

**PARECER TÉCNICO FIBROSE CÍSTICA****RESUMO**

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária de natureza autossômica recessiva, multissistêmica caracterizada por transporte anormal de íons cloreto (Cl), resultando em espessamento das secreções e atingindo o sistema digestivo, glândulas sudoríparas, vias respiratórias superiores e inferiores e trato reprodutivo.<sup>1</sup>

Apesar do caráter multissistêmico da FC a doença pulmonar progressiva continua a ser a principal causa de morbidade e mortalidade.

Em geral o tratamento da FC vai desde a reposição enzimática; fluidificação de secreção, antibioticoterapia e intervenções nutricionais.

Com o intuito de avaliar/atualizar o elenco de medicamentos destinado a terapia complementar da fibrose cística, instituída no Estado de Mato Grosso através da Portaria nº 225/2004/GBSES, foi conduzida uma avaliação das seguintes drogas: tobramicina inalatória 300mg/5 ml; sulfato de colomicin 1000UI, suplemento multivitamínico, ácido ursodesoxicólico 150mg, azitromicina 20mg/500mg/600 ml e ciprofloxacina 250mg/500mg.

Tal estudo destaca que a ciprofloxacina e azitromicina fazem parte da relação nacional de medicamentos estando, incluídas na assistência farmacêutica básica e, portanto, de responsabilidade de dispensação por parte dos municípios. Recomenda ainda a permanência de tobramicina inalatória e colomicin (casos especiais) para tratamento da doença pulmonar.

---

<sup>1</sup> P Tappenden,\* S Harnan, L Uttley, M Mildred, C Carroll and A Cantrell. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model.

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética grave, de natureza autossômica recessiva, cujo gene codifica uma proteína identificada como Regulador da Condutância Transmembrana de Fibrose cística (CFTR). Essa proteína consiste num canal de cloreto presente nas células epiteliais das vias aéreas, trato gastrointestinal, glândulas sudoríparas e sistema geniturinário.<sup>1</sup> A presença de dois alelos com mutação no gene da FC provoca ausência de atividade ou funcionamento parcial da CFTR, causando redução na excreção de cloreto e aumentando a eletronegatividade intracelular, resultando num maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente de água para a célula por ação osmótica.<sup>22</sup>

A incidência é estimada em 1: 3.000 nascidos vivos entre caucasianos, caindo para 1: 17.000 nascidos vivos entre afro americanos e 1: 90.000 entre asiáticos.<sup>3</sup> No Brasil, calcula-se que a incidência da doença seja de 1:10.000 nascidos vivos.<sup>4</sup>

Quando a FC foi descoberta em 1938, poucas crianças chegavam a completar um ano de idade. Atualmente, graças à melhor compreensão sobre a sua fisiopatologia, muitos autores estimam uma sobrevida em torno de 25 a 30 anos.<sup>5</sup> No Brasil, a expectativa de vida é em torno de 18 anos e isso se deve principalmente ao diagnóstico tardio.<sup>6</sup>

A FC é caracterizada pela presença de secreções mucosas espessas e viscosas que obstruem os ductos das glândulas exócrinas com o respectivo aparecimento de três características básicas: doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor e insuficiência pancreática com má digestão/má absorção e consequente desnutrição secundária.<sup>5</sup>

- 
1. Bernardi, D.M., Ribeiro, A.F., Mazzola, T.N., Vilela, M.M.S., Sgarbieri, V.C. The impact of cystic fibrosis on the immunologic profile of pediatric patients. *J. Pediatric*, 89(1): 40-47. 2013.
  2. Ribeiro, J.D., Ribeiro, M.A.G.O., Ribeiro, A.F. 2002. Controvérsias na fibrose cística- do pediatra ao especialista. *Jornal de pediatria* 78 (2)/S171.
  3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais- Brasília: Ministério da Saúde. 2002.
  4. Santos, GPC et.al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *Jornal de Pediatria* - Vol. 81, Nº3, 2005.
  5. Rosa, F.R., Dias, F.G., Nobre, L.N., Moraes, H.A. Cystic fibrosis: a clinical and nutritional approach. *Rev. Nutr.* 21(6): 725-737. 2008.
  6. Pizzignacco, T.P., Mello, D.F., Lima, R.G. A experiência da doença na fibrose cística: caminhos para o cuidado integral. *Ver. Esc. Enferm. USP.* 45(3): 638-644. 2011.

## **CAPÍTULO I**

### **Tobramicina inalatória**

#### **1-Pergunta de avaliação**

A Tobramicina solução para inalação e pó seco para inalação são eficazes para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística com base na literatura médica especializada?

#### **2- Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição**

A tobramicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos que atua modificando a síntese protéica microbiana e consequentemente interferindo na permeabilidade da membrana celular que resulta em ruptura no envelope da célula e morte. Essa ação bactericida é resultado da ligação da tobramicina a uma proteína específica da subunidade 30S do ribossoma microbiano acarretando um alinhamento irregular ou reconhecimento com respeito ao RNA mensageiro e, possivelmente, t-RNA durante o início da formação da cadeia peptídica microbiana.<sup>1</sup>

A Tobramicina tem demonstrado desempenho contra a *Pseudomonas aeruginosa* e a uma série de bactérias gram-negativas.<sup>1</sup>

##### **2.2-Indicação prevista em bula**

A solução para nebulização de tobramicina, bem como o pó para inalação estão indicados para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística (FC) com 6 anos ou mais de idade.<sup>1,2,3</sup>

A dose recomendada tanto para adultos, quanto para crianças com idade igual ou superior a 6 anos é de uma ampola de uso único (300 mg) administrada duas vezes ao dia por 28 dias. O medicamento deve ser utilizado em ciclos alternados de 28 dias. Assim recomenda-se 28 dias de uso da droga, seguidos por 28 dias sem o uso da droga. O intervalo entre as doses devem ser próximos de 12 horas e não inferiores a seis horas.<sup>2</sup>

A dose recomendada de tobramicina pó para inalação é de 112mg(quatro cápsulas de 28 mg), ministradas duas vezes ao dia por um período de 28 dias. O medicamento deve ser administrado em ciclos alternados de 28 dias, seguidos por 28 dias sem uso do medicamento. Cada dose de quatro cápsulas deve ser inalada o mais próximo possível de 12 horas e não em menos de 6 horas.<sup>3</sup>

### **2.3-Contra-indicações:<sup>1</sup>**

A tobramicina está contra-indiciada em casos de hipersensibilidade a qualquer aminoglicosídeo ou a qualquer componente do produto.

#### **Precauções relacionadas ao uso da Tobramicina<sup>1</sup>**

A literatura médica especializada registra as seguintes precauções relacionadas ao uso da tobramicina:

Gastrointestinal: pode ocorrer diarreia associada à *Clostridium difficile*.

Imunológico: reações alérgicas graves e por vezes fatais, incluindo anafilaxia e reações dermatológicas como: dermatite esfoliativa, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, foram relatados.

Pode ocorrer sensibilidade cruzada a outros antibióticos como os aminoglicosídeos; reação de sensibilidade tópica; sintomas anafiláticos e risco de vida; crescimento excessivo de microrganismos resistentes. Episódios asmáticos podem ocorrer especialmente em pacientes com asma.

Neuromuscular: doenças neuromusculares (por exemplo, miastenia grave ou doença de Parkinson). Aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular.

Auditivo: disfunção auditiva ou vestibular; ototoxicidade ou disfunção auditiva pode ocorrer, especialmente com desidratação, uso concomitante de drogas neurotóxicas, e dose cumulativa excessiva.

Renal: deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal, devido a um aumento do risco de nefrotoxicidade.

Doenças respiratórias: apnéia prolongada ou secundária pode ocorrer com a administração concomitante de anestesia e de bloqueadores neuromusculares ou transfusões maciças de sangue citratado; pode ocorrer ainda bronco espasmo.

Outras precauções: pacientes idosos; aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade; bebês recém-nascidos e prematuros; meia-vida pode ser prolongada devido à imaturidade renal; gravidez: pode causar dano fetal.

Uso concomitante: evitar o uso de formulações de inalação ou intravenoso (IV) com diuréticos potentes (por exemplo, ácido etacrínico, furosemida, ureia, ou IV manitol); evitar o uso concomitante ou sequencial de formulações de inalação ou IV com drogas que têm neurotóxico, ototóxicos, ou potencial nefrotóxico.

## **Efeitos adversos<sup>1</sup>**

Efeitos cardiovasculares: desconforto no peito ocorreu em 6,5% dos pacientes com fibrose cística tratados por até 6 meses com tobramicina Podhaler (TM) 112 mg, pó para inalação duas vezes por dia (n = 308), em comparação com 2,9% dos doentes tratados com tobramicina 300 mg / 5 ml solução para inalação duas vezes por dia (n = 209) em um estudo clínico aberto (idade, 25,6 anos).

Eletrólito anormal: foi relatado o desenvolvimento de hipomagnesemia e hipocalcemia em associação com a terapia de tobramicina que se resolveu espontaneamente dentro de 4 a 21 dias (média 10 dias), durante a qual foi necessário tempo intensivo de acompanhamento e apoio bioquímico para evitar a recorrência.

Aumento de glicose no sangue: o aumento da glicose no sangue ocorreu em 2,9% dos pacientes com fibrose cística tratados por até 6 meses com tobramicina Podhaler (TM) 112 mg, pó para inalação duas vezes por dia (n = 308), em comparação com 0,5% dos doentes tratados com tobramicina 300 mg / 5 solução para inalação mL duas vezes ao dia (n = 209) em um estudo clínico aberto (idade, 25,6 anos).

Gastrointestinal: foram relatados diarreia (incidência de 2 a 4%); alteração do paladar (incidência de 3,9 a 6,5%); amigdalites (incidência de 2%); vômitos (incidência de 6,2%).

Efeitos hematológicos: eosinofilia (incidência de 2%); taxa de sedimentação de eritrócitos aumentada (incidência de 8%).

Efeitos imunológicos: a alergia cruzada com outros aminoglicosídeos tem sido relatada. Um estudo realizado com 20 pacientes alérgicos à neomicina sugeriu que sessenta e cinco por cento dos pacientes reagiram, indicando uma alergenidade cruzada.

Efeitos musculoesqueléticos: dor de cabeça (Incidência: 11,4%).

Efeitos renais: a creatinina do soro levantado (Incidência: 14%).

Efeitos respiratórios: bronquite; bronco espasmo; tosse; diminuição do volume expiratório forçado; transtorno de pulmão; dispneia; epistaxe; hemoptise; congestão nasal; dor na garganta; a tosse produtiva; estertores respiratórios.

Outros: mudança na voz (incidência 12,8%); dificuldade na fala (disfonia-incidência 4,3 a 13,6%); febre (Incidência 15,6%).

## **Outras informações: <sup>1</sup>**

Tobramicina Podhaler (TM) pó para inalação não tem demonstrado eficácia em pacientes com um FEV1 inferior a 25% ou maior do que 80% do previsto ou em pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia*.

Solução para inalação de tobramicina (TOBI (R)) não demonstrou eficácia em pacientes com um FEV1 inferior a 25% ou maior do que 75% do previsto ou em pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia*.

#### 4-Evidência

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library. A base de dados Micromedex(drugdex) também foi consultada.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.<sup>4</sup>

#### *TappendenP, HarnanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA*<sup>5</sup>

Estes autores conduziram uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade do colistimetato de sódio pó seco para inalação (DPI) e tobramicina DPI para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Nesta revisão só foram incluídos estudos que utilizaram os seguintes desfechos: taxa de extensão da resposta microbiana (como densidade escarro de *P. aeruginosa*); a função pulmonar; sintomas respiratórios; frequência e gravidade das exacerbações agudas; HRQoL; e taxa de resistência ao tratamento com antibióticos. Já os comparadores aceitáveis foram (1) a intervenção de comparação ou (2) outros antibióticos antipseudomonas para inalação por nebulização, incluindo, no mínimo, colistimetato de sódio para inalação por nebulização ou tobramicina para inalação por nebulização.

Este trabalho apresentou as seguintes conclusões:

Ambas as formulações DPI demonstraram não ser inferior a tobramicina nebulizada como medido pela FEV1%. No entanto, os resultados destes ensaios devem ser interpretados com cautela devido a meios pelos quais os resultados foram analisados, o comprimento do seguimento (*follow-up*), e as preocupações sobre a capacidade de FEV1% a precisão representam mudanças na saúde do pulmão.

O impacto da resistência à tobramicina não é conhecido. Quando considerado ao lado de outros resultados, afigura-se possível que pacientes em formulações DPI experimentem mais exacerbações, mas gastam menos tempo em uso de antibióticos e podem ser mais propensos a não tolerar o tratamento. Como tal, as vantagens e a não-inferioridade de tratamentos em comparação com DPI tobramicina nebulizada permanecem obscuros quando todos os resultados são considerados relevantes.

Inevitavelmente, a relação custo-eficácia das formulações de pó seco é sujeito a considerável incerteza. O Grupo de Avaliação modelo sugere que colistimetato sódio deverá produzir menos QALYs que a tobramicina nebulizada. Dependendo do preço adotado para DPI colistimetato de sódio, o que resulta quer numa situação pelo qual DPI colistimetato sódio é dominado por tobramicina nebulizada, ou aquela em que o incremento relação custo-eficácia de tobramicina nebulizada em comparação com DPI colistimetato de sódio está na faixa R \$ 24,000-277,000 por QALY ganho (quadrante sudoeste). A análise econômica também sugere que, dada seu preço, é altamente improvável que a tobramicina DPI tem uma relação custo-eficácia do <£ 30,000 por QALY adquirida quando comparada com a tobramicina nebulizada.

Este estudo sugere a necessidade de ensaios clínicos randomizados para avaliar em longo prazo ( $\geq 12$  meses), a eficácia de DPI colistimetato de sódio e tobramicina DPI em comparação com os tratamentos nebulizados.

**Iles R, Legh-Smith J, Drummond M, Prevost A, Vowler S.**<sup>6</sup>

Este estudo de avaliação econômica se propôs a comparar a utilização de recursos de saúde especificados ao longo de dois períodos de 1 ano antes e durante o tratamento com tobramicina inalada em pacientes com fibrose cística.

As conclusões do estudo apontam que o uso de tobramicina por 12 meses, na população do estudo de pacientes com fibrose cística, moderadamente ou severamente afetados, deu origem a benefícios clínicos e sociais importantes, tais como a redução de internações e uso de antibióticos por via intravenosa, o que seria de esperar para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, bem como para reduzir a interferência com o trabalho e escolaridade. O seu custo de aquisição foi parcialmente compensado pela poupança que ocorreram nestes componentes caros de atendimento ao paciente.

***Micromedex(drugdex)***<sup>1</sup>

Quanto à eficácia da tobramicina inalatória, a base de dados *Drugdex*, concluiu que esta é eficaz no tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, com recomendação de uso na categoria IIa (classificação de Oxford), o que significa que é útil na maioria dos casos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B.

Foi demonstrado que a solução de Tobramicina nebulizada pode ser eficaz na melhoria da função pulmonar, diminuição da densidade de *P. aeruginosa* na expectoração, e redução do risco de hospitalização em pacientes com fibrose cística.

Os resultados não mostraram diferença entre tobramicina pó para inalação em comparação com placebo para a mudança absoluta em FEV1% do previsto (4,86% vs 0,48%; mínimos quadrados (LS) diferença média, 4,38%; IC95% -0,17% para 8,94%). Da mesma forma, a mudança relativa no FEV1% (ajustado para idade e baseline FEV1% do previsto) com tobramicina em comparação com placebo não atingiu

significância estatística (8,19% vs 2,27%; LS diferença média, 5,91%; IC95%, -2,54% e 14,37%;  $p = 0,167$ ).

### *Uptodate (Simon, RH.)<sup>7</sup>*

O uso de antibióticos nebulizados (a exemplo de tobramicina e aztreonam) no tratamento de infecções pulmonares crônicas em paciente com fibrose cística causadas por *P. aeruginosa* parece melhorar a função pulmonar e reduz as exacerbações pulmonares agudas.

O autor apresenta a conclusão de dois estudos descritos abaixo:

Ramsey BW et. al (1999): um estudo randomizado, duplo-cego que aponta para as seguintes conclusões: a solução de tobramicina quando inalada duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias, seguidos por 28 dias sem medicação, proporciona diminuição na densidade de escarro de *P. aeruginosa*, aumento do FEV1 em 10% (em 20 semanas), além de uma redução no risco de hospitalização em torno de 26% em comparação com o grupo controle. Relata ainda taxas mais elevadas de alteração da voz e de zumbidos no braço de tratamento com a tobramicina inalada.

Moss RB(2002): o uso de tobramicina inalatória foi associado a uma melhora no FEV1 e aumento do índice de massa corporal.

No que tange a tobramicina pó inalatório o mesmo autor registra que tal preparação reduz significativamente o tempo necessário para administrar cada dose em comparação com a forma de aerossol.

O autor assevera ainda que enquanto não houver ensaios de alta qualidade comparando os antibióticos usados por via inalatória na FC permanecem as incertezas de qual antibiótico escolher entre as opções disponíveis no mercado. No entanto baseado num painel de especialistas, a droga de escolha no tratamento de pacientes com FC colonizados com *P. aeruginosa* é a tobramicina inalatória devido a uma vasta informação que sustentam sua eficácia associado a seu histórico de segurança, sendo que pacientes com doença pulmonar moderada ou grave parecem usufruir de um maior benefício clínico.

## **5-Conclusões**

A literatura sugere que a tobramicina inalatória no tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, é eficaz uma vez que melhora a função pulmonar, reduz o risco de hospitalização e reduz a densidade de *P. aeruginosa*. Aduz ainda que embora seus custos individuais sejam elevados são parcialmente contrabalançados pela economia de outros recursos tais como: custos



anuais com cuidados com o paciente com fibrose cística o que varia muito com a gravidade da doença e internações hospitalares que representam a maior parte dos custos com pacientes com FC.

Quanto ao uso da tobramicina pó para inalação (DPI) ainda há algumas incertezas, tais como:<sup>5</sup>

- 1-Os perfis de eficácia e segurança relativas à tobramicina DPI;
- 2- A eficácia em longo prazo do tratamento com tobramicina DPI comparado com terapias padrão utilizadas atualmente via nebulização;
- 3- A validade da relação entre o impacto de curto prazo sobre a função pulmonar e última a mais longo prazo; evolução do paciente (mortalidade e QV);
- 4- O impacto a longo prazo do tratamento DPI na sobrevida dos pacientes;
- 5- A relevância clínica da resistência aos antibióticos e seu impacto sobre a eficácia do tratamento.
- 6- O *trade-off* entre a facilidade / velocidade de administração da droga utilizando os dispositivos inalatórios e efeitos colaterais (e o impacto na qualidade de vida dos pacientes).

## **6- Informações econômicas<sup>8</sup>**

Para o cálculo do impacto orçamentário considerou-se o número de portadores de fibrose cística cadastrados na farmácia de demanda especializada do Estado de Mato Grosso. Não foram considerados os acréscimos populacionais, nem tampouco as saídas por óbito ou melhora clínica.

A quantidade de unidades de medicamento suficientes para o tratamento mensal foram elaboradas com base na posologia padrão presente em bula aprovada pela ANVISA. Já os preços dos medicamentos tobramicina solução para inalação/nebulização e tobramicina pó para inalação foram extraídos respectivamente, do Banco de Preços em Saúde (especificamente a média ponderada dos registros dos últimos seis meses) e tabela CMED de fevereiro de 2015 (preço de fábrica (PF) para um ICMS de 17%).<sup>8,9</sup>

O padrão das infecções pulmonares em pacientes com FC revela que a *P. aeruginosa* é o patógeno isolado em 25% das crianças e nos adultos sua taxa de prevalência de até 75%.<sup>10</sup> Com base nesses dados consideramos que 75% dos pacientes de FC são elegíveis para uso de tobramicina inalação/nebulização.

As análises aqui apresentadas correspondem a perspectiva do gestor estadual no âmbito do Sistema Único de Saúde e só consideraram custos diretos.

Assim temos:

**População de portadores de fibrose cística em Mato Grosso, segundo cadastro da farmácia estadual do componente especializado: 55 pacientes.**

**População com FC elegível ao tratamento com tobramicina: 41 pacientes.**

<b>Tabela 1- Informações econômicas</b>					
<b>Medicamento</b>	<b>Posologia usual</b>	<b>Preço unitário(R\$)</b>	<b>Custo tratamento mensal por paciente (R\$)</b>	<b>Custo tratamento anual por paciente (R\$)</b>	<b>Impacto no primeiro ano (R\$)</b>
Alternativa A	1 ampola ou flaconete administrado duas vezes ao dia por 28 dias.	28,45	1.593,20	9.559,20	391.927,20
Alternativa B	4 cápsulas 2 vezes ao dia por 28 dias.	23,15	5.186,19	31.117,14	1.275.802,74
Alternativa A - Tobramicina solução para nebulização. Alternativa B - Tobramicina pó para inalação.					

A alternativa B tem um custo 3,25 vezes maior do que a alternativa A e representa um incremento nos custos, em relação a alternativa A de R\$ 883.875,54.

## **7-Recomendação**

Pelo exposto e,

Considerando que a tobramicina inalatória já é distribuída no SUS em Mato Grosso por um período superior a 10 anos, esta equipe técnica RECOMENDA a permanência da TOBRAMICINA INALATÓRIA no SUS em Mato Grosso e sua consequente INCORPORAÇÃO na RESME.

Quanto a tobramicina pó para inalação, considerando o grau de incerteza de eficácia a longo prazo somado ao seu alto custo, NÃO RECOMENDAMOS sua INCORPORAÇÃO na RESME.

## 8-Referências

- 1- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other [Internet]. Disponível em [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/EFE931/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS\\_YNC/64F616/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0019&contentSetId=31&title=TOBRAMYCIN&servicesTitle=TOBRAMYCIN](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/EFE931/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS_YNC/64F616/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0019&contentSetId=31&title=TOBRAMYCIN&servicesTitle=TOBRAMYCIN)). Acesso em 02/03/2015.
- 2-ANVISA. Bulário eletrônico. Tobr. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9819062014&pIdAnexo=2288216](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9819062014&pIdAnexo=2288216). Acesso em 27/02/2015.
- 3-ANVISA. Bulário eletrônico. Zoteon Pó. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10846362013&pIdAnexo=1915590](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10846362013&pIdAnexo=1915590). Acesso em 04/03/2015.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 5-TappendenP, HarnanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA, . **Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model**. Health Technology Assessment 2013;17(56) :1-181.
- 6-Iles R<sup>1</sup>, Legh-Smith J, Drummond M, Prevost A, Vowler S. **Economic evaluation of Tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis**. J Cyst Fibros. 2003 Sep;2(3):120-8.
- 7- Uptodate. [Internet]. Simon, RH. **Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for lung disease**. Disponível em:[http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-lung-disease?source=see\\_link&anchor=H16#H16](http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-lung-disease?source=see_link&anchor=H16#H16).
- 8- Ministério da Saúde. Banco de Peço. Consulta pública. Disponível em : <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
- 9- ANVISA. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas**. Atualizada em 20/02/2015. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/35aec980476118ffb24db297f5c37773/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2015-02-20.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/35aec980476118ffb24db297f5c37773/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-02-20.pdf?MOD=AJPERES).

10- Uptodate. [Internet]. **A fibrose cística: Visão geral do tratamento da doença pulmonar.** Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease?source=related\\_link#H2](http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease?source=related_link#H2).

## **9-Anexos**

### **A-Estratégia de busca**

### **B-Lista de estudos excluídos**

### **C-Sistematização de estudos selecionados**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

## **Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Luisa Daige Marques, Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira e Maria Luisa Trabachin Gimenes.

**Consultoria e Revisão Técnica:** Arlan de Azevedo Ferreira.

Anexo A- Estratégia de busca- tobramicina inalatória				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
((("tobramycin"[MeSH Terms] OR "tobramycin"[All Fields]) AND ("inhalation"[MeSH Terms] OR "inhalation"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("pseudomonas aeruginosa"[MeSH Terms] OR ("pseudomonas"[All Fields] AND "aeruginosa"[All Fields]) OR "pseudomonas aeruginosa"[All Fields]) AND efficacy[All Fields]) AND (systematic[sb] AND "loattrfull text"[sb] AND "2010/03/01"[PDat] : "2015/02/27"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	4	0	Últimos 10 anos; Estudos em humanos; Meta-análise. Texto completo disponível gratuitamente. Data da busca 27/02/2015
Tobramycin	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca 01/03/2015
Tobramycin inhalation and cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa	The Cochrane Library	4	1	Estudos com qualidade avaliada pela Cochrane. Texto completo disponível gratuitamente. Data da busca 23/02/2015
Tobramycin inhalation and cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa	The Cochrane Library	2	1	Estudos de avaliação econômica. Data da busca 23/02/2015

Anexo B-Listas de excluidos(tobramicina inalatória)		
Estudo	Motivo	Base
MukhopadhyayS, SinghM, CaterJ I, OgstonS, FranklinM, OlverR E, . Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. Thorax 1996;51(4) :364-368.	Segundo a avaliação da Cochrane a conclusão desta meta-análise não é convincente por causa do pequeno tamanho das amostras nos ensaios preliminares.	Cochrane
LittlewoodKJ, HigashiK, JansenJP, Capkun-NiggliG, BalpMM, DoeringG, TiddensHA, AngyalosiG, . A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2012;11(5) :419-426.	Segundo a avaliação da Cochrane as conclusões devem ser tratados com cautela.	Cochrane
MaizL, GironRM, OliveiraC, QuintanaE, LamasA, PastorD, CantonR, MensaJ, . Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013;14(9) :1135-1149.	Texto completo não disponível gratuitamente	Cochrane
Langton Hewer SC <sup>1</sup> , Smyth AR. <b>Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis.</b> Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 10;11:CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.	PICO divergente	Pubmed
Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A. <b>Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronicPseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model.</b> Health Technol Assess. 2013 Dec;17(56):v-xvii, 1-181. doi: 10.3310/hta17560. Review. PMID:24290164 [PubMed - indexed for MEDLINE] .	Duplicata	Pubmed
Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, Cantón R, Mensa J. <b>Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosainfection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials.</b> Expert Opin Pharmacother. 2013 Jun;14(9):1135-49. doi: 10.1517/14656566.2013.790366. Epub 2013 Apr 16. Review. PMID:23586963 [PubMed - indexed for MEDLINE]	Duplicata. Texto completo não disponível gratuitamente	Pubmed
LittlewoodKJ, HigashiK, JansenJP, Capkun-NiggliG, BalpMM, DoeringG, TiddensHA, AngyalosiG, . A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2012;11(5) :419-426.	Duplicata	Pubmed

### Anexo C- Resumo de estudos selecionados- Tobramicina inalatória

Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
TappendenP, HamanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA, . Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. Health Technology Assessment 2013;17(56) :1-181.	Avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade da colistimetato de sódio seco pó para inalação (DPI) e tobramicina DPI para o tratamento de infecção por Pseudomonas aeruginosa pulmão em CF.	Taxa de extensão da resposta microbiana (eg densidade escarro de P. aeruginosa); a função pulmonar; sintomas respiratórios; frequência e gravidade das exacerbações agudas; HRQoL; e AEs de tratamento (incluindo a taxa de resistência ao tratamento com antibióticos).	Comparadores aceitáveis foram (1) a intervenção de comparação ou (2) outros antibióticos antipseudomonas para inalação por nebulização, incluindo, no mínimo, colistimetato de sódio para inalação por nebulização ou tobramicina para inalação por nebulização.	Tanto colistimetato sódio DPI e tobramicina DPI foram relatados para ser não inferior à tobramicina nebulizada para o resultado do volume expiratório forçado no primeiro segundo percentual previsto (FEV1%). Não foi possível tirar quaisquer conclusões definitivas quanto à eficácia relativa dos DPI colistimetato de sódio em comparação com tobramicina DPI. A análise econômica sugere que DPI colistimetato sódio produz menos quality adjusted anos de vida (QALY) que tobramicina nebulizada. Dado o custo de vida útil descontado incremental de tobramicina DPI comparação com tobramicina nebulizada, é altamente improvável que a tobramicina DPI tem um relação custo-efetividade incremental que é melhor do que £ 30,000 por QALY ganho.	Ambos formulações DPI foram mostrados para não ser inferior à tobramicina nebulizada como medido pelo FEV1%. Os resultados destes ensaios devem ser interpretados com precaução, devido aos meios pelos que os resultados foram analisados, o comprimento de follow-up, e as preocupações sobre a capacidade de FEV1% para representar com precisão as mudanças na saúde do pulmão. Embora se espere que o aumento em QALYS ser menor com DPI colistimetato sódio do que com tobramicina nebulizada, um preço para esta intervenção não tinha sido acordado no momento da avaliação. Dependendo do preço de DPI colistimetato de sódio, isto resulta seja em uma situação na qual DPI colistimetato sódio é dominado por tobramicina nebulizada ou em um segundo o qual o custo-efetividade incremental de tobramicina nebulizada comparação com colistimetato sódio DPI é na faixa de R \$ 24,000-277,000 por QALY ganho. A análise econômica também sugere que, dada seu preço, é improvável que a tobramicina DPI tem uma relação custo-eficácia do <£ 30,000 por QALY ganho quando comparada com a tobramicina nebulizada. A RCT para avaliar a longo prazo (≥ 12 meses), a eficácia da DPI colistimetato de sódio e tobramicina DPI em comparação com os tratamentos nebulizados seriam benéfico. Este estudo deverá incluir a avaliação direta de HRQoL usando um relevante preferência baseada-instrumento. Futuros estudos devem assegurar que as orientações da Agência Europeia de Medicamentos são respeitadas. Além disso, a pesquisa de alta qualidade sobre a relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo% (FEV1%) do previsto ou outras medidas de função pulmonar e sobrevivência / saúde relacionados com qualidade de vida (QV) seria útil.	Estudo do programa HTA. O programa HTA, parte do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR), foi criada em 1993. Ela produz pesquisa de alta qualidade informações sobre a eficácia, os custos e impacto mais amplo de tecnologias de saúde para quem utilizar, gerir e fornecer cuidados no SNS.

<p><u>Iles R<sup>1</sup>, Legh-Smith J, Drummond M, Prevost A, Vowler S.</u> conomic evaluation of Tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis. <u>J Cyst Fibros.</u> 2003 Sep;2(3):120-8.</p>	<p>O estudo se propôs a comparar a utilização de recursos de saúde especificados ao longo de dois períodos de 1 ano antes e durante o tratamento com TNS em pacientes com CF.</p>	<p>Função pulmonar, a julgar pela FEV<sub>1%</sub> do previsto, e peso corporal.</p>	<p>Outros recursos de saúde x tobramicina inalada.</p>	<p>A média de FEV<sub>1%</sub> do previsto caiu um pouco mais no grupo de controle ao longo do período de estudo do que no grupo tobramicina inalada(1,63 vs 1,36). Houve um aumento um pouco maior de SDs de peso no grupo TNS (0,12 vs 0,03). Nenhuma dessas mudanças foi estatisticamente significativa.</p> <p>Houve uma redução de 24,1 dias de tratamento antibiótico intravenoso no grupo da tobramicina inalada (TNS), sem qualquer alteração nos controles, e esta diferença foi estatisticamente altamente significativa (<math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>No grupo da tobramicina: pacientes FEV<sub>1%</sub> do previsto diminuiu 1,26 (ns) e escore de peso SD subiram 0,07 (ns) em associação com o tratamento TNS. Houve uma redução de 7,8 na média do número de dias de internação (24%), resultando em uma economia de £ 2.345. Houve uma redução média de 16,4 dias em uso de antibióticos intravenosos (30%), e a economia total média de custos de antibióticos, incluindo aqueles administrados por via intravenosa foi de £ 1.344. CF consultas médicas caiu de uma média de quase 10 por ano para pouco menos de oito (20%). Admissões para a enfermaria foram reduzidas de uma média de três por ano para pouco mais de dois (28%). A média do número de cursos de tratamento antibiótico IV caiu de cerca de três anos e meio por ano para dois anos e meio (27%). A economia global de custos com medicamentos era £ 1.374. Assim, o custo de aquisição de TNS no segundo período foi compensado por £ 3719, principalmente pela redução da ala e os custos de antibióticos, dando um custo líquido £ 6.292 por ano.</p> <p><b>Análise dentro TNS tratados-grupo pacientes com menos de 18 anos:</b> Neste subconjunto menor de 19 TNS pacientes tratados FEV<sub>1%</sub> do previsto rosa por 0,19 em associação com a terapia (ns) e escore de peso SD subiram 0,06 (ns). Dias</p>	<p>Uso de inalado TNS para 12 meses, na população do estudo de pacientes com FC moderadamente severamente afetados deu origem a benefícios clínicos e sociais importantes, tais como a redução de internações e uso de antibióticos por via intravenosa, o que seria de esperar para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, bem como para reduzir a interferência com o trabalho e escolaridade. O seu custo de aquisição foi parcialmente compensado pela poupança que ocorreram nestes componentes caros de atendimento ao paciente.</p>	



				<p>passados no hospital foram reduzidos por uma média de 28%, resultando em uma economia média de £ 4.458; e significam custos de antibióticos diminuiu por £ 1.744. Houve redução de 37% no número de consultas médicas CF, 48% no número de consultas ambulatoriais, 37% em dias de terapia IV, 40% em número de cursos IV e 23% nas internações ala.O custo de aquisição da TNS de um ano foi compensado por £ 6.180 neste grupo que dá um custo líquido de £ 3.830.</p> <p>Uso TNS foi associado com uma redução de 7,8 dias (24,3%) no hospital e de 16,4 dias (29,6%) sobre antibióticos intravenosos.</p>		
--	--	--	--	--	--	--

## CAPÍTULO II

### AZITROMICINA

#### 1-Da tecnologia

##### 1.1-Descrição<sup>1,2</sup>

A azitromicina é um representante dos azalídeos, subclasse dos macrolídeos. Sua estrutura química difere da eritromicina por inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico na posição 9a .

A azitromicina age de forma semelhante à eritromicina impedindo a síntese protéica por inibição de RNA mensageiro. Tal atividade se dá através da ligação a subunidade ribossômica 50 S.

##### 1.2- Indicações<sup>1,2</sup>

A azitromicina está formalmente indicada no combate a infecções causadas por organismos suscetíveis nos seguintes sítios: trato respiratório inferior (incluindo bronquite e pneumonia); pele e tecidos moles; ouvido (otite média aguda) e trato respiratório superior (incluindo sinusite e faringite/tonsilite).

Estudos in vitro e clínicos demonstraram atividade da azitromicina contra os seguintes organismos: **Gram-positivos:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*. **Gram-negativos:** *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; outros-Microorganismos: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma urealyticum*. **Anaeróbicos:** espécies *Peptostreptococcus* e *Prevotella bivia*.

#### 2- Conclusão

A antibioticoterapia tem demonstrado ser uma das medidas responsáveis pelo aumento significativo da sobrevida de pacientes com fibrose cística.

A azitromicina 500mg comprimido e 40mg/ml pó para suspensão oral estão disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), especificamente no bloco da assistência farmacêutica básica e, portanto, já é um medicamento das listas do SUS.<sup>3</sup>

#### 3-Recomendação

A azitromicina já fazer parte do elenco do SUS, sendo a responsabilidade de distribuição dos municípios, sendo, assim, não há necessidade de incorporação deste produto no elenco estadual.

#### 4-Referência

1-MICROMEDEX Healthcare Series . Drugdex. [Internet]. Mechanism of Action / Pharmacology /Therapeutic Uses. Disponível em [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/C92471/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/895557/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2387&contentSetId=31&title=AZITHROMYCIN&servicesTitle=AZITHROMYCIN#4.5.R](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/C92471/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/895557/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2387&contentSetId=31&title=AZITHROMYCIN&servicesTitle=AZITHROMYCIN#4.5.R)

2-ANVISA. Bula genérico Medley. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10258412013&pIdAnexo=1892611](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10258412013&pIdAnexo=1892611).

3-MINISTÉRIO DA SAÚDE. RENAME 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/13/Rename-2014.pdf>.

#### Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

#### Equipe de trabalho:

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Luisa Daige Marques, Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira e Maria Luisa Trabachin Gimenes.

**Consultoria e Revisão Técnica:** Arlan de Azevedo Ferreira.

## CAPÍTULO III

### CIPROFLOXACINA

#### 1-Da tecnologia

##### 1.1-Descrição<sup>1,2</sup>

A ciprofloxacina é um antibiótico de amplo espectro com efeito bactericida. Tal efeito é resultante da sua ação inibidora da enzima bacteriana DNA topoisomerase II (girase de DNA) que é uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano.

##### 1.2- Indicações<sup>1,2</sup>

A **ciprofloxacina** está formalmente indicada no combate a infecções causadas por organismos suscetíveis nos seguintes sítios: pulmão (pneumonia causada por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. e *Staphylococci*; ouvido médio; seios paranasais e sinusite (causada por *Pseudomonas aeruginosa* ou outros gram negativos); olhos; rins; vias urinárias; órgão genitais; cavidade abdominal; tecidos moles e pele; ossos e articulações.

A ciprofloxacina ainda está indicada para fins profiláticos em pacientes com sistema imunológico comprometido, bem como Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores.

A ciprofloxacina tem indicação de uso no combate a *Pseudomonas aeruginosa* em casos de exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, em pacientes pediátricos de 5 a 17 anos de idade.

A ciprofloxacina tem mostrado atividade in vitro contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos: **gram-positivos aeróbios:** *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*. **Gram-negativos aeróbios:** *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia* spp., *Campylobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*.

Este medicamento não deve ser usado no tratamento de pacientes ambulatoriais com pneumonia causada por pneumococos como medicamento de primeira escolha.

## **2- Conclusão**

A ciprofloxacina 250mg e 500mg comprimido estão disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), especificamente no bloco da assistência farmacêutica básica e, portanto, já é um medicamento das listas do SUS.<sup>3</sup>

## **3-Recomendação**

A CIPROFLOXACINA já faz parte do elenco do SUS, sendo a responsabilidade de distribuição dos municípios, sendo, assim, não há necessidade de incorporação deste produto no elenco estadual.

## **4-Referência**

Souza, MVN et.al. Ciprofloxacina, uma importante fluorquinolona no combate ao antraz Rev. Bras. Farm., 85(1): 13-18, 2004. Disponível em: [http://www.rbfarma.org.br/files/pag\\_13a18.pdf](http://www.rbfarma.org.br/files/pag_13a18.pdf).

2-ANVISA. Bula Cipro (Bayer). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7475622014&pIdAnexo=2199608](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7475622014&pIdAnexo=2199608).

3-MINISTÉRIO DA SAÚDE. RENAME 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/13/Rename-2014.pdf>.

**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Luisa Daige Marques, Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira e Maria Luisa Trabachin Gimenes.

**Consultoria e Revisão Técnica:** Arlan de Azevedo Ferreira.

## **Capítulo IV**

### **Multivitamínico do tipo source cf e aquadeks**

#### **1-Pergunta de avaliação**

As vitaminas lipossolúveis contidas em preparações como aquadeks e source cf são eficazes no tratamento de fibrose cística com base na literatura médica especializada?

#### **2- Da tecnologia analisada**

Trata-se de um suplemento mineral, polivitamínico e antioxidante, com vitaminas A, B, D, E e K, sendo a vitamina D hidrossolúvel com presença de minerais e indicação para indivíduos com dificuldade de absorção de vitaminas como ocorre na fibrose cística.

Este produto NÃO tem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e atualmente se conhece duas marcas comerciais, a saber, SourceCF<sup>®</sup> e AquADEKs<sup>®</sup>.

São suplementos nutricionais projetados especificamente para atender as necessidades de pacientes com fibrose cística (FC), e aqueles que têm dificuldade em absorver vitaminas lipossolúveis e nutrientes. Utilizam tecnologia de microesferas que aumentam a absorção dos antioxidantes e multivitaminas e minerais. Contém antioxidantes importantes, como a coenzima Q10, beta-caroteno e gama-tocoferol (uma componente dos tocoferóis mistos).<sup>1</sup>

#### **2.2-Indicação prevista em bula**

Podem ser usados para complementar na fibrose cística os níveis de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K e outros antioxidantes essenciais além de nutrientes em lactentes e crianças que não absorvem quantidades suficientes de suas dietas.<sup>1</sup>

### **3-Evidência**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library. Consultou-se ainda a base de dados Micromedex(drugdex).

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

#### ***Micromedex(drugdex)<sup>1</sup>***

Quanto à eficácia do polivitamínico do tipo sourcecf e aquadeks, a base de dados *Drugdex* não traz informações. No entanto faz referência a vitamina E isoladamente informando que este tratamento não é útil, e deve ser evitado, ou seja, recomendação de uso na categoria III (classificação de Oxford), usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B.

#### ***Pubmed***

Em seu artigo de revisão Kalnins (2012)<sup>3</sup> avaliou os principais parâmetros nutricionais no manejo do paciente com fibrose cística, incluindo os recentes avanços na terapia de reposição de enzimas pancreáticas e terapia de vitaminas lipossolúveis e conclui que novas fórmulas de alto teor calórico com propriedades anti-inflamatórias seriam bem-vindas.

Sagel e colaboradores (2011)<sup>4</sup> em um estudo prospectivo, aberto, não randomizado, avaliou a eficácia da cápsula softgel (AquADEKs®, Yasoo Health Inc.), administrada diariamente durante 12 semanas, em pacientes com FC apresentando suficiência e insuficiência pancreática e demonstrou que apesar da suplementação com multivitaminas padrão e enzimas pancreáticas, as deficiências de vitaminas D e K e de antioxidantes são comuns na fibrose cística. Com a utilização de AquADEKs® houve aumento dos níveis de antioxidantes, enquanto se manteve os níveis de vitamina A no intervalo normal, e melhorou mas não normalizou completamente, o status da vitamina D e K, concluindo que estes resultados justificam mais avaliação clínica na Fibrose Cística.

### **4-Conclusões e recomendações**

Devido a escassos estudos científicos com metodologia robusta sobre a efetividade da medicação e por NÃO TER REGISTRO na ANVISA, esta equipe técnica NÃO RECOMENDA a INCORPORAÇÃO deste polivitamínico (SourceCF® ou AquADEKs®) na RESME.



## 5-Referências

- 1- Bula do **AquADEKs®** Líquido Pediátrico disponível em [www.yasooglobal.com/.../aquadeks-liquid-insert.pdf](http://www.yasooglobal.com/.../aquadeks-liquid-insert.pdf). Acesso em 10/03/2015
- 2- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. Therapeutic Uses [Internet]. Disponível em [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/F0F992/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICAT IONSHIELDSYNC/275709/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0445&contentSetId=31&title=VITAMIN+E&servicesTitle=VITAMIN+E#4.5.N](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/F0F992/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICAT IONSHIELDSYNC/275709/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0445&contentSetId=31&title=VITAMIN+E&servicesTitle=VITAMIN+E#4.5.N). Acesso em 10/03/2015.
- 3- D. Kalnins and M. Wilschanski, Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies, *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 6, pp. 151–161, 2012.
- 4- Sagel, S.D., Sontag, M.K., Anthony, M.M., Emmett, P., Papas, K.A. (2011). Effect of na antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 10(1):31-36.

## 6-Anexos

### A-Estratégia de busca

### B-Lista de estudos excluídos

### C-Sistematização de estudos selecionados

### **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

### **Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Luisa Daige Marques, Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira e Maria Luisa Trabachin Gimenes.

**Consultoria e Revisão Técnica:** Arlan de Azevedo Ferreira.

Anexo A- Estratégia de busca- Multivitamínico do tipo source cf e aquadeks				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
(fat-soluble[All Fields] AND ("vitamins"[Pharmacological Action] OR "vitamins"[MeSH Terms] OR "vitamins"[All Fields] OR "vitamin"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfull text"[sb] AND "2010/03/12"[PDat] : "2015/03/10"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	10	1	Data da busca 10/03/2015. Estudos em humanos; somente revisões; Estudos disponíveis gratuitamente.
aquadeks[All Fields]	Pubmed	2	1	Data da busca 10/03/2015
Sourcecf Aquadeks	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca 09/03/2015
tw:(fat-soluble vitamins cystic fibrosis) AND (instance:"regional") AND ( collection:("02-cochrane") AND mj:("Fibrose Cística") AND limit:("humans"))	The Cochrane Library	2	0	Data da busca 10/03 /2015

Anexo B-Listas de excluídos- Multivitamínico do tipo sourcecf e aquadeks		
Estudo	Motivo	Base
Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. <a href="#">Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis.</a> Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 9;12:CD009422. doi: 10.1002/14651858.CD009422.pub2. <b>Review</b> . PMID:25489958[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. <a href="#">Vitamin K supplementation for cystic fibrosis.</a> Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD008482. doi: 10.1002/14651858.CD008482.pub3. <b>Review</b> . PMID:23633357[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. <a href="#">Vitamin A supplementation for cystic fibrosis.</a> Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD006751. doi: 10.1002/14651858.CD006751.pub3. <b>Review</b> . Update in: <a href="#">Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:CD006751</a> . PMID:22895955[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Mailhot G. <a href="#">Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern?</a> Nutr Rev. 2012 May;70(5):280-93. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00471.x. Epub 2012 Mar 30. <b>Review</b> . PMID:22537214[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Ferguson JH, Chang AB. <a href="#">Vitamin D supplementation for cystic fibrosis.</a> Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD007298. doi: 10.1002/14651858.CD007298.pub3. <b>Review</b> . Update in: <a href="#">Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:CD007298</a> . PMID:22513949[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Galli F, Battistoni A, Gambari R, Pompella A, Bragonzi A, Pilolli F, Iuliano L, Piroddi M, Dehecchi MC, Cabrini G; Working Group on Inflammation in Cystic Fibrosis. <a href="#">Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis.</a> Biochim Biophys Acta. 2012 May;1822(5):690-713. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.12.012. Epub 2011 Dec 28. <b>Review</b> . Erratum in: Biochim Biophys Acta. 2014 Dec;1842(12):2531. PMID: 22226887[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. <a href="#">Vitamin K supplementation for cystic fibrosis.</a> Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD008482. doi: 10.1002/14651858.CD008482.pub2. <b>Review</b> . Update in: <a href="#">Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD008482</a> . PMID:21249710[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Sathe MN, Patel AS. <a href="#">Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins.</a> Nutr Clin Pract. 2010 Aug;25(4):340-6. doi: 10.1177/0884533610374198. <b>Review</b> . PMID:20702838[PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed
Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejcuk E, Pawliszak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. Nutr Res. 2011 Jul;31(7):509-18. doi: 10.1016/j.nutres.2011.07.002. PMID: 21840467 [PubMed - indexed for MEDLINE]	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	Pubmed

Lepage G; Paradis K; Lacaille F; Sénéchal L; Ronco N; Champagne J; Lenaerts C; Roy CC; Rasquin-Weber A. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. <sup>^</sup> ien J Pediatr. 1997 Jan;130(1):52-8	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE	The Cochrane Library
Jagannath Vanitha A, Fedorowicz Zbys, Thaker Vidhu, Chang Anne B. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1)	PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DUPLICATA	The Cochrane Library

### Anexo C- Resumo de estudos selecionados- Multivitamínico do tipo sourcecf e aquadeks

Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
D. Kalnins and M. Wilschanski, "Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies," Drug Design, Development and Therapy, vol. 6, pp. 151–161, 2012.	Avaliar os principais parâmetros nutricionais no manejo do paciente com fibrose cística, incluindo os recentes avanços na terapia de reposição de enzimas pancreáticas e de vitaminas lipossolúveis.	Estado nutricional normal e prevenção da desnutrição em pacientes com fibrose cística.	Proposto terapias nutricionais de acordo com as comorbidades apresentadas e avaliado a evolução nutricional.	O suporte nutricional que incluiu um nutricionista na equipe de fibrose cística, foi parte integrante do tratamento de pacientes com fibrose cística, e os impactos de controle adequados foram favoráveis na progressão da doença.	Novas fórmulas de alto teor calórico com propriedades anti-inflamatórias seriam úteis.
Sagel, S.D., Sontag, M.K., Anthony, M.M., Emmett, P., Papas, K.A. (2011). Effect of na antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 10(1):31-36.	Avaliar a formulação comercial em forma de cápsula softgel (AquADEKs®, Yasoo Health Inc.), administrados diariamente durante 12 semanas.	Os níveis circulantes de $\beta$ -caroteno, CoQ10, e $\gamma$ -tocoferol. As concentrações normais de vitamina A e D. Os índices de crescimento, a função pulmonar e um marcador de estresse oxidativo.	Pacientes com fibrose cística com suficiência e insuficiência pancreática.	Suplementação diária aumentou significativamente beta ( $\beta$ ) caroteno, coenzima Q10, e $\gamma$ -tocoferol, mas não normalizou vitamina D e K. Os níveis de vitamina A não excederem o intervalo normal Foram observadas melhorias modestas no percentil de peso e função pulmonar. Mudança nas concentrações plasmáticas de $\beta$ -caroteno pouco correlacionadas com alterações de percentis de peso e índice de massa corporal.	Aumento dos níveis de antioxidantes, enquanto se manteve os níveis de vitamina A. Melhorou mas não normalizou completamente status de vitamina D e K. O aumento dos níveis $\beta$ -caroteno foram associados com melhoras dos parâmetros de crescimento Estes resultados justificam mais avaliação clínica na FC.
Drugdex - Resumo referente ao uso da Vitamina E na fibrose cística	<p>Aprovação FDA: Adulto, não; Pediátrica, não.</p> <p>Eficácia: Adulto, evidência é inconclusiva</p> <p>Recomendação: Adulto, Classe III</p> <p>Nível de Evidência: Adulto, Categoria B</p>				

## **Capítulo V**

### **Ácido ursodesoxicólico**

#### **1-Pergunta de avaliação**

O ácido ursodesoxicólico é seguro e eficaz para doenças hepato-biliares e colestáticas associada à Fibrose Cística?

#### **2-Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição**

O ácido ursodesoxicólico também chamado de ursodiol é membro da classe Agente Gastrointestinal. <sup>1</sup>

A composição da bile é alterada através do ácido ursodesoxicólico de supersaturada para insaturada, através de uma diminuição na secreção de colesterol. O ácido ursodesoxicólico reduz a absorção de colesterol, suprime a síntese do colesterol no fígado, e não inibe a síntese de ácidos biliares. Também promove a formação de complexos de cristais de colesterol aumentando assim, sua remoção a partir da vesícula biliar para o intestino com consequente eliminação. <sup>1</sup>

##### **2.2-Indicação**

O ácido ursodesoxicólico está indicado para doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações:

- Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;
- Tratamento da cirrose biliar primária (forma sintomática);
- Litíase residual do colédoco ou síndrome pós-colecistectomia;
- Dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia;
- Discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas;
- Tratamento de níveis sanguíneos elevados de colesterol e triglicérides;
- Terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase;
- Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases). <sup>2</sup>

##### **2.3-Contra-indicações e Efeitos adversos**

O Ácido ursodesoxicólico é contra-indicado nas situações de obstrução biliar completa, hipersensibilidade ou intolerância ao ácido ursodesoxicólico ou quaisquer componentes da formulação. <sup>1</sup>

Os efeitos adversos mais frequentes são:<sup>1</sup>

Dermatológicos: alopecia , dermatites , prurido, erupção cutânea.

Gastrointestinais: colecistite , prisão de ventre, diarreia, flatulência ,indigestão , náusea, úlcera péptica, dor abdominal , vômitos.

Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia.

Hepáticos : aumento nos níveis de TGO e TGP, aumento da Gama-glutamyl transferase, icterícia, testes de função hepática anormais, aumento da fosfatase alcalina do soro e bilirrubina .

Imunológicos : reação alérgica, reação de hipersensibilidade.

Músculo-esqueléticos: artrite , dor nas costas, dor musculoesquelética.

Neurológicos: tontura, dor de cabeça.

Renais: aumento da creatinina no soro, doença infecciosa do trato urinário.

Respiratórios: bronquite ,tosse,faringite ,infecção respiratória superior.

Endocrinologia: aumento do nível de glicose.

### **3-Evidências**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas nas bases: PubMed, Cochrane Library. Consultou-se ainda a base de dados Micromedex(drugdex).

Lançou-se mão ainda de consulta a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) através de seu parecer técnico nº 38/2013.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

***Cheng Katharine, Ashby Deborah, Smyth Rosalind L.***<sup>3</sup>

Estes autores manejaram uma revisão sistemática que teve como finalidade analisar evidências de que o ácido ursodesoxicólico melhora os índices da função hepática, e reduzem o risco de desenvolvimento de doença crônica do fígado, melhorando os resultados na fibrose cística. Os desfechos primários utilizados foram: normalização das enzimas hepáticas e necessidade de transplante de fígado; sendo os desfechos secundários analisados: mortalidade, melhoria da excreção biliar anormal, e variação de peso. Já os comparadores utilizados foram placebo e terapia convencional.



De acordo com os desfechos analisados os resultados foram:

#### Desfechos primários

a) Quanto a normalização das enzimas hepáticas: o número de participantes em ambos os grupos apresentaram, em vários momentos, valores normais para as enzimas do fígado. Tal resultado foi avaliado de três maneiras diferentes: normalização de qualquer enzima hepática notificada (odds ratio (OR) de 0,09 (95% intervalo de confiança (CI) 0,01-1,24)), a normalização de todas as enzimas hepáticas relatadas (ou não estimável, como não havia nenhum participante em qualquer um dos dois testes com todas as enzimas normalizados) e normalização das enzimas hepáticas indivíduo (ou menos de um para três das quatro enzimas, mas os CIs foram muito ampla). Para aspartato transaminase o OR foi maior do que um de novo com uma vasta CI.

b) Quanto a necessidade de transplante de fígado:

A necessidade de transplante de fígado não foi usado especificamente como uma medida de resultado em qualquer dos ECA. Um estudo relatou que um participante, que inicialmente tinha cirrose multilobular e varizes esofágicas (envolvimento hepático avançado) e foi destinado ao tratamento com ácido ursodesoxicólico, devido a uma maior deterioração da função hepática foi posteriormente retirado.

Este participante passou a transplante de fígado. Como o intervalo de confiança das odds ratio gerados foi muito ampla, não foi possível tirar conclusões sobre o efeito do ácido ursodesoxicólico sobre a necessidade de transplantes.

Necessidade de transplante de fígado foi relatada como um resultado nos dados de acompanhamento de longo prazo.

Seis participantes foram submetidos a transplante de fígado. No entanto, estes dados em longo prazo foram notificados como acompanhamento para toda a coorte, e não pelo grupo randomizado. Por isso, não foi possível tirar conclusões definitivas sobre o efeito da terapia ácido ursodesoxicólico sobre a necessidade de transplante de fígado a partir desses dados.

#### Desfechos secundários

a) Mortalidade: nenhum dos três ensaios clínicos randomizados relataram mortalidade.

A mortalidade foi apresentada nos dados de acompanhamento de longo prazo de julgamento. Houve 13 mortes; nenhum, devido à doença hepática. No entanto, estes dados em longo prazo foram notificados como acompanhamento para toda a coorte, e não pelo grupo randomizado. Por isso, não foi possível tirar conclusões definitivas a partir destes dados sobre o efeito da terapia ácido ursodesoxicólico na mortalidade.

b) Melhoria da excreção biliar anormal:

A melhoria na excreção biliar foi relatada em apenas um ensaio e nenhuma mudança significativa após o tratamento foi mostrado.

c) Variação de peso:

O ganho de peso foi relatada em apenas um dos ECA. As medidas de peso antes e após o tratamento de seis meses foram relatadas em outro ECR. Dobras cutâneas foram relatadas em dois ensaios clínicos randomizados. Percentil de massa corporal, o que também leva em conta a população de peso e altura, em vez de índice de massa corporal (peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado em metros), foi relatado em um estudo.

**Base *Drugdex*.<sup>1</sup>**

O ácido ursodesoxicólico, na base de dados *Drugdex*, não é aprovado pelo FDA para utilização em adultos nem crianças, sendo que as evidências favorecem a eficácia no tratamento de fibrose cística em adultos e crianças. Já a recomendação de uso enquadra-se na categoria IIa (classificação de Oxford), o que significa que é útil na maioria dos casos, usando para tanto um nível de evidência, em adultos e crianças, na categoria B.

Essa mesma base, *Drugdex*, em estudos comparativos entre ácido ursodesoxicólico e outras terapias utilizadas, concluiu:

**Bezafibrato e ácido ursodesoxicólico na Cirrose Biliar Primária:**

**a)Bezafibrato** proporcionou ser melhor que ácido ursodesoxicólico, com base num pequeno estudo randomizado (n = 24). Os sujeitos do estudo randomizado para bezafibrato (n = 12) receberam 200 miligramas (mg) duas vezes ao dia (de manhã e à noite), enquanto que os ácido ursodesoxicólico (n = 12) receberam 200 mg três vezes ao dia (manhã, tarde e noite). As concentrações séricas de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, e imunoglobulina M diminuíram significativamente aos 3, 6 e 12 meses em pacientes tratados com bezafibrato em comparação com doentes tratados com ácido ursodesoxicólico (p menos a 0,0001).

**b)Terapia combinada: ácido ursodesoxicólico e Colchicina**

Os resultados de um estudo de 2 anos, controlado com placebo , com 74 pacientes com cirrose biliar primária indicaram que a adição de colchicina para o tratamento com ácido ursodesoxicólico não melhorou significativamente os sintomas, alterações laboratoriais (por exemplo, bilirrubina, enzimas do fígado), o grau de fibrose, ou características histológicas em comparação com a terapia de ácido ursodesoxicólico sozinho. Os doentes receberam colchicina (1 miligrama / dia, 5 dias por semana) ou placebo em adição ao ácido ursodesoxicólico (13 a 15 mg / kg / dia).

### **c)Sinvastatina**

Hipercolesterolemia primária, não-familiar

Combinação de sinvastatina 20 miligramas (mg) por dia e ácido ursodesoxicólico 10 mg / kg / dia não teve efeito sinérgico na redução de soro lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), após 3 meses de tratamento em 18 pacientes com hipercolesterolemia familiar não primária. O ácido ursodesoxicólico não teve efeitos sobre o colesterol sérico e LDL-C, e sinvastatina não teve efeitos sobre a concentração de colesterol biliar. No entanto, a combinação aumentou a proporção de ácido ursodesoxicólico na piscina de ácido biliar a partir de 35,2% para 47,6% (p inferior a 0,04), podendo ser benéfico no tratamento de doença hepática colestática. Maiores estudos são necessários para confirmar esta observação.

#### ***Conitec – Parecer n° 38/2013.<sup>4</sup>***

A CONITEC 38/2013 aduz que, de acordo com a melhor evidência disponível, o ácido ursodesoxicólico, não é capaz de reverter manifestações clínicas da doença hepática associadas à fibrose cística. Não foram avaliados pelos ensaios clínicos alguns desfechos importantes, como capacidade de evitar transplante hepático e morte.

Não foram indicados doses e tempos de tratamento de modo específico na bula. As doses utilizadas nos ensaios clínicos foram superiores ao contido no texto e chegaram a 20mg/kg/dia.

Os estudos apresentaram baixa qualidade metodológica: amostra com pequeno número de pacientes, grupos heterogêneos, tempo de seguimento curto, entre outros. Não foram encontrados dados de estudos de coortes sobre os efeitos de usar ácido ursodesoxicólico por longo prazo.

Quanto à fase específica da doença e sintoma em que este medicamento deve ser utilizado, não houve consenso nos guias na avaliação de diretrizes clínicas internacionais.

O tratamento da Fibrose Cística em todas as suas manifestações requer uma revisão nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas por parte do Ministério da Saúde.

Diante disso a CONITEC deliberou pela NÃO incorporação do medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística no SUS.

#### **4- Informações econômicas <sup>5</sup>**

O tratamento mensal (por paciente) com ácido ursodesoxicólico, usando como base a posologia padrão (150 mg 2 x ao dia) e preço unitário de R\$ 2,24 é de R\$ 134,40. Já para a posologia de 600mg/dia (divididos em duas tomadas diárias) e considerando o preço unitário de R\$ 4,43 o custo do tratamento mensal (por paciente) de R\$ 265,80.

## 5- Conclusão

Para fazer uso racional das tecnologias disponíveis no mercado, bem como do recurso do SUS, as evidências encontradas não são suficientes para justificar o uso do ácido ursodesoxicólico no tratamento de doenças hepato-biliares e colestáticas associadas à Fibrose Cística. Ademais no que tange a avaliação da eficácia do ácido ursodesoxicólico, existem poucos ensaios clínicos com metodologia robusta.

## 6-Recomendação

Diante do exposto esta equipe técnica **NÃO RECOMENDA** a incorporação do medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística no SUS em Mato Grosso e conseqüente a **NÃO INCORPORAÇÃO** do mesmo na RESME.

## 7-Referências

1-Micromedex Healthcare Series [internet]. Contraindications Adverse Reactions Mechanism of Action / Pharmacology Therapeutic Uses. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/3EB96F/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS YNC/F184AD/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFAc tionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0717&contentSetId=31&titl e=URSODIOL&servicesTitle=URSODIOL](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/3EB96F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS YNC/F184AD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFAc tionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0717&contentSetId=31&titl e=URSODIOL&servicesTitle=URSODIOL) Acesso em: 02/03/2015.

2-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Ursacol. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp). Acesso em 24/02/2015.

3- C, K; A, D; S, R.L. **Ursodeoxycholic para a doença hepática relacionada à fibrose cística**. Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas. In: The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD000222. DOI: 10.1002 / 14651858.CD000222.pub3.

4- Ministério da Saúde. CONITEC. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - (CONITEC)** -38 Março de 2013.

5-Ministério da Saúde. Banco de Preço. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. Acesso em 02/03/2015.

## **8-Anexos**

### **A-Estratégia de busca**

### **B-Lista de estudos excluídos**

### **C-Sistematização de estudos selecionados**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

## **Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia; Maria Luisa Trabachin; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Dorlene Goes Fernandez; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira.

**Consultoria e Revisão Técnica:** Arlan de Azevedo Ferreira.

Anexo A- Estratégia de busca-Ácido ursodespícolico				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
((("ursodeoxycholic acid"[MeSH Terms] OR ("ursodeoxycholic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ursodeoxycholic acid"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/02/28"[PDat] : "2015/02/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]))	Pubmed	2	0	Últimos 5 anos; estudos em humanos;Revisão sistemática, Texto completo disponível de forma gratuita, Data da busca 26/02/2015
1-Micromedex Healthcare Series [internet]. Therapeutic Uses and Comparisons Disponível em: <a href="http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/3EB96F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD SYNC/F184AD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.In termediateToDocumentLink?docId=0717&amp;contentSetId=31&amp;title=URSODIOL&amp;servicesTitle=URSODIOL">http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/3EB96F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD SYNC/F184AD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.In termediateToDocumentLink?docId=0717&amp;contentSetId=31&amp;title=URSODIOL&amp;servicesTitle=URSODIOL</a> Acesso em: 02/03/2015.	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses and Comparisons
Ursodeoxycholic acid and cystic fibrosis	The Cochrane Library	7	1	Estudos completos Selecinados 5 completos 2 Protocolos

Anexo B- Listas de estudos excluídos - ácido ursodesoxicólico		
Estudo	Motivo da exclusão	Base
Chen Wendong, Liu Jian Ping, Gluud Christian. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 1, Art. No. CD003181. DOI: 10.1002/14651858.CD003181.pub2	PICCO diferente	Cochrane
Lirussi Flavio, Azzalini Lorenzo, Orando Serena, Orlando Rocco, Angelico Francesco. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 1, Art. No. CD004996. DOI: 10.1002/14651858.CD004996.pub1	PICCO diferente	Cochrane
Poropat Goran, Giljaca Vanja, Stimac Davor, Gluud Christian. Bile acids for liver-transplanted patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 1, Art. No. CD005442. DOI: 10.1002/14651858.CD005442.pub3	PICCO diferente	Cochrane
Okebukola Peter O, Kansra Sonal, Barrett Joanne. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 1, Art. No. CD009422. DOI: 10.1002/14651858.CD009422.pub12	PICCO diferente	Cochrane
Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. <u>Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management.</u> Gastroenterology. 2013 Sep;145(3):521-36. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.052. Epub 2013 Jul Review.PMID:23827861[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICCO diferente	Pubmed

Anexo C- Sistematização de estudos selecionados						
Estudo	Objetivo	Desfechos	Comparadores	Resultados	Conclusão	Observações
Ursodeoxycholic acid para doença hepática relacionadas com fibrose cística Cheng Katharine, Ashby Deborah, ácido Smyth Rosalind L. Ursodeoxycholic para a doença hepática relacionada à fibrose cística. Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas. In: The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD000222. DOI: 10.1002 / 14651858.CD000222.pub3.	Analisar as evidências de que o ácido ursodesoxicólico, melhora os índices da função hepática, reduz o risco de desenvolvimento de doença crônica do fígado e melhora os resultados, em geral, na fibrose cística.	<b>Primários:</b> a)redução de hepatomegalia para dentro dos limites normais, medido pelo ultrassom. b)Necessidade de transplante de fígado.  <b>Secundários:</b> a)Mortalidade b)Melhoria da excreção biliar anormal. c) Variação de peso.	Placebo e Terapia convencional existente.	Não houve diferença significativa na variação de peso, diferença média -0,90 kg (95% intervalo de confiança -1,94 para 0,14) com base em 30 participantes de dois ensaios. Melhoria na excreção biliar foi relatado em apenas um ensaio e nenhuma mudança significativa após o tratamento foi mostrado. Não havia dados disponíveis para análise de resultados a longo prazo, como a morte ou necessidade de transplante de fígado.	Concluiu-se que existem poucos ensaios clínicos de avaliação da eficácia do ácido ursodesoxicólico. As evidências não são suficientes para justificar o uso no tratamento de pacientes com fibrose cística.	Boa qualidade após aplicação da ferramenta AMSTAR.
<b>Drugdex</b>						
<b>Drugdex:</b> Conclusão entre ácido ursodesoxicólico e outras terapias utilizadas na fibrose cística	O Ácido Ursodesoxicólico Eficácia: evidência favorece a eficácia. Recomendação para adultos: Classe IIa segundo a classificação de Oxford, ou seja, recomendado para maioria dos casos. Força da evidência em adultos: Categoria B.					
Ministério da Saúde (CONITEC)	Conclusão			Recomendações		
<b>Ácido ursodesoxicólico para tratamento de doença hepática associada a fibrose cística</b>  Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - (CONITEC)-38  Março de 2013.	O ácido ursodesoxicólico , de acordo com a melhor evidência disponível, não é capaz de reverter manifestações clínicas da doença hepática associadas à fibrose cística. Não foram avaliados desfechos clínicos importantes como capacidade de evitar transplante hepático e morte. A bula não indicou de modo específico as doses e tempos de tratamento. Os estudos apresentaram baixa qualidade metodológica: grupos heterogêneos, amostra com pequeno número de pacientes e tempo de seguimento curto Não foram encontrados dados oriundos de coortes com os efeitos do uso deste medicamento por longo prazo. Não houve consenso entre os guias no que se refere a fase específica da doença e sintoma em que o ácido ursodesoxicólico deva ser utilizado, mostrado através da avaliação de diretrizes clínicas internacionais É necessário de que o Ministério da Saúde reveja os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento da Fibrose Cística..			Os membros da CONITEC , na 10ª reunião ordinária, realizada no dia 08/11/2012, deliberaram pela não incorporação do medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística no SUS .		



## CAPÍTULO VI

### Colistimetato de sódio

#### 1-Pergunta de avaliação

A colistimetato de sódio pó seco para inalação e nebulização são eficazes para o tratamento de *Pseudomonas auriginosa* em pacientes com Fibrose Cística com base na literatura médica especializada?

#### 2- Da tecnologia analisada

##### 2.1-Descrição<sup>1</sup>

O colistimetato de sódio é um antibiótico do grupo das polimixinas (também conhecido como Polimixina E), derivado de *Bacillus polymixa var. colistinus*. É um polipeptídeo e é ativo contra diversas cepas aeróbicas Gram-negativas. Os antibióticos da classe das polimixinas são agentes de superfície e agem através da adesão à membrana celular da bactéria, o que altera sua permeabilidade e provoca a morte bacteriana. As polimixinas são agentes bactericidas eficazes contra diversas bactérias Gram-negativas com uma membrana externa hidrofóbica.

##### 2.2-Indicação prevista em bula<sup>1</sup>

**Colistimetato sódico** é indicado no tratamento de infecções onde os testes de sensibilidade sugerem que elas sejam causadas por bactérias suscetíveis. Colistimetato sódico é também utilizado por inalação para o tratamento infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística (FC).

##### 2.3- Contra-indicações:<sup>1</sup>

O colistimetato de sódio reduz a quantidade de acetilcolina liberada a partir da junção neuromuscular pré-sináptica e, portanto não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis. Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes que apresentem histórico de reações de hipersensibilidade (alergia) ao colistimetato de sódio.

## **2.4-Efeitos adversos<sup>2</sup>**

Efeitos dermatológicos (prurido generalizado, erupção cutânea e urticária); Efeitos gastrointestinais (*Clostridium difficile* diarreia e irritação gastrointestinal); Efeitos músculo-esqueléticas(Paralisia muscular Neurological); Efeitos neurológicos (ataxia,tontura, paralisia muscular, neurotoxicidade, parestesia, fala arrastada e vertigem); Efeitos renais(filtração glomerular clearance de creatinina-anormal, nefrotoxicidade e ureia séricas e creatinina do soro aumentada); Efeitos respiratórios (apneia, desconforto respiratório, insuficiência respiratória e paralisia do trato respiratório).

## **3-Evidência**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library e Micromedex(drugdex).

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

### ***Micromedex(drugdex)<sup>2</sup>***

A base de dados *Drugdex*, concluiu que colistimetato sódico intravenoso pode ter um papel no tratamento das infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, com recomendação de uso adulto e pediátrico na categoria IIb (classificação de Oxford) , o que significa que é útil em alguns casos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B.

Colistimetato não é aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para ser inalado por meio de nebulização.

### ***Up to date (Richard H Simon, MD)<sup>3</sup>***

O autor relata que o tratamento das exacerbações pulmonares na fibrose cística (FC) é realizado em combinação de drogas antibióticas por via inalatória e via oral e/ou intravenosa.

Quanto à escolha de via de administração de medicamentos na FC a inalatória tem sido estudada por ser menos tóxica e complicada que a via intravenosa. Ademais, a maioria dos medicamentos com atividade contra *P. aeruginosa* não se mostram produtivos quando utilizados por via oral.

A colistina intravenosa é pouco utilizada devido aos efeitos colaterais neurológicos e renais que são mínimos na colistina inalatória. No entanto o broncoespasmo é uma reação adversa que pode ser induzida em pacientes com problemas respiratórios e que no momento utilizam a colistina inalatória.

Com base nos estudos de Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR e Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME o autor faz as seguintes considerações da utilização da colistina em comparação com a tobramicina:

- Houve diminuição de carga bacteriana com a utilização do esquema terapêutico, colistina ou tobramicina. Quanto à melhora da função pulmonar, esta foi associada somente à tobramicina.
- A tobramicina se mostrou persistentemente superior à colistina no que tange a preservação do FEV1.
- A colistina inalada parece ser eficaz, mas pode ser inferior à inalação da tobramicina.

As conclusões do estudo não mostram o colistimetato sódico inalatório como droga de escolha no tratamento das exacerbações pulmonares na fibrose cística.

***TappendenP, HarnanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA,<sup>4</sup>***

Os autores dirigiram esta revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade da colistimetato de sódio seco pó para inalação (DPI) e tobramicina DPI para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Nesta revisão só foram incluídos estudos que utilizaram os seguintes desfechos: taxa de extensão da resposta microbiana (ex densidade escarro de *P. aeruginosa*); a função pulmonar; sintomas respiratórios; frequência e gravidade das exacerbações agudas; HRQoL; e AEs de tratamento (incluindo a taxa de resistência ao tratamento com antibióticos). Já os comparadores aceitáveis foram a intervenção de

comparação ou outros antibióticos antipseudomonas para inalação por nebulização, incluindo, no mínimo, colistimetato de sódio para inalação por nebulização ou tobramicina para inalação por nebulização.

O estudo apresentou as seguintes conclusões:

Os autores apresentaram como limitação desta revisão, estudos de curto prazo referentes ao pó seco de colistimetato de sódio inalatório, que resulta inevitavelmente em incerteza em torno da eficácia clínica a longo prazo e custo-efetividade.

As formulações de pó seco inalatório de colistimetato e tobramicina não demonstraram inferioridade à tobramicina nebulizada em ensaios de fase III para o resultado FEV1%. Um pequeno estudo comparando colistimetato de sódio pó seco inalatório com colistimetato de sódio nebulizado, não apresentou mudança significativa na função pulmonar dos pacientes em ambos os tratamentos.

O Grupo de Avaliação deste modelo sugere que colistimetato sódio produzirá menos QALYs quando comparado a tobramicina nebulizada. Dependendo do preço adotado para DPI colistimetato de sódio poderá resultar em uma situação em que DPI colistimetato sódio é dominado por tobramicina nebulizada por ser mais caro. O custo de tobramicina nebulizada em comparação com DPI colistimetato sódio é esperado estar na faixa de R \$ 126,000-277,000 por QALY ganho. Se o preço do DPI colistimetato de sódio é de £ 10,60, o custo-efetividade de tobramicina nebulizada em comparação com DPI colistimetato sódio é esperado estar na faixa de R \$ 24,000-50,000 por QALY ganho.

De acordo com o estudo, para se avaliar a eficácia de pó seco inalatório de colistimetato de sódio e tobramicina frente aos tratamentos nebulizados, são necessários ensaios clínicos randomizados de longo prazo ( $\geq 12$  meses).

#### **4. Informações econômicas<sup>5</sup>**

Preço por ampola (considerando ampola de 1.000.000 UI): R\$ 12,82

## 5-Conclusões

A literatura não sugere o colistimetato de sódio inalatório como droga de escolha no tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística. Aduz ainda a necessidade de estudos a longo prazo para se avaliar a eficácia e custo-efetividade deste medicamento.

Há carência de estudos com metodologia robusta que trate da efetividade do colistimetato inalado no tratamento das exacerbações pulmonares na fibrose cística causadas por bactérias inclusive *Pseudomonas aeruginosa*, bem como, estudos que comparem colistimetato utilizado via inalação com outros antibióticos de mesma via.

No entanto apesar da disponibilidade no mercado farmacêutico de alguns antibióticos para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística, além da eficácia e segurança temos que considerar a regularidade com que ocorrem desenvolvimento de resistência bacteriana nos diferentes patógenos. Este fenômeno de resistência bacteriana tem sido um constante desafio na terapêutica exigindo mais de uma opção terapêutica.

## 6-Recomendação

Pelo exposto e,

CONSIDERANDO que o colistimetato já é distribuído em Mato Grosso há 10 anos;

CONSIDERANDO que o tratamento com antibióticos, por vezes, requer mais de uma opção terapêutica em decorrência de aparecimento de resistência bacteriana.

Esta equipe técnica RECOMENDA a incorporação de colistimetato de sódio na RESME apenas para os pacientes com contra-indicações formais e refratários a tobramicina inalatória, bem como para aqueles com cepas resistentes a esta droga, devendo tais informações constarem em laudo médico no ato da solicitação do colistimetato.

## 7-Referências

1. Bula ANVISA promixin (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária), disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9915152014&pIdAnexo=2292430](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9915152014&pIdAnexo=2292430)
2. Micromedex : [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/4C9BEE/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EBED62/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFAc tionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2708&contentSetId=31&title=COLISTIMETHATE+SODIUM&servicesTitle=COLISTIMETHATE+SODIUM](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/4C9BEE/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EBED62/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFAc tionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2708&contentSetId=31&title=COLISTIMETHATE+SODIUM&servicesTitle=COLISTIMETHATE+SODIUM)
3. Uptodate. [internet] Simon, RH. Cystic fibrosis: **Antibiotic Therapy for lung disease**. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-lung-disease?source=search\\_result&search=colistimetato&selectedTitle=8~55#H21](http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-lung-disease?source=search_result&search=colistimetato&selectedTitle=8~55#H21)
4. TappendenP, HarnanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA, . **Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model**. Health Technology Assessment 2013;17 (56) :1-181.
5. Fonte: **MVSOUL**- Sistema de Controle de Estoque/Superintendência de Assistência Farmacêutica (SES-MT). Relatório de entrada de produtos. Data de entrada 22/11/2012. Data de emissão do relatório 28/10/2014.

## 8-Anexos

### A-Estratégia de busca

### B-Lista de estudos excluídos

### C-Sistematização de estudos selecionados

**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Luisa Daige Marques, Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira e Maria Luisa Trabachin Gimenes.

**Consultoria e Revisão Técnica:** Arlan de Azevedo Ferreira.

Anexo A- Estratégia de busca- colistimetato de sódio				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
((("pseudomonas aeruginosa"[MeSH Terms] OR ("pseudomonas"[All Fields] AND "aeruginosa"[All Fields]) OR "pseudomonas aeruginosa"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("colistinmethanesulfonic acid"[Supplementary Concept] OR "colistinmethanesulfonic acid"[All Fields] OR "colistimethate"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/03/12"[PDat] : "2015/03/10"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	pubmed	3	1	Os critérios para seleção de estudo foram os seguintes: revisão sistemática; texto completo gratuito, estudos dos últimos cinco anos e estudos realizados em humanos.
Colistimethate Na	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca 01/03/2015
w:(colistimethate AND cystic fibrosis AND pseudomonas aeruginosa) AND (instance:"regional") AND ( collection:("02-cochrane") AND mj:("Fibrose Cística") AND type_of_study:("systematic_reviews"))	BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)	1	0	<b>Filtros selecionados</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coleções <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Biblioteca Cochrane</li> </ul> </li> <li>• Assunto principal <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Fibrose Cística</li> </ul> </li> <li>• Tipo de estudo <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Revisão sistemática</li> </ul> </li> </ul>



Anexo B-Listas de excluídos (colistimetato de sódio)		
Estudo	Motivo	Base
<p>Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis.</p> <p>Uttley L, Harnan S, Cantrell A, Taylor C, Walshaw M, Brownlee K, Tappenden P.</p> <p>Eur Respir Rev. 2013 Dec;22(130):476-86. doi: 10.1183/09059180.00001513. Review.</p> <p>PMID: 24293463 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p>	duplicata	Pubmed
<p>Colistin: re-emergence of the 'forgotten' antimicrobial agent.</p> <p>Dhariwal AK, Tullu MS.</p> <p>J Postgrad Med. 2013 Jul-Sep;59(3):208-15. doi: 10.4103/0022-3859.118040. Review.</p> <p>PMID: 24029199 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p>	tipo de estudo (revisão literatura) não está nos padrões de nossa seleção.	Pubmed
<p>Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model (Provisional abstract)</p> <p>Centre for Reviews and Dissemination.</p> <p>DARE - Revisões sistemáticas avaliadas   ID: DARE12013068779</p>	Duplicata	BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)

Anexo C- Resumo de estudos selecionados- colistimetato						
Estudo	Objetivo do estudo	Desfecho utilizado	Comparador	Resultado	Conclusão	Observação
TappendenP, HarnanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA, . Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. Health Technology Assessment 2013;17(56):1-181.	Avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade da colistimetato de sódio seco pó para inalação (DPI) e tobramicina DPI para o tratamento de infecção por Pseudomonas aeruginosa pulmão em CF.	Taxa de extensão da resposta microbiana (eg densidade escarro de P. aeruginosa); a função pulmonar; sintomas respiratórios; frequência e gravidade das exacerbações agudas; HRQoL; e AEs de tratamento (incluindo a taxa de resistência ao tratamento com antibióticos).	Comparadores aceitáveis foram (1) a intervenção de comparação ou (2) outros antibióticos antipseudomonas para inalação por nebulização, incluindo, no mínimo, colistimetato de sódio para inalação por nebulização ou tobramicina para inalação por nebulização.	As formulações de pó seco inalatório de colistimetato e tobramicina não demonstraram inferioridade à tobramicina nebulizada em ensaios de fase III para o resultado FEV1%. Um pequeno estudo comparando colistimetato de sódio pó seco inalatório com colistimetato de sódio nebulizado, não apresentou mudança significativa na função pulmonar dos pacientes em ambos os tratamentos. O Grupo de Avaliação deste modelo sugere que colistimetato sódio produzirá menos quality adjusted anos de vida (QALY) quando comparado a tobramicina nebulizada. Dependendo do preço adotado para DPI colistimetato de sódio poderá resultar em uma situação em que DPI colistimetato sódio é dominado por tobramicina nebulizada por ser mais caro. O custo de tobramicina nebulizada em comparação com DPI colistimetato sódio é esperado estar na faixa de R \$ 126,000-277,000 por QALY ganho. Se o preço do DPI colistimetato de sódio é de £ 10,60, o custo-efetividade ide tobramicina nebulizada em comparação com DPI colistimetato sódio é esperado estar na faixa de R \$ 24,000-50,000 por QALY ganho. Os autores apresentam como limitação desta revisão, estudos de curto prazo referentes ao pó seco de colistimetato de sódio inalatório, que resulta inevitavelmente em incerteza em torno da eficácia clínica a longo prazo e custo-efetividade.	De acordo com o estudo, para se avaliar a eficácia de pó seco inalatório de colistimetato de sódio e tobramicina frente aos tratamentos nebulizados, são necessários ensaios clínicos randomizados de longo prazo (≥12 meses).	Estudo do programa HTA. O programa HTA, parte do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR), foi criada em 1993. Ela produz pesquisa de alta qualidade informações sobre a eficácia, os custos e impacto mais amplo de tecnologias de saúde para quem utilizar, gerir e fornecer cuidados no SNS.