

Protocolo clínico para o tratamento farmacológico das exacerbações pulmonares em portadores de fibrose cística no âmbito do Estado de Mato Grosso: condutas complementares.

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

Equipe de trabalho: Graciane Catarina Batista Magalhães; Helder Cássio de Oliveira; Ivana Cristina Alcântara; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Keyla Aparecida Pontes Lopes Dias; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Elaboração e Redação: Helder Cássio de Oliveira; Ivana Cristina Alcântara; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Arlan de Azevedo Ferreira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

Consultor técnico: Arlan de Azevedo Ferreira.

Corraboradores: na fase de revisão deste protocolo seu manuscrito foi apreciado pelas seguintes instâncias: Centro de Serviço de Referência em Fibrose Cística- Hospital Universitário Júlio Muller; Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF); Associação dos pacientes com fibrose cística de Mato Grosso.

Fibrose cística - Sessão I

Protocolo clínico para o tratamento farmacológico das exacerbações pulmonares em portadores de fibrose cística no âmbito do Estado de Mato Grosso: condutas complementares.

Público-alvo: médicos, psicólogos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, assistente social, e outros profissionais do SUS.

Objetivo: propiciar as equipes de saúde orientações inerentes a condutas terapêuticas, no tratamento farmacológico complementar das exacerbações pulmonares em portadores de fibrose cística, no âmbito do estado de Mato Grosso.

1-Metodologia

Para a construção desse protocolo foram consultadas as bases de dados PubMed, Micromedex (Drugdex) e *Uptodate*. Além de documentos oficiais, especialmente diretrizes nacionais e internacionais de sociedades médicas que versam sobre a fibrose cística.

Neste sentido as evidências foram recuperadas de forma sistemática utilizando termos de busca controlados (MeSH) conforme detalhado na tabela 01.

Tabela 01. Dados da sistematização da busca de evidências nas bases de dados.

BASE	DESCRITOR	ARTIGOS ENCONTRADOS	ARTIGOS UTILIZADOS
Pubmed (29/03/2016)	("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh] Clinical queries -Meta-Analysis	37	03

Pubmed (29/03/2016)	((("Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh])	08	05
Pubmed (29/03/2016)	("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Bronchoalveolar Lavage"[Mesh] Filtro: Randomized Controlled Trial	14	08

A metodologia de busca adotada na seleção das tecnologias incluídas neste protocolo e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa foram sistematizadas no parecer técnico nº 05/2015, disponível no sítio eletrônico da Secretaria Estadual de Saúde (www.saude.mt.gov.br) na página da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CPFT) ou através do link: <http://www.saude.mt.gov.br/cpft/arquivos/520/documentos>.

2-Descrição do Agravo

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.¹ Além do íon cloreto, o CFTR pode também transportar o íon bicarbonato (HCO_3^-) e seu defeito é muito importante na fisiopatologia da fibrose cística.² A presença de dois alelos com mutação no gene da FC provoca ausência de atividade ou funcionamento parcial da CFTR, por impactar a síntese e a transferência do CFTR para a membrana apical das células epiteliais^{3,4}.

A consequência dessa anormalidade no canal iônico é a redução na excreção de cloreto e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando num maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente de água para a célula por ação osmótica³.

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 ⁵. A doença pulmonar obstrutiva crônica é decorrente da redução do componente líquido e do aumento da viscosidade do muco, o que acarreta sua estase e a diminuição da função mucociliar que auxilia na limpeza das vias aéreas. A estase do muco e outros fatores associados ao hospedeiro, favorecem a ocorrência de infecções, inflamação, obstrução aérea, broncoectasia e deterioração da função pulmonar⁶.

Dentre os principais microorganismos que provocam as infecções no trato respiratório em pacientes com FC, destacam-se as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo esta última apontada como importante causa das mortes pela doença⁷. A infecção por *Haemophilus influenzae* também representa importância epidemiológica. As espécies que causam infecções na FC sofrem flutuações de acordo com a idade do paciente, sendo assim, as infecções por *S. aureus* e *H. influenzae* acometem principalmente os pacientes mais jovens, enquanto *P. aeruginosa* é a espécie dominante isolada em pacientes adultos ⁸.

Na Fibrose cística, as glândulas sudoríparas são afetadas e caracterizam-se pela produção de “suor anormalmente salgado”; nessas glândulas, em condições normais, tanto o íon cloreto (Cl⁻) quanto o íon sódio (Na⁺) são reabsorvidos seguindo o gradiente eletroquímico. Quando há disfunção do CFTR, o Cl⁻ não é reabsorvido e esse excesso de cargas negativas na membrana apical, dificulta a reabsorção de Na⁺, pela atração das cargas opostas. Por consequência, estes íons se acumulam na luz dos condutos e lúmen das glândulas sudoríparas, concentrando no suor, estabelecendo a base para a realização do teste do suor no diagnóstico da patologia ².

As manifestações clínicas da FC referentes ao trato gastrointestinal são muito variadas e decorrentes principalmente da insuficiência pancreática exógena, ou seja, redução da eficácia de enzimas pancreáticas, contribuindo para a ocorrência de diarreias crônicas com presença de alimentos não digeridos nas fezes, além de precipitação dos sais biliares, que resulta num pH mais ácido no duodeno e contribui para a má absorção de nutrientes⁹.

A origem do déficit nutricional é o resultado da incompatibilidade entre a necessidade de energia e a ingestão alimentar, com a interação complexa de fatores interdependentes tais como nutricionais, pancreáticos, desordens obstrutivas e na motilidade do trato gastrointestinal, infecções gastrointestinais, esteatose hepática, hipertensão portal, colelitíase, dentre outros¹⁰. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam comprometimento em graus variáveis da função pancreática no decorrer da vida¹¹. Essa desordem genética afeta aproximadamente 70.000 pessoas em todo o mundo¹². 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 asiáticos¹³. A prevalência estimada para a doença no Brasil é de aproximadamente 1:7.000⁹.

Em relação ao prognóstico, 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 anos⁵. No Brasil, a expectativa de vida é em torno de 18 anos e isso se deve principalmente ao diagnóstico tardio¹⁴. Portanto, o diagnóstico precoce, bem como a adoção de medidas terapêuticas medicamentosas e nutricionais podem contribuir para a melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes portadores dessa patologia.

3-Diagnóstico

A doença respiratória na fibrose cística é caracterizada por episódios repetidos de infecções pulmonares, habitualmente designados pela expressão exacerbações, sendo geralmente associada à piora da função pulmonar e/ou perda de peso¹⁵. Ao longo de um período de tempo, essas exacerbações podem conduzir a danos pulmonares estruturais e funcionais permanentes. Além disso, a infecção pulmonar está intimamente ligada ao aumento de morbidade e mortalidade¹⁶.

Portanto, o isolamento do microorganismo é fundamental, pois nos estágios iniciais da doença a erradicação do patógeno é plenamente possível, entretanto, apesar das infecções crônicas, não serem erradicadas, o uso do antibiótico correto e sensível a bactéria causadora do processo infeccioso permite ao paciente uma melhor qualidade de vida¹⁷.

Entende-se por colonização crônica a presença da mesma bactéria patogênica em três culturas positivas, com intervalo maior que um mês entre elas, em um período de seis meses; já a colonização intermitente é caracterizada por infecções ocasionadas pela mesma bactéria patogênica, sem que alcance a frequência de três episódios em seis meses. As exacerbações pulmonares na fibrose cística podem ser classificadas como: ¹⁸

- **Exacerbação leve:** isolamento da bactéria nas vias aéreas inferiores sem sinais diretos de infecção (febre, cansaço, prostração), com repercussão discreta no quadro clínico do paciente (perda de apetite, perda de peso, aumento da expectoração, alteração da cor do escarro).

- **Exacerbação respiratória moderada a grave:** ocorrência do isolamento de bactéria nas vias aéreas inferiores com sinais diretos de infecção e evidente repercussão no quadro clínico do paciente, tais como febre, cansaço, prostração, taquipnéia, desconforto respiratório, hipoxemia, etc.

3.1-Diagnóstico Clínico

As exacerbações pulmonares podem ser assintomáticas ou possuir sintomas semelhantes ao resfriado comum, sendo que os pacientes podem apresentar coriza, tosse, dispnéia, expectoração excessiva, redução do apetite e perda de peso¹⁸.

Para um melhor diagnóstico é utilizado o Score de Fuchs, que avalia os sintomas respiratórios agudos. Segundo esses critérios os pacientes para serem diagnosticados como portadores das exacerbações pulmonares devem apresentar ao menos quatro dos 12 critérios estabelecidos; sendo sua gravidade classificada em leve, moderada/grave de acordo com as condições supracitadas. O quadro 01 lista os 12 critérios de Fuchs¹⁸:

Quadro 01 - Critérios de Fuchs
1. Alteração do volume e da cor do escarro.
2. Hemoptise nova ou aumentada
3. Aumento da tosse
4. Aumento da dispnéia
5. Mal-estar, fadiga ou letargia

6. Temperatura axilar > 38 ° C
 7. Anorexia ou perda de peso
 8. Cefaléia ou dor na região dos seios da face
 9. Alteração de cor da rinorréia
 10. Alteração da ausculta pulmonar
 11. Queda da VEF1* superior 10% do valor basal
 12. Alterações radiológicas indicativas de infecção pulmonar
- *Volume Expiratório Forçado durante o primeiro segundo

Figura adaptada VERGARA, A. A. et al, 2008

3.2-Diagnóstico Laboratorial

Para realizar a identificação precoce dos microorganismos é necessária a coleta trimestral de culturas, sendo a primeira no ato do diagnóstico de fibrose cística. Portanto, o acompanhamento e vigilância constante desses pacientes é o primeiro passo para um bom diagnóstico e tratamento ¹⁶.

O material biológico “padrão ouro” para este tipo de exame é o lavado broncoalveolar. Todavia, ainda há pontos controversos e incertezas indicando que este material não atende com excelência aos critérios de um padrão ouro. Além disso, para a obtenção do lavado bronquealveolar são necessários procedimentos invasivos mais onerosos, que requer pessoal habilitado e equipamentos, podendo gerar efeitos adversos leves como dessaturação da hemoglobina, tosse e febre com temperatura superior a 38,5°C ¹⁶.

O escarro espontâneo ou induzido por solução salina hipertônica, também pode ser utilizado como amostra para cultura de microorganismos. Entretanto não é incomum o relato de dificuldades na obtenção dessa amostra, especialmente em se tratando de crianças ¹⁶.

O swab de orofaringe tem sido utilizado atualmente com frequência uma vez que sua obtenção é relativamente fácil. Ademais existem evidências de que este material permite o isolamento da *Pseudomonas aeruginosa* e outros patógenos importantes na fibrose cística tanto quanto o lavado broncoalveolar ¹⁶.

Recomendação

1-Para fins de diagnóstico de infecções respiratórias em portadores de fibrose cística utilizar swab de orofaringe como amostra para cultura e antibiograma.

2- Se necessário, outros exames complementares devem ser solicitados, tais como:

- ✓ Espirometria e radiografia de tórax, (pelo menos uma vez ao ano);
- ✓ Tomografia de tórax (cada três anos em pacientes pediátricos à partir dos cinco anos);
- ✓ Dosagem de IGE total para o auxílio no diagnóstico da aspergilose broncopulmonar alérgica¹⁸.

3-Utilizar Critérios de Fuchs para diagnóstico clínico.

4-Tratamento Medicamentoso para infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*

A infecção por patógenos habitualmente oportunistas e a resposta inflamatória produzida nas vias aéreas do indivíduo portador da FC, são os principais responsáveis pela progressiva destruição pulmonar. A presença de microorganismos patogênicos na cultura de swab de orofaringe é a condição *sine qua non* para indicar uma infecção¹⁹.

Os patógenos mais frequentemente implicados nas exacerbações pulmonares são: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus fumigatus*, *Acromobacter xylooxidans* e micobactérias atípicas; sendo a *Pseudomonas aeruginosa* uma bactéria bastante prevalente e de mal prognóstico. Assim, o uso de antibióticos capazes de erradicar ou diminuir a patogenicidade de tais agentes pode melhorar a função pulmonar, elevando a longevidade dos indivíduos com FC¹⁹.

Os antibióticos mais habitualmente utilizados no manejo dessas condições clínicas são: tobramicina inalatória, colistimetato, ciprofloxacino. A escolha de um desses agentes, bem como suas posologias e frequência de tratamento estão na dependência de diversos fatores, dentre eles: diferenciação entre infecção e colonização e seus graus de intensidade/gravidade. A tabela 02 apresenta alguns esquemas de tratamento.

A azitromicina pode ser utilizada para pacientes acima de seis anos que têm evidência clínica de inflamação das vias aéreas, como tosse crônica ou qualquer redução no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), independentemente da infecção por *P. aeruginosa*. Essa indicação possui força de recomendação 1B (Recomendação forte, que se aplica a maioria dos pacientes).

Aconselha-se que para evitar a indução de resistência a antibiótico, a azitromicina não deva ser administrada a doentes infectados com micobactérias não tuberculosas.

Recomendação

- 1-Fazer diagnóstico diferencial entre colonização e infecção.
 - 2-Selecionar o agente antimicrobiano a ser utilizado, bem como sua frequência de uso e posologia conforme expresso na tabela 02 ou de acordo com o algoritmo de tratamento apresentado no anexo 01.
-

Tabela 02: Antibioticoterapia nas infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Classificação de infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antibiótico	Frequência	Duração do Tratamento
Primoinfecção	Tobramicina inalatória 300mg	2 x ao dia	28 dias
Infecção crônica leve 1º isolamento de <i>P. aeruginosa</i>	Colistimetato 50 mg inalado + Ciprofloxacino 25-50mg/kg/dia	2 x ao dia	21 dias
Infecção crônica leve <i>P. aeruginosa</i> isolada mais de uma vez	Colistimetato 100 mg inalado + Ciprofloxacino 25-50mg/kg/dia	2x ao dia	21 dias
Infecção crônica leve <i>P. aeruginosa</i> isolada pela 3ª vez em 6 meses	Colistimetato 100 mg inalado + Ciprofloxacino 25-50mg/kg/dia	2 x ao dia	6 meses
		2 x ao dia	Nas primeiras seis semanas
Infecção crônica leve <i>P. aeruginosa</i> isolada pela 3ª vez em 6 meses	Tobramicina inalatória 300mg (nível de evidência moderado com recomendação B)	2 x ao dia	28 dias
Infecção crônica moderada/grave <i>P. aeruginosa</i>	Tobramicina inalatória 300mg*	2 x ao dia	28 dias
Colonização por <i>P. aeruginosa</i> multiresistente	Colistimetato 50 ou 100 mg inalado	2x/dia intermitente	1 mês sim, 1 mês não por período estabelecido pelo centro de referência

* Nível de evidência alto com recomendação A². De acordo com o MICROMEDEX® Healthcare Series o FDA aprovou o seu uso para infecção por *Pseudomonas aeruginosa* com nível D, evidência é IIa e grau de recomendação B³.

5- Critérios de inclusão

Serão incluídos neste protocolo:

- Pacientes com diagnóstico confirmado de fibrose cística devidamente comprovada por teste do pezinho ou teste do suor ou laudo médico de profissional ligado ao centro de referência da fibrose cística.
- Somente pacientes atendidos no centro de referência estadual para fibrose cística, a saber, Hospital Universitário Julio Muller.
- Pacientes que preenchem os critérios expressos nos itens 5.1 ou 5.2 e 5.3.

5.1- Critérios inerentes ao usufruto de tobramicina inalatória

Além dos critérios gerais os candidatos a tobramicina inalatória deverão satisfazer os seguintes pressupostos:

- Cultura de swab de orofaringe positiva para *Pseudomonas aeruginosa* (apresentar exame de cultura). **OU**
- Antibiograma revelando sensibilidade bacteriana à tobramicina (neste caso apresentar o referido exame). **OU**
- Apresentar contraindicação ao uso de colestimetato, a saber:
 - a) Hipersensibilidade aos componentes do colestimetato ou polimixina B (devidamente comprovada por relatório médico).
 - b) *Miastenia gravis* (devidamente comprovada por relatório médico).

5.2- Colistimetato inalatório

Candidatos ao acesso ao colistimetato deverão satisfazer os seguintes critérios:

- Apresentar antibiograma revelando resistência bacteriana à tobramicina ou a outro aminoglicosídeo¹ (neste caso apresentar o referido exame). **OU**
- Hipersensibilidade aos componentes da tobramicina (devidamente comprovada por relatório médico). **OU**
- Apresentar contraindicação para o uso de tobramicina inalatória (devidamente comprovada por relatório médico). **OU**

¹ Os aminoglicosídeos costumam apresentar resistência bacteriana cruzada.

- Apresentar-se refratário ou não responsivo ao tratamento com tobramicina inalatória (comprovado por relatório médico).

5.3-Outras disposições referentes ao acesso aos medicamentos

O acesso aos antibióticos inalatórios se dará através da farmácia do componente especializado do Estado de Mato Grosso, mediante solicitação formal. Neste ato o paciente ou seu representante deverá apresentar os seguintes documentos:

- Receita médica (só serão aceitas prescrições de profissionais ligados ao centro de referência estadual para fibrose cística).
- Termo de esclarecimento e responsabilidade devidamente assinado (conforme anexo 02).
- Relatório médico padrão justificando o motivo da indicação do antibiótico. Neste caso será utilizado o laudo de medicamento especializado (LME) do Ministério da Saúde.
- Cópia dos documentos pessoais: RG, CPF, cartão SUS e comprovante de residência.

6-Casos especiais: Pacientes Internados.

Nos casos em que o manejo ambulatorial das exacerbações pulmonares não são suficientes para seu efetivo controle, exigindo internação, recomenda-se seguir o protocolo de tratamento da unidade hospitalar, fundamentando-se no perfil de sensibilidade dos patógenos frente à antibioticoterapia, revelados pelo antibiograma.

Embora cada hospital possa ter seus padrões de tratamento de exacerbações pulmonares em pacientes com FC, a antibioticoterapia indicada nesses casos, segundo a literatura médica especializada, considera os seguintes esquemas de tratamento:

- Ceftazidime + Amicacina ou Gentamicina e ainda considerar cefepime ou meropenem (de acordo com antibiograma anterior), Endovenoso (EV), por duas semanas.
- (Re) Iniciar Colistimetato ou Tobramicina inalatória, após o 10º dia de hospitalização, considerar o resultado do antibiograma.

- Se houver melhora clínica, mesmo que o antibiograma revele resistência bacteriana não modificar antibioticoterapia.
- Associar oxacilina, se cultura positiva para *S. aureus* nos últimos 12 meses.

Recomendação

Pacientes internados que necessitem reiniciar o tratamento com tobramicina inalatória ou colistimetato devem solicitar este ou aquele medicamento junto à farmácia do componente especializado.

7- Monitorização

Para a monitorização dos pacientes em tratamento da exacerbação pulmonar da fibrose cística, sempre que possível, realizar os seguintes procedimentos:

- Busca ativa de queixas sugestivas de toxicidade sistêmica.
- Monitorização da função renal (urinálise, dosagens séricas de uréia e creatinina) após 180 dias. Clearance de creatinina se houver aumento significativo da creatinina sérica.
- Monitorização da ototoxicidade, ainda que estudos recentes não evidenciam ototoxicidade ou nefrotoxicidade após 180 dias de uso.
- O status pulmonar deve ser monitorizado através da espirometria em maiores de 5 anos, respeitando os critérios da ATS (American Thorax Society e Consenso Brasileiro de Espirometria), exames radiológicos e culturas de escarro para microorganismos piogênicos com antibiograma.
- Avaliar se após 6 à 12 meses de utilização de antibióticos houve redução da frequência de internação e/ou redução do uso dos mesmos.

8-Renovação do processo

Em se confirmando a necessidade de dar continuidade ao tratamento o paciente ou seu representante deve solicitar a renovação do processo junto à farmácia do componente especializado a cada seis meses. Neste caso serão exigidos os seguintes documentos:

- Receita médica atualizada emitida por profissional ligado ao centro de referência da fibrose cística.
- Laudo médico padrão (LME).

9-Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

E84 Fibrose cística

E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares

E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

E84.9 Fibrose cística não especificada

10- Recomendação

A CPFT recomenda que a prescrição de Tobramicida inalatória e Colistimetato inalatório seja realizada por médicos especialistas vinculados ao Centro de Referência de fibrose cística (HUJM), observando os critérios de inclusão e exclusão constantes no protocolo, a duração e o acompanhamento do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada.

Nota

Todos os medicamentos e insumos de saúde citados neste protocolo serão fornecidos com base nas listas oficiais do SUS, quais sejam **RENAME e RESME-MT** obedecendo às regras de financiamento e responsabilidade de aquisição, distribuição e dispensação de cada ente federado assumidas pelos instrumentos em grifo.

Conflito de interesse

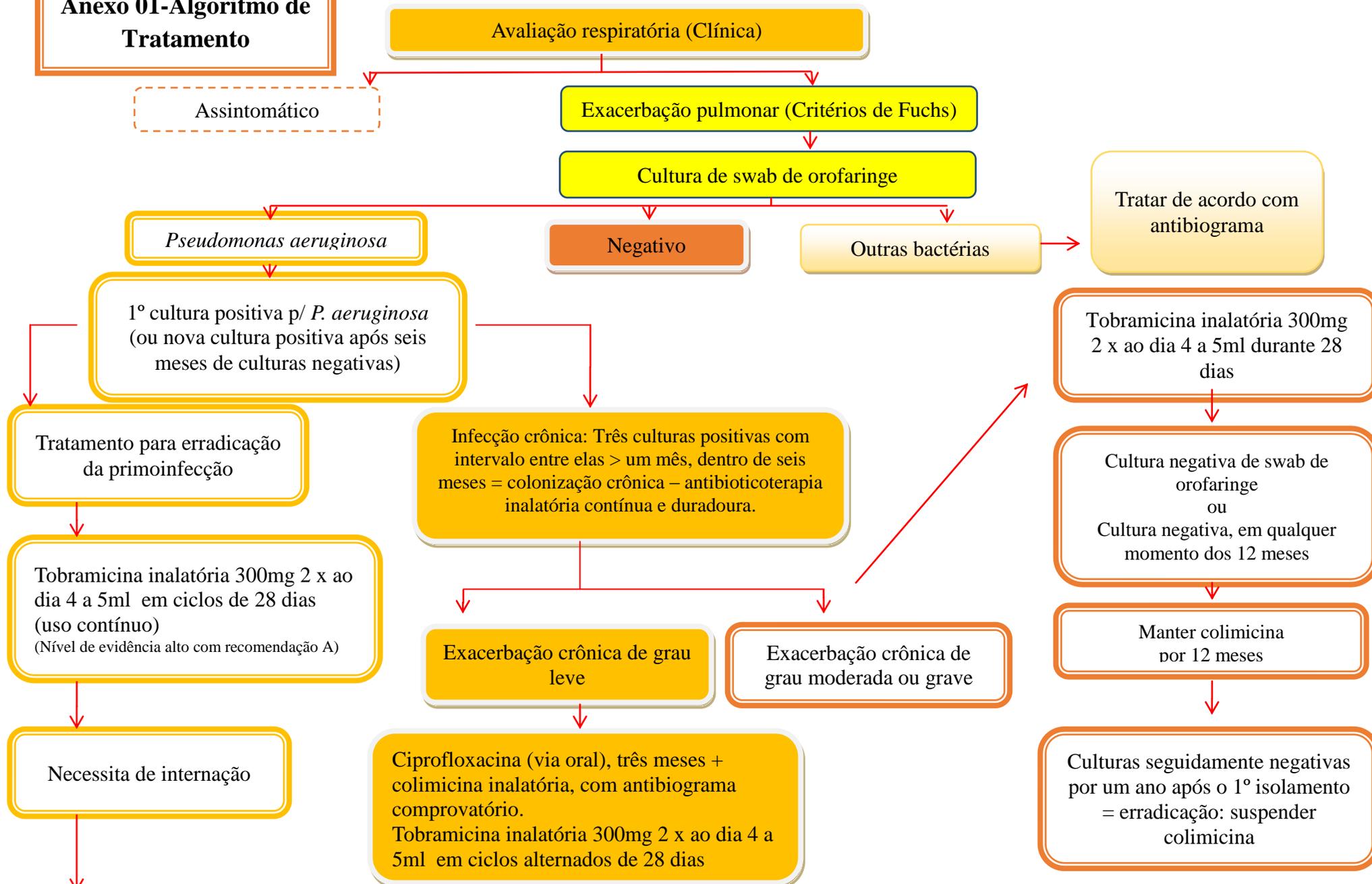
A equipe de trabalho, o consultor, os revisores e os corroboreadores declaram não possuir nenhum conflito de interesse.

Referências

- 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- Palma, A.G.; Kotsias, B.A.; Marino, G.I. **Funciones de los canales iónicos CFTR y ENAC em la fibrosis quística.** Medicina 74: 133-139. 2014.
- 3- Ribeiro, J.D., Ribeiro, M.A.G.O., Ribeiro, A.F. **Controvérsias na fibrose cística do pediatra ao especialista.** Jornal de pediatria 78(2) /S171. 2002.
- 4- Derichs, N. **Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis.** European Respiratory Review, 22(127): 58-65. 2013.
- 5- Rosa, F.R., Dias, F.G., Nobre, L.N., Morais, H.A. **Cystic fibrosis: a clinical and nutritional approach.** Rev. Nutr. 21(6): 725-737. 2008.
- 6- Pittman, J.E.; Cutting, G.; Davis, S.D.; Ferkol, T.; Boucher, R. **Cystic fibrosis: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases.** Annals ATS. 11(3): S161-S168. 2014.
- 7- Staudinger, B.J.; Muller, J.F.; Halldórsson, S.; Angermeyer, A.; Nguyen, D.; Rosen, H.; Baldursson, O.; Guttfreosson, M.; Guomundsson, G.H.; Singh, P.K. **Conditions associated with the cystic fibrosis defect promote chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicina 189(7):812:824. 2014.
- 8- Ormerod, K.L.; George, N.M.; Fraser, J.A.; Wainwright, C.; Hugenholtz, P. **Comparative genomics of non- pseudomonal bacterial species colonizing paediatric cystic fibrosis patients.** Peerj 3: e1223. DOI 10.7717/peerj.1223. 2015.
- 9- Haack, A.; Aragão, G.G.; Novaes, M.R.C.G. **Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases.** World J. Gastroneterol. 19(46): 8552-8561.
- 10- Haller, W.; Ledder, O.; Lewindon, P.J.; Couper, R.; Gaskin, K.J.; Oliver, M.; **Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: nutrition and gastrointestinal complications.** Journal of Gastroenterology and Hepatology, 29: 1344-1355.2014.
- 11- Nousia- Arvanitakis, S. **Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances.** J. Clin. Gastroenterol. 29(2):138-142. 1999.

- 12- Ormerod, K.L.; George, N.M.; Fraser, J.A.; Wainwright, C.; Hugenholtz, P. **Comparative genomics of non- pseudomonal bacterial species colonizing paediatric cystic fibrosis patients.** Peerj 3: e1223. DOI 10.7717/peerj.1223. 2015.
- 13- 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.
- 14- 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.
- 15- Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, et al. **Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis.** Pediatric Pulmonology 2004;37(5):400–6.
- 16- Jain K, Wainwright C, Smyth AR. **Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 23;12
- 17- Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. **Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis.** JAMA 2005; 293(5):581–8.
- 18- Vergara, A. A. et al. Fibrose Cística. In: Guimarães, E.V. (Ed.). **Fibrose Cística: Protocolo Clínico do Centro de Referência do Estado de Minas Gerais.** Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, v.1, 2008, p.57-69
- 19- Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, Tiddens HA, Angyalosi G. **A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis.** J Cyst Fibros. 2012 Sep;11(5):419-26

Anexo 01- Algoritmo de Tratamento



*Ceftazidime + Amicacina ou Gentamicina (de acordo com antibiograma anterior), endovenoso, por duas semanas.
 *(Re)Iniciar Colimicina ou Tobramicina após o 10º dia de hospitalização.
 *Considerar cefepime ou meropenem, segundo o antibiograma.

ANEXO 02A - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Tobramicina inalatória

Eu, _____(nome do (a) paciente, declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos e contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da **tobramicina inalatória** indicada para o tratamento da **Fibrose Cística- complicações pulmonares**.

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

Assim declaro que fui claramente informado (a) sobre o medicamento que passo a receber e estou ciente que devo tomar as devidas precauções quanto ao risco de efeitos:

- 1- Gastrointestinais: pode ocorrer diarreia, alteração no paladar e vômitos;
- 2- Imunológicas: reações adversas graves e por vezes fatais (incluindo anafilaxia e reações dermatológicas tais como dermatite esfoliativa, necrose epidérmica tóxica ou eritema multiforme);
- 3- Neuromusculares: doenças neuromusculares (Miastenia grave e Parkinson);
- 4- Auditivas: disfunção auditiva ou ototoxicidade;
- 5- Renais: deve ser utilizada com precauções em pacientes com insuficiência renal, devido ao risco de aumento de nefrotoxicidade;
- 6- Respiratórias: podem ocorrer broncoespasmos;
- 7- Gestacional: pode causar dano fetal;
- 8- Interações medicamentosas: devo evitar o uso concomitante ou sequencial de formulações com drogas que apresentem efeitos neurotóxicos, ototóxicos ou nefrotóxicos.

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

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

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

ANEXO 02B - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Colistimetato inalatório

Eu, _____(nome do (a) paciente, declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos e contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do **colistimetato inalatório** indicado para o tratamento da **Fibrose Cística- complicações pulmonares**.

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

Assim declaro que fui claramente informado (a) sobre o medicamento que passo a receber e estou ciente que devo tomar as devidas precauções quanto ao risco de efeitos:

- 1- Gastrintestinais: pode ocorrer diarreia e irritação gastrintestinal;
- 2- Neuromusculares: pode ocorrer paralisia muscular neurológica;
- 3- Renais: deve ser utilizada com precauções em pacientes com insuficiência renal, devido ao risco de aumento de nefrotoxicidade;
- 4- Respiratórias: pode ocorrer apneia, desconforto respiratório, insuficiência respiratória e paralisia do trato respiratório;
- 5- Neurológicas: pode ocorrer ataxia, tontura, neurotoxicidade, parestesia, fala arrastada e vertigens;
- 6- Dermatológicos: pode ocorrer erupções cutâneas, prurido generalizado e urticárias.

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

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

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