030-20.69/04-2, NOMEIA Júlio César Felipe, para exercer, em Regime de Provimento Especial, o Cargo em Comissão de Diretor de Departamento Técnico, Padrão CCE - 12, na Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde - FEPPS, devendo perceber a Gratificação de Representação de 75%, nos termos do artigo 3º da Lei nº 10.138/94 com redação dada pelo artigo 2º, anexo IV, inciso II, alínea "a", da Lei nº 10.717/96, na vaga de Ivan Vieira, matrícula nº 62.0.

O GOVERNADOR DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 8º, parágrafo 2º e 4º da Lei nº 11.771/02, combinado com o artigo 3º da Lei nº 5.786/69, e tendo em vista o que consta no processo nº 005029-20.69/04-5, NOMEIA Ivan Vieira, para exercer o Cargo em Comissão de Assessor Superior, em Regime de Provimento Especial, Padrão CCE - 12, na Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde - FEPPS, devendo perceber a Gratificação de Representação de 35%, nos termos do artigo 3º da Lei nº 10.138/94 com redação dada pelo artigo 2º, anexo IV, inciso II, alínea "d", da Lei nº 10.717/96, na vaga de Júlio César Felipe, matrícula nº 143.8.

Palácio Piratini, em Porto Alegre,

Germano Antônio Rigotto
Governador do Estado

Registre-se e Publique-se:

Alberto Walter de Oliveira
Chefe da Casa Civil

D- 171.468

Secretaria da Coordenação e Planejamento

SECRETARIA DA COORDENAÇÃO E PLANEJAMENTO
Junta de Coordenação Orçamentária

RESOLUÇÃO Nº 022 de 10 de novembro de 2004.

Dispõe sobre a fixação de cotas de despesas para os meses de novembro e dezembro de 2004.

A JUNTA DE COORDENAÇÃO ORÇAMENTÁRIA, no uso de suas atribuições, conferidas pelo Artigo 2º do Decreto nº 42.113 de 15 de janeiro de 2003; em cumprimento ao disposto nos artigos 47 a 50 da Lei Federal nº 4.320, de 17 de março de 1964, considerando a necessidade de adequação à disponibilidade financeira e implementação de novos procedimentos, conforme Instrução Normativa JUNCOR nº 001, publicada no DOE em 05/05/2004.

RESOLVE:

Art. 1º - Fixar valores para a cota de manutenção para os meses de novembro e dezembro do exercício econômico-financeiro de 2004, e alterar os procedimentos estabelecidos pela Resolução nº 021/2004, de 06 de outubro de 2004, da Junta de Coordenação Orçamentária, publicada no Diário Oficial do Estado em 06 de outubro de 2004.