



## GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Parecer nº 4/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2020

PROCESSO Nº 1320.01.0056071/2020-60

Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos

## 1. OBJETIVO

Este Parecer Técnico tem como objetivo avaliar a solicitação de incorporação do medicamento **Colistimetato sódico 1.000.000 UI - solução inalatória** para tratamento da Fibrose Cística (FC) em virtude da Ação Civil Pública nº 0024.02.809.137-9 promovida pelo Ministério Público e sua possível incorporação em protocolo complementar estadual.

## 2. TECNOLOGIAS E DEMANDANTES

| Fármaco                | Classe terapêutica | Concentração | Apresentação | Demandante   |
|------------------------|--------------------|--------------|--------------|--|
| Colistimetato de sódio | Antibiótico        | 1.000.000 UI | Ampola       | Subsecretaria de Políticas e Ações em Saúde (SUBPAS) e Ministério Público de Minas Gerais (MPMG) |

## 3. INDICAÇÃO

**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).<sup>1</sup>

## 4. DOENÇA

A Fibrose Cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos. No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida. Contudo, estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo. A vida média dos pacientes com Fibrose Cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce instituído no teste do pezinho para bebês e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença.<sup>2,3</sup>

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

FC é uma doença que acomete vários órgãos e sistemas, principalmente o sistema respiratório e o trato gastrointestinal, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco espesso nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatologia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica. Na evolução, o pulmão torna-se cronicamente infectado por bactérias e o ciclo de infecção, inflamação e remodelamento brônquico acelera-se, contribuindo para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível.<sup>6</sup>

## 5. TRATAMENTO

O tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com FC deve incluir um programa de fisioterapia respiratória, suporte nutricional, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação das secreções.

De acordo com a Portaria Conjunta nº 8, de 15 de agosto de 2017 -Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática<sup>7</sup>, os medicamentos fornecidos no âmbito do SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica são:

- Alfadornase: ampolas de 2,5 mg em 2,5 mL de solução.
- Tobramicina: ampolas de 300 mg/5 mL e 300 mg/4 mL de solução para inalação.

Alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco das vias aéreas por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com FC. A diminuição da viscosidade do muco facilita a expectoração, contribuindo para a desobstrução das vias aéreas.<sup>8,9</sup>

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com a inclusão de 968 pacientes maiores de 5 anos, evidenciou, no grupo tratado com alfadornase diariamente por 6 meses, aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) em 6%. No mesmo estudo, a comparação entre uma e duas doses por dia de alfadornase não mostrou diferença significativa.<sup>10</sup> Vários estudos de curto e longo prazo com o uso de alfadornase demonstraram melhora significativa no parâmetro da função pulmonar FEV1, quando comparado a placebo.<sup>10,11</sup> Metanálises de ensaios clínicos randomizados concluíram que o uso de alfadornase está associado à melhora da função pulmonar em FC e é bem tolerado.<sup>12,13</sup>

O uso continuado de alfadornase está também associado à diminuição das infecções, das exacerbações e do uso de antibióticos, bem como à melhora dos escores de qualidade de vida.<sup>14,15,16,17,18,19,20</sup>

Em pacientes com função pulmonar normal, pode ser observada uma melhora na distribuição da ventilação, aferida pelo índice de depuração pulmonar<sup>21</sup>, e uma melhora na taxa de declínio da função pulmonar<sup>10</sup>.

Vários autores têm demonstrado a ação anti-inflamatória da alfadornase e, por esse motivo, seu uso tem sido inclusive considerado nos estágios iniciais da doença, especulando-se que a redução do processo inflamatório possa estar associada a uma evolução mais favorável, contribuindo para um aumento da sobrevida em FC <sup>22, 19, 23, 24</sup>.

O uso de antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica do que os antibióticos sistêmicos, oferecendo, dessa forma, uma alternativa importante de tratamento nos pacientes com FC <sup>25</sup>.

A tobramicina é antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, sendo eficaz no tratamento das infecções por germes gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa* <sup>12, 25</sup>.

O tratamento de erradicação na infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* visa erradicar a bactéria e postergar a infecção crônica. Existem diversas estratégias terapêuticas, não havendo superioridade de uma em relação à outra. O colistimetato de sódio (1.000.000 a 2.000.000 UI, duas vezes ao dia) é uma alternativa com resultados consistentes, devendo ser associado ao ciprofloxacino oral por 2-3 semanas. O tratamento inalatório pode ser estendido por 2-3 meses. A antibioticoterapia endovenosa por 2 semanas pode ser a opção em casos selecionados, sempre seguida da antibioticoterapia inalatória <sup>26</sup>. Sucesso na erradicação é definido como a ausência da bactéria por 1 ano nas culturas subsequentes ao término do tratamento. O tratamento de erradicação, além dos benefícios clínicos significativos, pode ser custo-efetivo <sup>27,28</sup>.

## 6. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

O colistimetato de sódio pó seco para inalação é eficaz para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística com base na literatura médica especializada? <sup>29</sup>

## 7. METODOLOGIA

Para análise da solicitação de incorporação do **Colistimetato sódico 1.000.000UI - solução inalatória** foi realizada busca por revisões sistemáticas com o intuito de avaliar as evidências científicas.

As evidências apresentadas a seguir são provenientes das revisões sistemáticas nas bases: *PubMed, Cochrane Library e Micromedex(drugdex)*.

Ademais, procedeu-se a busca de dados no NICE – *Guideline Cistic Fibrosis*, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística do Ministério da Saúde, Protocolos Clínicos de outros estados da federação e Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística.

## 8. DISCUSSÃO

As evidências científicas abaixo citadas versam sobre a utilização do colistimetato de sódio no tratamento da Fibrose Cística.

### *Micromedex(drugdex)*<sup>30</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>31</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.

O colistimetato sódico intravenoso é pouco utilizado devido aos efeitos colaterais neurológicos e renais que são mínimos na via inalatória. No entanto o broncoespasmo é uma reação adversa que pode ser induzida em pacientes com problemas respiratórios e que no momento utilizam o colistimetato sódico inalatório.

Com base nos estudos de Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR e Adeboyeku 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, colistimetato sódico ou tobramicina. Quanto à melhora da função pulmonar, esta foi associada somente à tobramicina.
- A tobramicina se mostrou persistentemente superior à colistimetato sódico no que tange a preservação do FEV1.
- O colistimetato sódico inalado parece ser eficaz, mas pode ser inferior à inalação da tobramicina.

### *TappendenP, HarnanS, UttleyL, MildredM, CarrollC, CantrelA,*<sup>32</sup>

Os autores dirigiram esta revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade da 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 (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 anti-pseudomonas 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.

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).

## 9. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Considerando que há em média 500 pacientes com Fibrose Cística em Minas Gerais e de acordo com os valores obtidos junto ao Núcleo de Atendimento a Judicialização em Saúde, que é responsável pela execução da Ação Civil Pública para Fibrose Cística, temos a Tabela 1:

**Tabela 1:** Avaliação econômica dos gastos do tratamento com colistimetato sódico

| Medicamento  | Apresentação | Consumo médio mensal | Preço do item R\$             | Gasto mensal R\$ | Gasto anual R\$ |
|--|--------------|----------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|
| Colistimetato sódico<br>1.000.000UI - solução inalatória | Ampola       | 5.000                | Preço importado:<br>R\$ 12,96 | R\$ 64.800,00    | R\$ 777.600,00  |
|  |              |                      | Preço nacional:<br>R\$ 9,84   | R\$ 49.200,00    | R\$ 590.400,00  |

A avaliação econômica não leva em consideração o custo social da Fibrose Cística e tem o objetivo de auxiliar o gestor na tomada de decisão, informando qual seria o impacto previsto no orçamento.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Ação Civil Pública nº nº 0024.02.809.137-9 descreve o uso do medicamento Colistimetato sódico 1.000.000 UI - solução inalatória no tratamento da Fibrose Cística.

A literatura sugere outro antibiótico como droga de primeira escolha no tratamento de *Pseudomonas auriginosa* em pacientes com Fibrose Cística. No entanto, temos que considerar a regularidade com que ocorrem desenvolvimento de resistência bacteriana nos diferentes patógenos. Há na literatura, pacientes com contra-indicações formais e refratários a tobramicina inalatória, bem como para aqueles com cepas resistentes a esta droga. Portanto, considerando que o fenômeno de resistência bacteriana tem sido um constante desafio, o tratamento da manifestação pulmonar da Fibrose Cística exige mais de uma opção terapêutica.

## 11. RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas, o Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica **RECOMENDA** a incorporação do medicamento **Colistimetato sódico 1.000.000 UI - solução inalatória** na Relação Estadual de Medicamentos do Estado de Minas Gerais no âmbito do SUS para o tratamento da Fibrose Cística no SUS.

### Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica

| Nome                                     | Área da SES                                   | MASP     |
|--|---|----------|
| Luciana Cássia Oliveira Barbosa          | Superintendência de Assistência Farmacêutica  | 13284880 |
| Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos | Superintendência de Assistência Farmacêutica  | 12907754 |
| Soraya Figueiredo de Sousa Torres        | Superintendência de Atenção Primária à Saúde  | 8033870  |
| Tâmara Cristina de Souza                 | Superintendência de Redes de Atenção à Saúde  | 14635072 |
| Eleonora Assunção Morad Arantes          | Superintendência de Vigilância Epidemiológica | 11102936 |
| Fabício Alencar de Miranda               | Superintendência de Vigilância Sanitária      | 14887616 |

## 12. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação ao medicamento aqui avaliado.

## 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) Acesso em 27/05/2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_fibrose\\_cistica\\_insuf\\_pancre\\_livro\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fibrose_cistica_insuf_pancre_livro_2010.pdf)> Acesso em 25/05/2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_fibrose\\_cistica\\_manif\\_pulm\\_livro\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fibrose_cistica_manif_pulm_livro_2010.pdf) Acesso em 25/05/2020.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. Clin Biochem. 2012;45:1132-44.
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J. Pediatr. 2017; 181 S : S4-S15.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: A consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998;132(4):589-95.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 8, de 15 de agosto de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística –Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio\\_PCDT\\_FibroseCistica\\_ManifestacoesPulmonares\\_Recomendacao\\_271.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares_Recomendacao_271.pdf). Acesso em 25/05/2020.
8. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150(2):448-54.

9. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51:119-25.
10. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
11. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr*. 2008;153(6):752-7.
12. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009;8(5):295-315.
13. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.
14. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
15. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.
16. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-32.
17. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr*. 2008;153(6):752-7.
18. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Hoiby N. Effect of aerosolized rDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1070-4.
19. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):719-25.
20. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):874-82.
21. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806-12.
22. Konstan MW, Ratjen F. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):78-83.
23. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327-35.
24. Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(1):1-4.
25. Brasil, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Relatório de Recomendação da CONITEC nº 217, novembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- 26 Athanzio, RA et al.- Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística - J. bras. pneumol. vol.43 no.3 São Paulo May/June 2017- Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt\\_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf](https://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf) Acesso em: 25/05/2020.
- 27 Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):367-76. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.002> Acesso em: 28/05/2020.
- 28 Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-56. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>. Acesso em: 28/05/2020.
- 29 Protocolo clínico para o tratamento farmacológico das exacerbações pulmonares em portadores de fibrose cística no âmbito do Estado de Mato Grosso: condutas complementares. Disponível em: <file:///C:/Users/m12907754/Downloads/protocoloclinico-para-o-tratamento-farmacologico-[521-190318-SESMT]20(1).pdf>. Acesso em 27/05/2020.
- 30 Micromedex : [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/4C9BEE/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSH 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/DUPLICATIONSH docId=2708&contentSetId=31&title=COLISTIMETHATE+SODIUM&servicesTitle=COLISTIMETHATE+SODIUM) Acesso em 28/05/2020.
31. 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) Acesso em 28/05/2020
32. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrel A, . 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.



Documento assinado eletronicamente por **Jans Bastos Izidoro, Superintendente**, em 29/05/2020, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcílio Dias Magalhães, Subsecretário(a)**, em 29/05/2020, às 17:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 11:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabício Alencar de Miranda, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 13:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Soraya Figueiredo de Sousa Torres, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tamara Cristina de Souza, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Marcelo Cabral Tavares, Secretário de Estado Adjunto**, em 03/06/2020, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Coordenador(a)**, em 04/06/2020, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.mg.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **14787614** e o código CRC **9652B769**.