

PORTARIA Nº 57, DE 29 DE JANEIRO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Insuficiência Pancreática Exócrina no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando a Consulta Pública SAS/MS nº 17, de 23 de dezembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -IN-SUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA.

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Insuficiência Pancreática Exócrina, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo; e

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME
SECRETÁRIO

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DE LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos da Insuficiência Pancreática Exócrina atualmente registrados na ANVISA e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionadas para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 01/10/2009.

Na base Medline/Pubmed:

- "Pancreatitis, Chronic"[Mesh]

- limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial"

Com este método, foram retornados 15 artigos, contudo, apenas 1 relevante às intervenções farmacológicas registrada na ANVISA.

Na base Cochrane:

- "Pancreatitis, Chronic"

Também foram utilizados na revisão os principais livros texto de Gastroenterologia, referências de ensaios clínicos constantes nestes livros e o sítio de consultas on-line uptodate.com.

2. INTRODUÇÃO

A digestão e absorção dos alimentos ingeridos são processos complexos que envolvem pelo menos 3 fases. A primeira é a fase luminal, em que os alimentos são digeridos na luz do tubo digestivo por enzimas presentes em secreções ou na borda em escova do epitélio intestinal. A segunda fase é a absorptiva, em que há fluxo dos nutrientes da luz do tubo digestivo para o meio interno. Na terceira fase os nutrientes alcançam a circulação sanguínea.(1) O pâncreas exerce papel fundamental na fase luminal da digestão, pois secreta para a luz intestinal diversas enzimas fundamentais para essa fase. Existe grande reserva funcional, sendo que a má absorção de gordura e proteínas não é aparente até que haja uma diminuição para menos de 10% na função pancreática exócrina.(2)

A principal causa de deficiência pancreática exócrina não genética é a pancreatite crônica. Outras causas menos frequentes são os tumores pancreáticos, quando causam obstrução do ducto pancreático, e as pancreatectomias totais ou subtotais.

A incidência anual da pancreatite crônica tem sido estimada entre 2 e 9 casos por 100.000 habitantes por ano.(3)

O quadro clínico típico da má absorção é a presença de esteatorréia (fezes claras, acinzentadas, volumosas, com cheiro forte, algumas vezes com gotas de gordura visíveis), associada à perda de peso a despeito de uma ingestão nutricional adequada.(2) Alguns raros casos apresentam deficiências de vitaminas lipossolúveis, especialmente da vitamina D, com possibilidade de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose.

O objetivo do tratamento é o controle dos sintomas, principalmente da esteatorréia e da desnutrição. A normalização completa da absorção de gorduras é de difícil alcance na prática clínica, não oferece benefícios adicionais e não depende apenas do aumento progressivo da dose de enzimas.(4) A insuficiência pancreática causa dificuldades na digestão de proteínas, carboidratos, mas o

principal problema é a digestão das gorduras alimentares. Portanto, a reposição de lipase em casos de má absorção de origem pancreática normal-mente é suficiente para a melhora dos sintomas má absorptivos descritos acima, embora a maioria das apresentações comerciais incluam amilase e protease junto com a lipase.

Os suplementos enzimáticos são normalmente inativados pelo pH ácido no estômago ou destruídos por proteases. Para superar esse problema, existem duas alternativas. A primeira é associação de enzimas pancreáticas com a supressão da produção ácida através de antagonistas H₂ ou de inibidores da bomba de prótons.⁽²⁾ A segunda é a utilização de enzimas pancreáticas preparadas para dissolução entérica. Em casos refratários as duas medidas podem ser utilizadas em conjunto.

Pacientes com insuficiência pancreática exócrina conseqüentes a fibrose cística devem ser tratados de acordo como Protocolo e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística - Enzimas Pancreáticas.

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID-10)

- K86.0 Pancreatite crônica induzida pelo álcool;

- K86.1 Outras pancreatites crônicas;

- K90.3 Esteatorréia pancreática.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esteatorréia é clínico e laboratorial. Os exames laboratoriais mais comuns são a dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 horas e a pesquisa qualitativa da gordura fecal (com a coloração de Sudan III). O primeiro teste está em desuso, pois é difícil de ser executado e por que a quantidade de gordura ingerida pelo paciente precisa ser quantificada por pelo menos 6 dias.

Vários exames podem ser diagnósticos de pancreatite crônica. Pelas diferenças de sensibilidade e especificidade, além das diferenças de complexidade e risco para o paciente, sugere-se uma abordagem diagnóstica racional na investigação da pancreatite crônica.⁵ A avaliação deve iniciar por uma radiografia simples de abdômen, em que a presença de calcificações no parênquima pancreático é diagnóstica de pancreatite crônica. Recomenda-se ainda a realização de uma ultrassonografia abdominal, que serve tanto na investigação diagnóstica quanto para exclusão de complicações. Se as radiografias simples de abdômen e a ultrassonografia não forem diagnósticas, sugere-se a realização de tomografia computadorizada abdominal se a suspeita clínica for muito forte.

Uma minoria dos casos com pancreatite crônica apresenta radiografia simples de abdômen, ultrassonografia e tomografia computadorizada normais. Nestes casos pode ser necessária a realização de uma colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou uma ultrassonografia endoscópica.⁽⁵⁾ Como a CPER é um exame que apresenta até 5% de complicações, ela tem sido substituída pela Colangiopancreatografia por Ressonância Nuclear Magnética. Esse é um método diagnóstico não invasivo, que também pode visualizar a morfologia dos ductos e do parênquima pancreático. No entanto, a CPER e a Colangiopancreatografia por Ressonância, não conseguem diagnosticar pancreatites crônicas sem anormalidades ductais significativas.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Nas pancreatites crônicas serão incluídos pacientes que apresentarem esteatorréia (com pesquisa qualitativa da gordura fecal positiva pela coloração de Sudan III ou dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 horas >6g/dia) associada a pelo menos um dos critérios abaixo.⁽⁵⁾

- Rx simples de abdômen mostrando calcificações salpicadas e difusas no parênquima pancreático;

- Ultra-sonografia de abdômen mostrando dilatação do ducto pancreático principal acima de 0,4 cm, ou cistos ou calcificações parenquimatosas;
- Tomografia computadorizada de abdômen mostrando dilatação ductal, cistos ou calcificações no parênquima;
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou Colangiopancreatografia por Ressonância Nuclear Magnética mostrando dilatação, estenoses ou defeitos de enchimento no ducto pancreático principal associado a alterações em pelo menos 3 ramos colaterais;
- Laudo cirúrgico descrevendo ressecção pancreática subtotal ou total.

Em casos de câncer pancreático ou ressecções pancreáticas por outras indicações, os critérios de inclusão são clínicos (presença de esteatorréia).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipersensibilidade aos componentes do medicamento (proteína de suínos).

6. TRATAMENTO

Uma revisão sistemática publicada em 2009⁶ avaliou o tratamento de reposição enzimática na pancreatite crônica. Foram avaliados 619 artigos, dos quais apenas 4 foram incluídos na análise. Não foram encontrados estudos que tivessem comparado a eficácia de diferentes suplementos comerciais. A suplementação de enzimas melhorou a absorção de gorduras quando comparada ao placebo, embora a absorção total não tenha sido alcançada. A conclusão da revisão foi que a complementação de enzimas melhora, mas não elimina a esteatorréia.

Aventou-se a possibilidade de que reposição de pancrelipase pudesse ser benéfica também em aliviar a dor que acompanha os casos de pancreatite crônica. A base teórica seria a de que a reposição de enzimas pancreáticas poderiam gerar uma retroalimentação negativa no estímulo para a secreção pancreática, levando a uma diminuição na pressão nos ductos pancreáticos e assim diminuição da dor.⁽⁷⁾ Nos anos 80 foram publicados dois estudos, um com 19 e outro com 20 pacientes, que mostraram benefício da reposição enzimática no manejo da dor. ^(8,9) Os dois estudos foram cruzados, controlados por placebo, cegos e randomizados. Contudo, graves problemas metodológicos são encontrados. Além de serem cruzados, sendo que um sem período de "wash-out", e com pequeno número de pacientes, houve curto período de seguimento e o sintoma dor não foi avaliado por questionário de sintomas validado. Os estudos também não foram adequadamente descritos, não constando a quantidade de enzimas administrada nem uma descrição detalhada da forma como os dados foram analisados. Em um dos estudos,⁹ houve benefício apenas em um subgrupo de 9 pacientes, não estando descrito a análise de todos os pacientes em conjunto. Re-análise deste estudo por outro grupo não mostrou melhora da dor com o uso de enzimas.⁽¹⁰⁾ Outros quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos foram realizados após esses dois estudos iniciais.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Totalizando em conjunto 150 pacientes, nenhum deles encontrou melhora da dor com a utilização de enzimas pancreáticas. Meta-análise de todos estes estudos, publicada em 1997, não encontrou benefício do uso de enzimas pancreáticas no alívio da dor da pancreatite crônica.⁽¹⁰⁾ Não existem provas conclusivas que a reposição enzimática possa melhorar a dor da pancreatite crônica.

O tratamento deve ser realizado de forma a diminuir a esteatorréia e manter um estado nutricional adequado. A necessidade de enzimas necessária para alcançar esses objetivos é variada.

6.1 FÁRMACOS

Pancreatina: cápsulas de 10.000 e 25.000UI de lipase.

Pancrelipase: cápsulas de 4.500, 12.000, 18.000 e 20.000UI de lipase.

6.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Pancreatina ou pancrelipase: 10.000UI a 50.000UI nas 3 principais refeições; e 4.500UI a 25.000UI em 2 refeições adicionais.

Recomenda-se iniciar com uma dose de lipase de 9.000UI por refeição e titular de acordo com a resposta terapêutica até uma dose de 48.000-50.000UI por refeição. Nos lanches diários, deve-se tomar metade da dose preconizada para as principais refeições. As cápsulas devem ser tomadas com bastante líquido e não podem ser amassadas ou mastigadas. Não devem permanecer na boca porque podem provocar irritação da mucosa e estomatite. Para pacientes que não obtiverem resposta com a dose máxima, outras alternativas devem ser tentadas, como o fracionamento das refeições e o uso simultâneo de antagonistas dos receptores H2 ou de inibidores da bomba de prótons, afim de se maximizar o efeito enzimático através da adequação do pH intraluminal no sítio de ação.(7) A dose em UI é baseada na quantidade de lipase presente na formulação.

6.3 TEMPO DE TRATAMENTO

Tratamento contínuo, por tempo previamente indeterminado.

6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da esteatorréia;
- Manutenção de bom estado nutricional.

7. MONITORIZAÇÃO

A monitorização da melhora da esteatorréia deve ser feita semestralmente através da anamnese e o estado nutricional que deve ser avaliado através da avaliação do índice de massa corporal a fim de otimização da dose do medicamento.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO DE RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsh M, Riley, SA. Maldigestion and malabsorption. Sleisenger and Fordtran - Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders Co., 2003: 1471-1495.
2. Milovic V, Mason J. Clinical. Overview of the treatment of malabsorption. In: Rose BR, editor. Uptodate. Wellesley: Uptodate, 2009.
3. Kocher HM. Chronic pancreatitis. Am Fam Physician. 2008;77(5):661-2.
4. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2001; 32(4):319-323.
5. Owyang C. Chronic pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DKN, Laine L, Owyang C, Powell D, editors. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: Lippincott -Williams & Wilkins, 2003. p.2061-22090

6. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):235-46
7. Fosmark CE. Chronic pancreatitis. *Sleisenger and Fordtran's - Gastrointestinal and Liver Disease.* Philadelphia: Saunders Co. 8th edition. 2006. 1271-1308.
8. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2):97-102.
9. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; 87(1):44-52.
10. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11):2032-2035.
11. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, Bocchia P, Ciravegna G, Cantor P et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:392-398.
12. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(1):104-108.
13. Mossner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992; 53(1-2):54-66.
14. Larvin M, McMahon M, Thomas W. Creon (entericcoated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Gastroenterology* 1991; 10:A283.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PANCREATINA OU PANCRELIPASE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento pancreatina ou pancrelipase, indicados para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- melhora do cheiro e da quantidade de gordura nas fezes (esteatorréia);
- manutenção do estado nutricional.

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

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

- contra-indicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a proteína de suínos;

- a cápsula não deve ser rompida, pois o contato do pó com a pele pode causar irritação e a inalação pode causar falta de ar;

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

- doses extremamente altas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia)

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

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

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

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