

**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ADESÃO DE ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA À
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA: FATORES
ASSOCIADOS**

Danielle Portella Ferreira

**Rio de Janeiro
Maio de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ADESÃO DE ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA À
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA: FATORES
ASSOCIADOS**

Danielle Portella Ferreira

**Rio de Janeiro
Maio de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ADESÃO DE ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA À
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA: FATORES
ASSOCIADOS**

Danielle Portella Ferreira

Dissertação apresentada à Pós-
graduação em Saúde da criança e
da mulher, como parte dos
requisitos para obtenção do título
de Mestre em ciências

Orientadora: Dr^aCélia Regina Moutinho de Miranda Chaves

**Rio de Janeiro
Maio de 2016**

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA

F383 Ferreira, Danielle Portella.

Adesão de adolescentes com fibrose cística à terapia de reposição enzimática: fatores associados / Danielle Portella Ferreira. – Rio de Janeiro, 2016. 125 f. il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

Orientadora: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Bibliografia: f. 93-115

1. Adesão à Medicação. 2. Fibrose Cística. 3. Terapia de Reposição de Enzimas.
I. Título.

CDD 22.ed. 615.5

Agradecimentos

Primeiramente a Deus.

À minha mãe Zilda Portella pelo apoio incondicional, pelo colo nos momentos mais difíceis. Obrigada por nunca me deixar desistir de meus objetivos, sempre me estimulando e me aconselhando.

Ao meu pai Edir de Souza por todo amor e apoio. Mesmo não estando mais entre nós, fez parte do início dessa trajetória, sei que sempre torceu pelo meu sucesso.

Ao meu noivo Ary Imperial pelo carinho dispensado, apoio incondicional, incentivo contínuo, paciência, dedicação a mim e compreensão nos momentos de ausência.

À Prof^a Célia Regina M Chaves, minha querida orientadora, agradeço por todos os valiosos ensinamentos. À senhora meu eterno carinho, respeito e admiração.

À minha chefe Mariana Cardim pelo estímulo para seguir a carreira acadêmica e apoio nos momentos de ansiedade e carinho!

Às mães e aos adolescentes do IFF, participantes do estudo, pela disposição e confiança em compartilhar suas experiências comigo, tornando possível a realização deste estudo.

Às pessoas que diretamente ou indiretamente, fizeram parte desta trajetória. Agradeço a todos que, ao meu lado, ou mesmo distantes, mas sempre com pensamentos positivos, contribuíram para que eu alcançasse meus objetivos.

Lista de figuras

- Figura 1 - Herança autossômica recessiva.....pág.20
- Figura 2 – A mutação da CFTR decorrente da deleção da fenilalanina na posição 508, localizado no braço longo do cromossomo 7.....pág.21
- Figura 3 – Critérios diagnósticos.....pág.23
- Figura 4 – Classes de mutações da CFTR.....pág.27
- Figura 5 – Creon®. Cápsulas com microesferas revestidos com proteção entérica.....pág.41
- Figura 6 - Idade mediana predita de sobrevivência nos EUA.....pág.43
- Figura 7 - Distribuição etária dos pacientes com FC no Brasil.....pág.44
- Figura 8 – Fatores que interferem na adesão.....pág.47
- Figura 9 – Fluxograma de pacientes selecionados para pesquisa.....pág.57
- Figura 10 - Número de abstenção de pacientes na dispensação da farmácia no ano de 2015 no centro de referência no RJ.....pág.68

Lista de quadros

- Quadro 1** – Algumas preparações enzimáticas disponíveis para uso.....pág.38

Lista de tabelas

Tabela 1 – Comparação de gastos com medicamentos de algumas doenças financiadas pelo MS e Estado, no Brasil de 2000 a 2007.....pág.36

Tabela 2 – Características sociodemográficas dos adolescentes com FC acompanhados no centro de referência no RJ de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.....pág.65

Tabela 3 – Características clínicas dos adolescentes com FC acompanhados no centro de referência no RJ de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.....pág.66

Tabela 4 – Fatores que podem facilitar ou dificultar a adesão ao uso da TRE relacionados com a adesão pelo método de dispensação da farmácia dos adolescentes com FC acompanhados no centro de referência no RJ de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.....pág.69

Tabela 5 – Características sociodemogárficas e a relação com a adesão pelo método de dispensação da farmácia dos adolescentes com FC acompanhados no centro de referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.....pág.71

Tabela 6 – Características clínicas e a relação com a adesão pelo método de dispensação da farmácia dos adolescentes com FC acompanhados no centro de referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.....pág.73

Lista de abreviaturas

CFTR	– Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CMB	- Circunferência Muscular do Braço
CMB/I	- Circunferência Muscular do Braço/ Idade
DNA	- Ácido Desoxirribonucléico
E/I	- Estatura / Idade
FC	- Fibrose Cística
FDA	- Food and Drug Administration
IFF	- Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IMC	- Índice de Massa Corporal
IMC/I	- Índice de Massa Corporal/ Idade
IP	- Insuficiência Pancreática
IRT	- tripsina imunorreativa.
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial de Saúde
REBRAFC	- Registro Brasileiro de Fibrose Cística
RJ	- Rio de Janeiro
SBNPE	- Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
SUS	- Sistema Único de Saúde
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRE	- Terapia de Reposição Enzimática
VFE	- Volume Expiratório Forçado
UI	- Unidade Internacional

Resumo

A sobrevivência de pacientes com fibrose cística (FC) aumentou significativamente devido à instituição de melhores regimes terapêuticos. Entretanto, a realização destes, necessita da adesão do paciente a este programa complexo de autocuidado. A insuficiência pancreática (IP) está presente na maioria dos pacientes e seu tratamento com reposição enzimática (TRE) é mandatório para a vida toda. Sua função é facilitar a digestão e regular a absorção de nutrientes, principalmente a gordura e vitaminas lipossolúveis. Tratamentos medicamentosos de longa duração apresentam diminuição da adesão ao longo do tempo, com alteração da dose ou interrupção do uso, levando à interferência na eficácia, qualidade de vida e aumento dos gastos públicos. Saber se o paciente adere a TRE e conhecer os fatores que se associam à adesão são essenciais para buscar novas estratégias de tratamento a fim de aprimorar o estado nutricional e melhorar o prognóstico da doença. Foi realizado um estudo transversal do tipo descritivo observacional com adolescentes com FC de dezembro de 2014 a dezembro de 2015 em um centro de referência no tratamento de Fibrose Cística no Rio de Janeiro. Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, os instrumentos utilizados para avaliar a adesão foram: o questionário de Morisky-Green e a dispensação de medicação na farmácia e também foi realizada entrevista com questionário estruturado para avaliação dos fatores associados à adesão. Foram entrevistados 44 adolescentes, segundo o método de análise de dispensação de medicamento da farmácia e o que utiliza o questionário de Morisky - Green, encontramos uma adesão de 45,5% e 11,4% respectivamente. Nos meses de fevereiro e dezembro houve menor dispensação do medicamento pela farmácia. Os pacientes que conseguiram o diagnóstico da doença mais precocemente foram mais aderentes. Os adolescentes mais velhos e as meninas aderiram menos a TRE. Os adolescentes que não levavam as enzimas quando comiam fora de casa, que tomavam as enzimas somente nas grandes refeições e aqueles com função pulmonar normal, com obstrução grave e muito grave apresentaram associação negativa estatisticamente significativa com adesão a TRE. Este resultado sugere que pacientes com função pulmonar normal, não sentem diferença quando deixam de tomar os medicamentos. Em contrapartida aqueles com obstrução pulmonar grave e muito grave, a falta de adesão a TRE pode contribuir para a piora da função pulmonar devido ao ciclo vicioso entre desnutrição e o declínio da função pulmonar. Desta forma, a baixa adesão pode levar a piora do estado nutricional, da qualidade de vida e do prognóstico da doença. O questionário de Morisky-Green é um instrumento inflexível e parece inadequado para pacientes com FC. Assim, são necessárias intervenções para aprimorar a qualidade da informação relacionada à doença e ao tratamento, com criação de estratégias e estudos longitudinais para clarear os fatores que dificultam e aumentam a adesão. Além de estimular o vínculo e a confiança entre os profissionais de saúde e os adolescentes com FC.

Palavras - Chaves: adesão à medicação, fibrose cística e terapia de reposição de enzimas.

Abstract

The survival of patients with cystic fibrosis (CF) has increased significantly due to the introduction of better treatment regimens. However, the realization of these requires the patient's adherence to this complex self-care program. The pancreatic insufficiency (PI) is present in most patients and their treatment with enzyme replacement therapy (ERT) is mandatory for life. Its function is to facilitate digestion and regulate the absorption of nutrients, especially the fat and fat soluble vitamins. Medical long-term treatment have reduced adherence over time, by changing the dose or by interrupting its use, which interferes in the efficacy, quality of life and increased public expenditure. Knowing whether the patient adheres to ERT and knows the factors that are associated with the treatment is essential to seek new treatment strategies to improve the nutritional status and improve the prognosis of the disease. A cross-sectional observational descriptive study was conducted with adolescents with CF from January 2015 to January 2016 at a referral center for the treatment of cystic fibrosis in Rio de Janeiro. Sociodemographic and clinical data were collected and the instruments used to assess adherence were: the questionnaire Morisky-Green and medication dispensing at the pharmacy. An interview with structured questionnaire to assess factors associated with adherence was also conducted. We interviewed 44 adolescents, according to the method of the pharmacy medicine dispensing analysis and using the questionnaire Morisky - Green, we identified an adherence for the treatment of 45.5% and 11.4% respectively. In the months of February and December there was a lower dispensation of medication by the pharmacy. Patients who were able to diagnose the disease earlier were more adherent. Older teenagers and girls adhered less to the ERT. Adolescents who did not take the enzymes when eating away from home, taking the enzymes only in large meals and those with normal lung function, with severe and very severe obstruction showed a statistically significant negative association with adherence to ERT. This result suggests that patients with normal lung function, feel no difference when they stop taking the drugs. In contrast, those with severe obstructive pulmonary disease and severe, lack of adherence to ERT can contribute to the worsening of lung function due to the vicious cycle of malnutrition and decline in lung function. Thus lower adherence can lead to worsening of the nutritional status, quality of life and prognosis of the disease. The questionnaire Morisky-green is an inflexible instrument and it seems inappropriate for patients with CF. Interventions are needed to improve the quality of information related to the disease and treatment, with the creation of strategies and longitudinal studies to clarify the factors that hinder and increase the adherence. Besides, it is also needed to stimulate the bond and trust between health professionals and adolescents with CF.

Key words: adherence to medication, cystic fibrosis and replacement enzyme.

Sumário

1- INTRODUÇÃO	pág.13
2- JUSTIFICATIVA.....	pág.17
3- OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS.....	pág.19
4 - REFERENCIAL TEÓRICO.....	pág.20
4.1 Fibrose Cística	pág.20
4.1.1 Histórico.....	pág.20
4.1.2 Epidemiologia	pág.21
4.1.3 Fisiopatologia.....	pág.21
4.1.4 Diagnóstico da FC.....	pág.24
4.1.5 Manifestações Clínicas	pág.26
4.1.5.1 Insuficiência Pancreática	pág.27
4.1.6 Estado Nutricional.....	pág.32
4.1.7 Tratamento.....	pág.35
4.1.7.1 Financiamento do tratamento.....	pág.37
4.1.7.2 Terapia de Reposição Enzimática	Pág.39
4.1.8 Prognóstico.....	pág.44
4.2– O adolescente e a condição crônica de saúde.....	pág.46
4.3- Adesão ao tratamento	pág.48

4.3.1 Métodos de adesão.....	pág.51
5- PRESSUPOSTO.....	pág.56
6- METODOLOGIA.....	pág.56
6.1 Tipo de estudo.....	pág.56
6.2 local de estudo	pág.57
6.3 População do estudo	pág.58
6.4 Coleta de dados.....	pág.60
6.4.1 Instrumento da pesquisa.....	pág.62
6.5 Questões éticas.....	pág.65
6.6 Análise estatística.....	pág.65
7-RESULTADOS.....	pág.67
8-DISSCUSSÃO.....	pág.76
9-CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	pág.89
10-REFERÊNCIAS.....	pág.93
11-APÊNDICES.....	pág.116
I- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	pág.116
II- Questionário socioeconômico.....	pág.119
III- Roteiro da entrevista.....	pág.120

IV- Ficha de coleta de dados do prontuáriopág.123

12- ANEXOS.....pág.123

I- Aprovação do comitê de ética.....pág.123

1- Introdução

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, causada por mutações no gene Regulador de Condutância Transmembranar. Sua incidência varia de 1/2500 a 1/3200 em nascidos vivos.¹ No Brasil, existe um paciente de FC para cada 7.358 nascidos vivos.²

A FC é identificada clinicamente por pneumonia crônica, insuficiência pancreática exócrina(IP), concentração elevada de eletrólitos no suor devido à hiperviscosidade dos líquidos produzidos pelas glândulas mucosas e à infertilidade masculina.³

O tratamento da FC é extremamente complexo e por tempo indeterminado, é baseado em prevenir por mais tempo possível a infecção respiratória, otimizar a função dos pulmões, estabelecer, conservar um estado nutricional adequado e tratar a IP⁴.

As manifestações digestivas são quase sempre secundárias a IP ou a distúrbios do trato gastrointestinal.⁵

A IP apresenta-se em cerca de 75% dos recém-nascidos, em 80-85% até o final do primeiro ano e em torno de 90% na idade adulta.⁶ Sempre que houver IP a terapia de reposição enzimática(TRE) é mandatória para a vida toda. Tem o objetivo de regular a absorção de macro e micro nutrientes, reduzir os sintomas gastrointestinais, facilitar a digestão das gorduras, manter o ritmo intestinal e fezes normais e obter ganho ponderal para conservar um bom estado nutricional.^{7,8}

No Brasil existem vários pacientes com FC e por ser uma doença crônica há necessidade de uso contínuo de vários medicamentos o que torna o custo do tratamento elevado para o Estado. Em 2005, visando regulamentar o atendimento ao paciente de FC no Sistema Único de Saúde (SUS), o Ministério da Saúde instituiu a portaria nº 338 de 29 de junho.⁹

Na FC existe uma rotina muito rígida de cuidados diários. Um dos principais é o tratamento nutricional, com a necessidade de dietas hipercalóricas, prescritas em seis refeições por dia, muitas vezes associadas à suplementos calóricos e à reposição enzimática naqueles com IP. Outra dificuldade são as frequentes e longas internações hospitalares. Desta forma é comum que pacientes com FC, se rebelem contra o tratamento.^{5,10}

Essa negação em relação ao tratamento é acentuada na adolescência que é uma fase de turbulências, descobertas, tomadas de decisões e conflitos internos em busca de identidade e amadurecimento para a vida adulta. Para eles, a doença crônica potencializa tais conflitos com repercussões no seu ambiente social, atividades diárias, sexualidade e relacionamento com outras pessoas, gerando limitações físicas e psicológicas.¹¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define adesão ao tratamento, quando a conduta do paciente em termos de tomar medicamentos, seguir dietas e executar mudanças no estilo de vida corresponde às recomendações acordadas pelos profissionais de saúde.¹² Estima-se que 50% dos pacientes portadores de doenças crônicas em países desenvolvidos sejam não-aderentes a terapias medicamentosas, sendo essa taxa superior em países em desenvolvimento.¹³

A baixa adesão ao tratamento do paciente com doença crônica é um problema grave que interfere negativamente na sua eficácia, na qualidade de vida e aumenta as despesas com a saúde. O valor desses gastos atinge cifras de centenas de bilhões de dólares por ano no mundo. Sendo assim a baixa adesão é um fator importante do ponto de vista econômico.¹³ Além disso, também, leva a problemas familiares, incapacidade parcial ou total, além da perda da produtividade e da qualidade de vida.¹⁴

A causa da não adesão ao tratamento medicamentoso é multifatorial, envolvendo planos terapêuticos complexos, prescrições médicas de difícil entendimento, negação da doença, insatisfação dos pacientes com os serviços de saúde, tratamento de doenças assintomáticas, aspectos socioeconômicos e crenças e cultura dos pacientes.¹⁵

A falta de adesão não deve ser considerada responsabilidade exclusiva do paciente, mas sim como algo que deixou de ser esclarecido ou pactuado no momento do atendimento no serviço de saúde. Acredita-se que, atuando desta forma, as intervenções com caráter multiprofissional sejam facilitadas e favoreçam o auto cuidado e a adesão ao plano terapêutico traçado.¹⁶

A avaliação da adesão ao tratamento pode ser feita utilizando diversos métodos diretos ou indiretos, entre eles: Monitorização de medicamento em fluidos corporais (dosagem sérica, fecal ou urinária); contagem de comprimidos; autorrelato; registro de dispensação de medicação na farmácia; registros de prontuários. Cada método tem vantagens e desvantagens e devem ser utilizados de acordo com os objetivos propostos.¹⁷

Pesquisas sobre FC têm melhorado os regimes terapêuticos e aumentado a sobrevivência desses pacientes em até aproximadamente 40 anos.¹⁸ Entretanto, a realização desse tratamento necessita da adesão do paciente às recomendações terapêuticas o que exige um programa complexo de autocuidado que ocupará uma parcela considerável do tempo de vida de pacientes e cuidadores.¹⁹

Apesar de mais de cinco décadas de pesquisa sobre adesão, o problema ainda persiste no cotidiano dos serviços de saúde.²⁰ Existem muitas pesquisas sobre adesão ao tratamento em doenças crônicas como diabetes e hipertensão. Entretanto, até o momento existem poucos estudos^{19,21-32} sobre a adesão ao tratamento da FC, dos 12 estudos internacionais somente 4 falam de criança e adolescente, 7 desses somente calcularam a prevalência de adesão, e na literatura nacional apenas um estudo foi encontrado²¹, que investigou a adesão ao tratamento em adultos com FC. Os métodos mais utilizados para calcular a prevalência de adesão foram o auto – relato e a avaliação de retirada de medicamentos da farmácia.

Desta forma, o objetivo deste estudo é verificar a prevalência e os fatores que interferem na adesão a TRE, em adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz. Espera-se com os resultados obtidos auxiliar no desenvolvimento de intervenções que objetivem aumentar a aderência dos pacientes com FC a TRE, contribuir para aprimorar a prática de cuidados dos profissionais de saúde e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida, o prognóstico e diminuir a desoneração dos cofres públicos.

2- Justificativa

A pesquisadora é técnica de enfermagem exercendo suas atividades há 10 anos no IFF no setor de doenças infecciosas pediátricas. Durante a prática diária de cuidar dos adolescentes com FC nos períodos de internação, pôde observar muitas condutas inadequadas em relação à realização da TRE e mesmo aqueles pacientes que se tratavam há muitos anos ainda possuíam dúvidas ou administravam as enzimas de forma errônea achando que estavam agindo corretamente.

Em 2012, a pesquisadora concluiu sua formação acadêmica em farmácia e ao realizar seu estágio curricular no serviço de farmácia ambulatorial do IFF, pode acompanhar o fornecimento de medicamentos para pacientes com FC e observar que alguns pacientes não retiram regularmente as enzimas pancreáticas no serviço de farmácia.

Para a obtenção de um bom estado nutricional é necessário realizar uma TRE adequada com orientação contínua. Estudos observaram o uso de enzimas pancreáticas de forma adequada em apenas 53%²² e 28%¹⁹ dos casos. A não adesão ao tratamento medicamentoso em doenças crônicas está diretamente relacionado ao aumento da morbimortalidade, redução da qualidade de vida e aumento dos custos com a saúde.^{33,34}

A não adesão a TRE causa aumento de sintomas como diarreia, dor abdominal e flatulências. Além disso, o paciente não consegue alcançar o peso ideal o que contribui para mais agudizações do quadro respiratório, conseqüentemente, mais internações piorando o prognóstico da doença.

Diante dessas experiências da pesquisadora acreditamos que um estudo sobre a adesão a TRE e os fatores que a influenciam seja de grande relevância para descobrir os pacientes com potencial de não adesão ao tratamento e auxiliar no desenvolvimento de intervenções que objetivem melhorar a aderência dos pacientes com FC a TRE e assim contribuir para um bom prognóstico da doença.

3- Objetivos:

Objetivo Geral

Verificar a adesão à terapia de reposição enzimática dos adolescentes com Fibrose Cística.

Objetivos Específicos

Descrever os dados sociodemográficos, antropométricos e clínicos da população estudada.

Identificar os fatores que facilitam e dificultam a adesão a TRE

Analisar as associações entre adesão a TRE e as características antropométricas, clínicas e sociodemográficos.

4- Referencial teórico

4.1- Fibrose Cística

4.1.1 – Histórico

As primeiras menções a possíveis crianças com FC foram encontradas na literatura a partir do século XVI, com descrições de autópsias.⁴

Em 1874, Demme observou em um recém-nato grande quantidade de fezes com odor fétido e aspecto gorduroso, relacionadas a alterações dos canais excretores do pâncreas.³

Em 1905, Landsteiner relacionou a IP à presença do íleo meconial. Após duas décadas, Fanconi associou a esta doença o comprometimento pulmonar.³⁵ Em 1938, Dorothy Andersen descreveu um conjunto de características clínicas, anatômicas, fisiológicas e epidemiológicas, denominando fibrose cística do pâncreas.³⁵

O termo mucoviscidose foi fundamentado por Farber em 1950, devido à grande quantidade de muco espesso presente nas secreções dos pacientes.³⁶

Em 1958, Gibson e Cooke padronizaram o teste de suor para identificação da FC, sendo utilizado até a presente data.³ Em 1979, Crossley observou o aumento da tripsina imunorreativa no sangue (IRT), método utilizado até hoje para triagem neonatal da FC.³

Em 1985, Tsui e outros localizaram o gene da FC no braço longo do cromossomo 7, o qual foi clonado e sequenciado em 1989²⁸. Neste mesmo ano, também foi reconhecida a proteína codificada pelo gene da FC, que foi nomeada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).²⁸

4.1.2 – Epidemiologia

A FC atinge aproximadamente 30.000 crianças e adultos nos Estados Unidos (1:10.633 nascidos vivos). Mais de 10 milhões de pessoas com o gene defeituoso não apresentam sintomas. É a principal doença genética letal que acomete as populações caucasianas. A FC é incomum entre os asiáticos (1:31.000 nascidos vivos) e nos afro-americanos (1:15.000 nascidos vivos).²

No Brasil estima-se que a incidência de FC é de 1 para cada 7.358 nascidos vivos.² Segundo dados da REBRAFC (Registro Brasileiro de Fibrose Cística) de 2014 no Brasil existem 3511 pacientes com FC, sendo 956 em São Paulo, 400 em Minas Gerais, 379 no Rio Grande do Sul e 219 no Rio de Janeiro.³⁸

4.1.3 – Fisiopatologia

A fibrose cística, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, ou seja, se expressa apenas em homozigotos recessivos, causada por mutações na CFTR. ¹

As manifestações clínicas que caracterizam a doença são observadas em indivíduos homozigotos recessivos para o gene para FC. Já os indivíduos heterozigotos raramente apresentam esses sintomas.³⁹ A partir do momento que cada um dos pais possui um gene para FC, a probabilidade, em cada gestação, dos filhos possuírem a doença é de 25%,⁴⁰ como mostra na Figura 1.

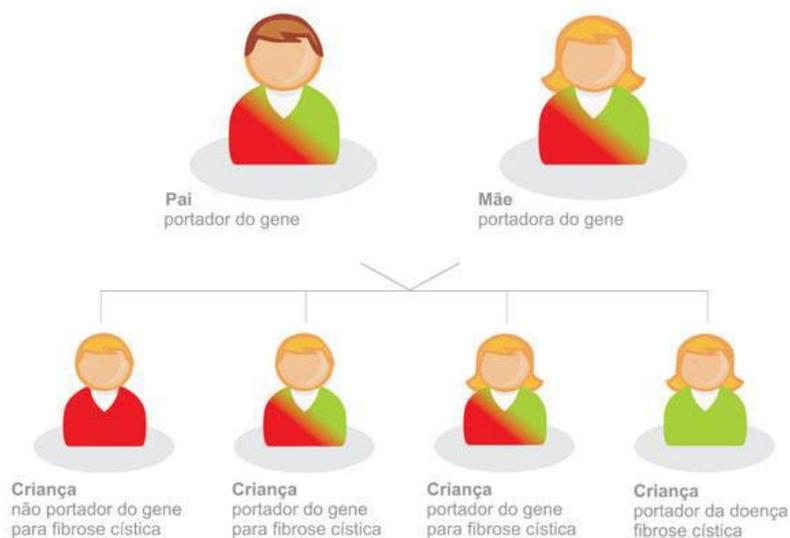


Figura 1: Herança Autossômica Recessiva. Fonte: Núcleo de ações e pesquisa em apoio a diagnóstico, 2015 ⁴¹

A CFTR é composta por 1480 aminoácidos.⁴² Na mutação específica Delta F 508 é observada a perda do resíduo de fenilalanina na posição 508 (Figura 2), não permitindo que a proteína afetada se enrole e se insira corretamente na membrana plasmática. Outras mutações até permitem que ocorra a inserção da proteína, mas esta não é ativada. Independente da mutação o maior comprometimento é com o canal do cloro, que não funciona corretamente em

células epiteliais de diversos tecidos como: sistema gastrointestinal, glândulas sudoríparas, ductos biliares, vasos deferentes.⁴³

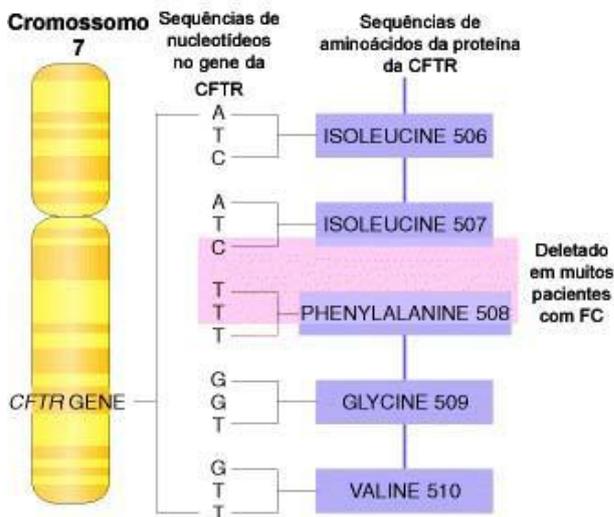


Figura 2: A mutação da CFTR decorrente da deleção da Fenilalanina na posição 508, localiza-se no braço longo do cromossomo 7. Fonte: Adaptado de Griffiths *et al* 2001.⁴⁰

O canal de cloro geralmente encontra-se fechado e quando é fosforilado pela proteína **quinase***, permite a secreção controlada de cloreto e fluido. A deficiência dessa secreção pode gerar insuficiência geral de vários órgãos como: pâncreas, intestino e pulmão.⁴⁴

*As proteínas quinases são enzimas que catalizam a fosforilação (adição de um grupo fosfato) de proteínas através da transferência de um grupo fosforilado de ATP. A fosforilação destes resíduos é responsável por estímulos extra e intra celulares que fornecem mecanismos eficientes para o controle da atividade das enzimas.⁴⁵

4.1.4 – Diagnóstico da Fibrose Cística

O diagnóstico baseia-se no histórico familiar de FC, na presença de manifestações respiratórias, gastrointestinais, teste para determinação da IRT positivo no recém-nato, teste de suor ou testes genéticos.³⁹

Geralmente o diagnóstico é feito após confirmação da alteração de eletrólitos pelo Teste do Suor (≥ 60 mmol/L de cloreto) em duas amostras e/ou presença de duas mutações no gene da CFTR.⁴⁶

Para avaliação da IRT é utilizada uma gota seca de sangue colhida de preferência entre o 3º e o 5º dia de vida, em um papel de filtro durante o teste do pezinho. A dosagem é realizada pelo teste de fluorescência de tempo resolvida, esta não poderá ultrapassar 110ng/ml, acima desse nível um novo exame deverá ser realizado em duas semanas não ultrapassando um mês de vida do recém-nato, pois após trinta dias os níveis de tripsinogênio caem, mantendo-se elevado deverá ser feito o teste de suor e/ou análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) para a confirmação do diagnóstico de FC.⁴⁷

O IRT foi incorporado aos exames essenciais do recém-nascido pela Portaria nº 822/MS em 2001 e tornou-se obrigatório no Rio de Janeiro somente em 2011.⁴⁸ Fato relevante tendo em vista que o quanto antes for o diagnóstico, mais precoce irá iniciar o tratamento e melhor será o prognóstico da doença.

Ao identificar valores elevados de IRT no sangue do recém-nascido, se realiza o teste de suor. Este é considerado padrão ouro para diagnóstico da FC, apresenta alta sensibilidade e especificidade (maior que 95%), custo reduzido e não invasivo. É um procedimento no qual se faz a dosagem quantitativa de

cloretos no suor, conseguido pelo método de iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson e Cooke.⁴⁶

O teste é realizado com o suor retirado do antebraço de crianças ou da coxa de bebês. A droga utilizada para aumentar a produção de suor é a pilocarpina que é administrada na pele com o auxílio de fraca corrente elétrica. O suor é recolhido por um papel absorvente ou gaze, sendo posteriormente analisado no laboratório.⁴⁶

Pacientes com valores de cloreto ≥ 60 mmol/L são diagnosticados com FC, naqueles com valores ≥ 30 mmol/L é indicado a repetição do teste de suor e análise do DNA, conforme pode ser visto na figura 3.⁴⁹

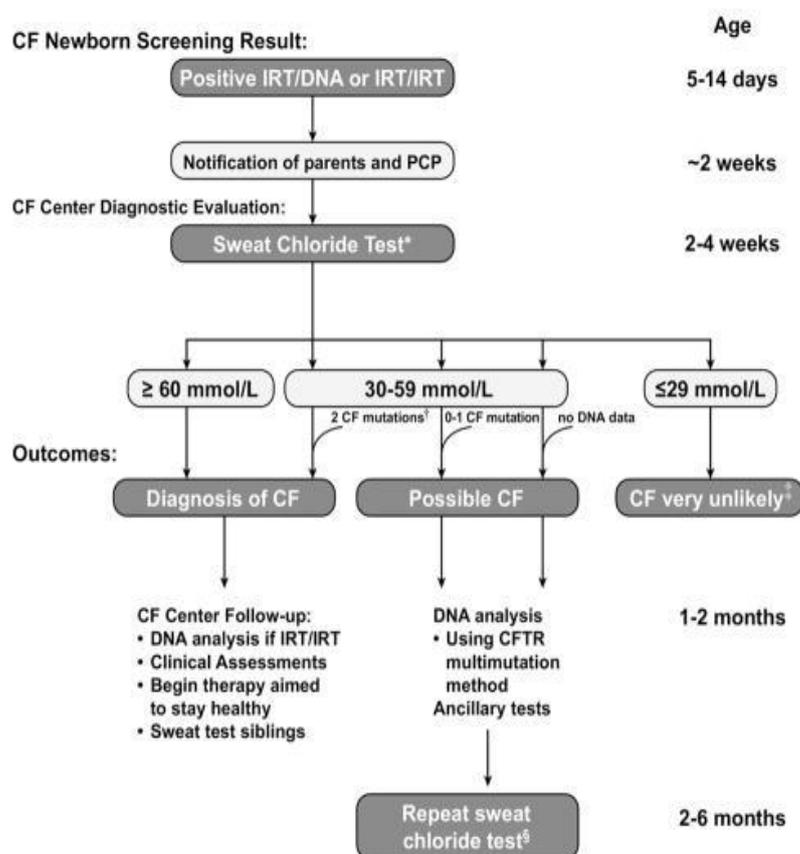


Figura 3 - Critérios diagnósticos: IRT elevado, realizar teste de suor, se der igual ou acima de 60 mmol/L é positivo para FC, se der maior ou igual a 30 mmol/L repetir o teste de suor e realizar análise do DNA. Fonte: Farrel *et al*,2008.⁴⁹

A partir de 1989, foi possível a determinação do gene da doença por meio do exame direto do material genético (reação em cadeia da polimerase – PCR), permitindo a detecção precoce da doença no período pré-natal e também um diagnóstico pré-concepcional, em famílias com histórico da FC,⁵⁰mas infelizmente, no Brasil menos de 50% dos pacientes até 2014 realizou investigação genética.³⁸ Atualmente são conhecidos quase 2000 mutações.³⁸

4.1.5 - Manifestações Clínicas

O gene defeituoso afeta células de vários órgãos e cada indivíduo apresenta respostas clínicas diferentes. As alterações patológicas localizam-se nas glândulas produtoras de muco de todo o organismo e obstrução dos ductos pancreáticos, degenerando em atrofia com fibrose extensa, podendo aparecer alterações nas glândulas salivares, vesícula biliar, fígado, coração, artérias, órgãos de reprodução, músculo liso e pulmões. ⁴⁴

O sintoma respiratório mais comum é a tosse persistente, que começa seca e evolui para produtiva com liberação de escarro espesso e muito purulento. A infecção e a inflamação no trato respiratório observadas na FC são as causas da destruição pulmonar. É evidenciado que 80% dos pacientes com FC possuem colonização por *Pseudomonas*, que apresentam dificuldade de ser eliminados dos pulmões produzindo um ciclo de inflamação crônica, danos tissulares e obstrução. ³⁹

No sistema reprodutor pode se observar: puberdade tardia, azoospermia em até 95% nos homens e infertilidade em 20% das mulheres.⁴⁶

A primeira manifestação digestiva na FC é o íleo meconial, por bloqueio do íleo terminal por um mecônio extremamente espesso, que aparece em 20% dos pacientes.⁴⁶

4.1.5.1- Insuficiência Pancreática

As manifestações digestivas são quase sempre secundárias à IP ou a distúrbios do trato gastrointestinal. A distensão abdominal, esteatorreia (fezes gordurosas e volumosas) e redução de peso são sinais e sintomas indicativos da má absorção intestinal.⁵¹

O bloqueio dos canalículos pancreáticos por tampões mucosos dificulta a liberação das enzimas para o duodeno, acarretando má digestão, dificuldade de absorção de gorduras, proteínas e carboidratos, causando diarreia crônica, fezes volumosas, gordurosas, descoloradas, de odor específico e desnutrição energética proteica, acentuada por outros fatores relacionados à FC.⁵¹

O pâncreas é uma glândula com estrutura lobulada, com duas populações de células, as endócrinas responsáveis pela produção de hormônios e as exócrinas que produzem enzimas digestivas.⁵²

O pâncreas exócrino é responsável pela produção de enzimas para a digestão dos alimentos no intestino e da secreção de bicarbonato que torna o meio alcalino e facilita a atividade enzimática para a hidrólise dos substratos.⁵³

As enzimas liberadas são proteolíticas, lipolíticas e amilolíticas responsáveis, pelo desdobramento em moléculas menores das proteínas, gorduras e hidratos de carbono respectivamente, contidos na alimentação, para que facilite a absorção pelo epitélio intestinal.⁵⁴

O rendimento da ação das enzimas sobre os substratos depende de condições físico-químicas, tais como: proporção entre enzima e substrato, pH, temperatura, presença de alguns ativadores. Qualquer alteração no equilíbrio entre enzimas e substratos, cria situações que os nutrientes não sejam totalmente digeridos para a absorção através do epitélio intestinal, contribuindo para a síndrome da má absorção.⁵⁵

A FC é a causa mais comum de IP exócrina na infância.⁵⁶No pâncreas a proteína CFTR tem como função secretar fluido com alta porção de bicarbonato de sódio. Qualquer causa que leve a obstrução crônica de pequenos ductos pode causar disfunção exócrina.⁵⁷

A secreção pancreática se precipita no interior dos canais, ocorrendo a obstrução e dilatação dos mesmos, a seguir, ocorre destruição progressiva do tecido secretor exócrino, sendo substituído por tecido fibroso.⁵⁷

O paciente com FC pode apresentar IP por obstrução dos ductos pancreáticos por tampões, inibição da endocitose (absorção celular através da membrana celular) nas células acinares (porção do pâncreas que elaboram as enzimas) ou desequilíbrio na membrana (lipídeos) das células. Essas anormalidades podem ser isoladas ou combinadas.⁵⁸ É estimado que cerca de 90% dos pacientes com fibrose cística apresentam IP.⁵⁹

Um percentual pequeno de pacientes com FC possui mutações mais brandas da CFTR e podem manter a função pancreática suficiente, mas que pode declinar com o passar dos anos.⁵⁶ Pacientes com FC e IP tendem a ter as mutações da CFTR de classe I (quando o problema está na produção da CFTR portanto a mesma é ausente) e de classe III (quando o defeito está na regulação, ou seja, existe a CFTR mas, não é funcional) e geralmente são mutações graves.⁵⁸

Os tipos de mutações da CFTR podem ser vistos na figura 4.

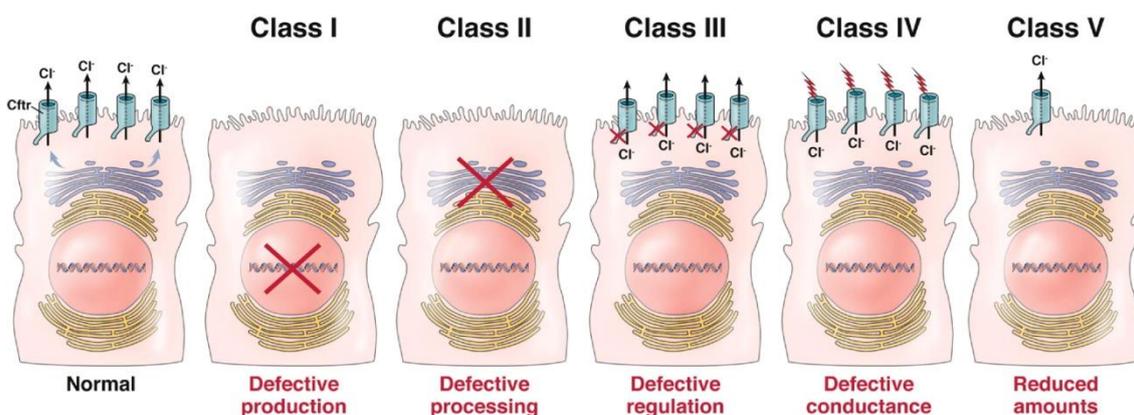


Figura 4: classes de mutações do CFTR. Categorias de mutações CFTR com mutações, resultando em: nenhuma síntese (classe I), processamento defeituoso (classe II), regulação defeituosa (classe III), condutância defeituosa ou deficiente (classe IV), e diminuição da quantidade de proteína CFTR funcional (classe V). Fonte: Browitz e Gelfond,2013.⁵⁸

A diminuição da concentração luminal das lípases e proteases acarreta digestão inadequada de gorduras e proteínas e, como consequência, ocorre a má absorção com considerável perda fecal desses nutrientes, acarretando em diarreia crônica e distensão abdominal.⁵⁹

Os principais sinais da IP são a esteatorreia e a desnutrição. A esteatorreia tem alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de IP exócrina,

mas não é encontrada em todos os casos. Além disso, ocorre somente quando 95% da função pancreática está comprometida. Alguns pacientes só apresentam como manifestação da má absorção, a dificuldade de ganho ponderal.⁵⁶

Como a IP leva à má digestão e absorção, pode acarretar dificuldade de crescimento, disfunção cognitiva associada a dificuldade de absorção de vitamina E (vitamina lipossolúvel) , e rápido declínio da função pulmonar.⁵⁸

É importante determinar rapidamente e precisamente a função pancreática destes pacientes para tratar a má digestão e otimizar o estado nutricional mas também evitar que utilizem enzimas pancreáticas desnecessariamente .⁶⁰

Todos os pacientes com FC e aqueles com diarreia crônica, esteatorreia, dor abdominal, falência no desenvolvimento e perda de peso devem realizar testes de avaliação da função pancreática exócrina.⁶¹

Alguns pacientes com IP exócrina também podem desenvolver disfunção do pâncreas endócrino evolutivamente, manifestando o diabetes relacionado à fibrose cística.⁶² O tecido endócrino do pâncreas com aumento da idade perde células e a glândula começa a ser substituída por tecido fibroso e gordura, podendo ocorrer intolerância a glicose e diabetes mellitus que acomete cerca de 8% a 15% dos pacientes com FC.⁶³

O diabetes relacionado à FC é a principal complicação extrapulmonar e pode ter características tanto do diabetes insulino-dependente como diabetes por resistência periférica à insulina.⁶⁴

O diagnóstico da IP pode ser dividido em: testes diretos e indiretos.

Como exemplo de teste direto podemos citar o teste da secretina-colecistoquinina, que é considerado padrão ouro para confirmação da IP. Porém é pouco usado, por ser muito invasivo. Exige a introdução de uma sonda nasoenteral no paciente e administração de medicação endovenosa, também não é padronizado para uso em pacientes pediátricos.⁶⁶

Os testes indiretos são mais simples, menos invasivos, mais rápidos e menos dispendiosos que os testes diretos, por isso são muito utilizados em pacientes pediátricos.⁶⁵

O balanço da gordura fecal por 72hs (método de Van de Kamer) e dosagem de elastase pancreática 1 nas fezes são alguns testes indiretos utilizados para avaliar a função pancreática exócrina.

A coleta de fezes por 72 horas para dosagem de gordura (titulação Van de Kamer), considerado padrão ouro para quantificação de esteatorréia, mas é inespecífico para doenças pancreáticas.⁶⁰

A medida da Elastase 1 fecal, considerada de fácil realização e sensível para identificar pacientes com FC que possuem ou não IP,⁵² essa medida pode ser utilizada para detecção precoce da função pancreática em crianças com FC a partir de duas semanas de vida, pois nessa idade a elastase fecal atinge concentrações do adulto.⁶⁷

A elastase 1 pancreática é uma enzima proteolítica produzida exclusivamente pelo pâncreas. Quando passa pelo intestino se mantém estável com alta concentração nas fezes.⁶⁰ A elastase 1 pancreática é determinada dentro de uma faixa de valor que vai de 15 a 500 µg E1 /g de fezes. Os resultados

com concentrações < 100µg/g, 100-200 µg/g, e de > 200 é considerado µg/g são considerados com IP grave, leve e função pancreática normal, respectivamente. Para a realização do exame apenas uma amostra com 0,1g de fezes se faz necessário.⁶⁷

4.1.6 - Estado nutricional

Os parâmetros mais utilizados para avaliação nutricional são: peso, estatura, perímetro cefálico, índice de massa corporal (IMC), circunferência muscular de braço (CMB) e pregas cutâneas associados ao gráfico de crescimento padronizado para idade e sexo. Esses parâmetros são fundamentais para o acompanhamento nutricional adequado.⁶⁸

A monitorização e orientação nutricional em cada visita ao centro de saúde (ideal a cada 3 - 4 meses) é imprescindível para os pacientes com fibrose cística, para observar o crescimento, ganho ponderal, e a perda de gordura fecal.⁶⁹

A desnutrição é um dos principais fatores de mau prognóstico. Por isso a prevenção da mesma é um dos principais objetivos no tratamento da FC.⁶⁸

Os problemas nutricionais apresentados pelos pacientes com FC são multifatoriais e podem ser atribuídos à falta de equilíbrio energético resultante da doença respiratória crônica, dificuldade de absorção dos nutrientes causada pela

IP, antibioticoterapia, anorexia, refluxo gastroesofágico, metabolismo aumentado, principalmente na presença de infecções e estresse.⁷⁰

Para lactentes com FC, clinicamente estáveis, o aleitamento materno é orientado pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE). Naqueles com sinais clínicos da doença e/ ou comprometimento nutricional, após avaliação, deve-se aumentar as calorias, utilizar TRE e em alguns casos reduzir a acidez gástrica.⁶⁸

A introdução de dieta rica em gorduras é considerada um dos fatores responsáveis pelo aumento da sobrevida dos pacientes com FC. Eles precisam de um aporte de gordura maior que o recomendado para a população geral, aproximadamente 40% do valor calórico total.⁷¹

A meta da orientação nutricional é antecipar o diagnóstico e tratar os déficits nutricionais e suas complicações. O ideal é alcançar o IMC adequado, aumentar e equilibrar a ingestão energética, de vitaminas e de minerais, além de reduzir a má digestão e a dificuldade de absorção. Para isso, deve-se incluir à TRE, dietas hipercalóricas e hiperlipídica e suplementação calórica e de micronutrientes.^{46,68}

Uma alimentação adequada é tão importante quanto os medicamentos.⁴⁶

Em pacientes com FC, a eutrofia está relacionada ao sucesso do tratamento e corresponde ao IMC/Idade (IMC/I) percentil maior ou igual a 50, quando avaliado a Estatura / Idade (E/I) percentil maior ou igual a 10 e percentil maior ou igual a 5 quando avaliado a circunferência muscular do braço/idade

(CMB/I) nas curvas de crescimento, segundo os Consensos de Nutrição na FC, que são mais rigorosos quanto aos pontos de corte.⁷²

Quando o paciente com FC apresenta exacerbações respiratórias consequentes de infecções pulmonares graves, ocorrem períodos de ingestão calórica deficiente, coincidente com episódios de gasto energético elevado. O reconhecimento e o tratamento por parte de toda equipe é fundamental para evitar progressiva deterioração do estado nutricional.⁷³

A insuficiência pancreática exócrina pode produzir má absorção e deficiências de vitaminas lipossolúveis (A,E,D e K) que são absorvidas no trato gastrointestinal juntamente com a gordura da dieta, devido à dificuldade de absorção grande parte dos pacientes pode desenvolver deficiências destas vitaminas.⁶¹ Por isto, é importante a dosagem anual das vitaminas E, A , D e K e muitas vezes a suplementação destas se faz necessária.⁷⁴

A vitamina A tem importante função na visão, desenvolvimento do tecido epitelial, processo imunológico e reprodução normal, por isso é essencial para o crescimento e desenvolvimento do esqueleto, partes moles e células epiteliais.⁷⁵

A deficiência de vitamina D pode gerar irritabilidade, sudorese, retardo do crescimento e má formação dos ossos devido à dificuldade de mineralização da matriz orgânica.⁷⁶ A diminuição da concentração de vitamina D, aumenta a produção de hormônio da paratireoide, que estimula a reabsorção óssea, que contribui para osteopenia e osteoporose.⁷⁷

A vitamina E protege as membranas celulares contra a destruição oxidativa, auxiliando na imunocompetência e na reparação das membranas.⁷⁵

A vitamina K atua na produção de protrombina, que é fundamental para a coagulação do sangue. Também está envolvida na formação da osteocalcina que participa do metabolismo ósseo. A deficiência desta também pode levar a osteopenia e osteoporose.⁷⁷

A nutrição enteral complementar, com a utilização de sondas (nasogástricas ou nasojejunais) ou gastrostomias, deve ser pensada quando a nutrição oral não for suficiente para a recuperação e manutenção do estado nutricional.⁶⁸

Mudanças e adaptações comportamentais e educação nutricional são os pilares para que um tratamento nutricional obtenha sucesso.

4.1.7 – Tratamento

Ainda não foi encontrada a cura para FC. O tratamento é baseado na sintomatologia e tem prolongado a perspectiva de vida para até 40 anos. Os objetivos do tratamento consistem em: remover as secreções, prevenir e tratar a infecção pulmonar, cuidar da IP, manter um bom estado nutricional e evitar a obstrução intestinal.⁷⁸

O protocolo de tratamento da FC foi instituído em 10 de maio de 2010 por meio da portaria Nº 224, no que diz respeito ao tratamento das manifestações pulmonares o paciente deverá ter um programa de fisioterapia respiratória, hidratação, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação de secreções e ressalta a importância da alfaDornase que é administrada por via

inalatória promove degradação do DNA extracelular em pequenas partes, diminuindo a viscosidade do escarro. Recomenda-se a dosagem de 2,5mg, que deverá ser utilizado por meio de um inalador a jato uma a duas vezes ao dia.⁷⁹

Para o tratamento da IP é preconizado o uso das enzimas pancreáticas a fim de aumentar o coeficiente de absorção de gordura, reduzir a frequência de evacuações, melhorar o aspecto das fezes e ganho ponderal .⁷⁹

Para otimizar o transporte ciliar, fluidificar o escarro e promover a hidratação de superfície das vias aéreas usa-se nebulização com solução salina hipertônica, por curto prazo. Quando utilizada concomitantemente com a alfaDornase ocorre sinergismo melhorando a obstrução crônica.⁸⁰

Os antibióticos são utilizados no tratamento dos pacientes com FC e podem ser administrados por via oral, intravenosa ou inalatória. Seu uso é direcionado para profilaxia, manutenção e tratamento das infecções pulmonares, baseando-se na colonização bacteriana presente. ⁸⁰

Devido à resposta broncoconstrictora ser frequente em pacientes com FC, os broncodilatadores são utilizados para relaxar as células musculares lisa gerando o dilatamento dos brônquios e são utilizados principalmente antes da realização da fisioterapia respiratória com o objetivo de aprimorar o fluxo respiratório e facilitar o mecanismo de depuração do muco nas vias aéreas .⁸¹

A fisioterapia respiratória ajuda minimizar a evolução da doença. Tem como objetivo otimizar a depuração do muco e a ventilação pulmonar.⁸⁰

Os pacientes com IP necessitam repor as enzimas pancreáticas para facilitar a digestão e absorção das dietas ricas em gorduras e das vitaminas lipossolúveis a fim de manter um bom estado nutricional.⁸

4.1.7.1- Financiamento do tratamento

Vários medicamentos são prescritos e utilizados para retardar a progressão da doença, atuando nos problemas nutricionais e pulmonares e suas consequências.

Visando a promoção racional de medicamentos o Ministério da saúde estabeleceu os critérios de diagnóstico de cada patologia, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis, as doses corretas e mecanismos de controle e acompanhamento, por intermédio dos Protocolos clínicos e Diretrizes terapêuticas (PCDT)⁸².O protocolo para tratamento da FC foi estabelecido em 10 de maio de 2010 por intermédio da portaria N° 224 ⁷⁹.

Em 31 de julho de 2013 foi publicada a Portaria GM/MS n° 1554 que definiu as novas regras de financiamento e execução do componente especializado da assistência farmacêutica onde as enzimas pancreáticas foram incluídas.⁸³

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde.⁸³

A regulamentação e o financiamento é competência do MS, mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde

dos Estados e Distrito Federal sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças, como a Fibrose Cística.⁸³

O financiamento dos medicamentos que integram o componente especializado no Brasil vem aumentando a cada ano (tabela 1) seja pelo aumento de doenças contempladas pelo programa ou aumento da quantidade de fármacos e apresentações farmacêuticas incluídas ao longo dos anos⁸² e possivelmente também pelo uso inadequado ou pela falta de adesão aos medicamentos fornecidos.

Tabela 1: Comparação de gastos com medicamentos de algumas doenças financiadas pelo MS e pelo Estado. Brasil, 2000-2007.

Doenças atendidas	2000	2007
Fibrose Cística	14.708.955,77	24.852.171,17
Epilepsia	6.717.899,47	21.267,946,38
Psoríase	4.641.481,34	5.392.881,63

Fonte: tabela extraída e adaptada de Carias *et al*,2011⁸².

Em 2011 o RJ recebeu para financiamento de medicamentos que fazem parte do componente especializado da assistência farmacêutica (incluindo as enzimas pancreáticas) o valor de R\$38.317.570,94 do MS e R\$3.138.995,48 do Estado , total de R\$41.456.566,42.⁸⁴

4.1.7.2 - Terapia de reposição enzimática

O tratamento com reposição enzimática é o único disponível para a IP e deve ser iniciado logo após o diagnóstico.⁸⁵ Desta forma, sempre que houver IP exócrina a reposição enzimática é mandatório.⁷

As enzimas exógenas podem ser de origem suína e bovina e já estavam disponíveis nos EUA para tratamento da IP desde 1938, antes da promulgação da lei federal de alimentos e cosméticos. Em 2004 após uma avaliação dos produtos utilizados na TRE foi constatado que eles não atendiam às exigências de preparação. Então, a *Food and drug administration* (FDA) anunciou que todos os produtos utilizados para TRE, inclusive aqueles que ainda buscavam a autorização para a comercialização deveriam realizar ensaios clínicos para demonstração de eficácia e segurança.⁵⁸

Em 2012, foram aprovados pela FDA 5 produtos com microesferas de liberação lenta de uso oral para TRE.⁵⁸ No quadro abaixo estão algumas preparações disponíveis no Brasil.

Quadro 1: Algumas preparações enzimáticas disponíveis para uso no Brasil.

	Lipase	Protease	Amilase
Cotazym	8000	30000	30000
Creon	10000	33.200	37.500
Creon	25.000	74.700	62.500
Pancrease	4.000	25.000	20.000
Pancrease MT10	10.000	30.000	30.000

Ultrase	4.500	25.000	20.000
Ultrase MT12	12.000	39.000	39.000
Panzytrat	25.000	1.250	22.500

Concentrações enzimáticas em unidades internacionais (UI) por cápsula/tablete

A Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010 publicou os PCDTs incluindo neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico confirmado ou com suspeita de fibrose cística e com evidência clínica de IP.⁷⁹

É recomendado que a prescrição das enzimas pancreáticas seja realizada por médicos especialistas, vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Devendo ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.⁷⁹

Sendo obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado e a assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.⁷⁹

As enzimas mais utilizadas são cápsulas de microesferas com liberação entérica (revestida com película ácido resistente) que evitam a desnaturação das enzimas no ambiente ácido do estômago e facilita a liberação no intestino delgado.⁸⁵ Em pacientes com sonda nasojejunal é indicado o uso de enzimas em pó como por exemplo o Cotazym, associado a um inibidor de bomba de próton.³⁵

Pacientes com FC podem ter redução na liberação de bicarbonato duodenal que é necessário para neutralizar o ácido gástrico, quando isso ocorre, para evitar o retardo na dissolução da proteção entérica das enzimas pancreáticas ou a sua inativação devido ao baixo pH, se faz necessária a inibição da secreção de ácido gástrico com o uso de antagonista de receptor de H₂ ou inibidores da bomba de próton.⁵⁸

As enzimas se dissolvem em um pH de 5,5 a 6,0 e não precisam de absorção para exercer seu efeito, pelo contrário a atividade terapêutica total ocorre no lúmen do trato gastrointestinal, como elas são proteínas sofrem digestão proteolítica e são absorvidas como peptídeos e aminoácidos.³⁵

Os grânulos não devem ser macerados tão pouco mastigados, o que resultaria na perda da sua proteção entérica e conseqüentemente diminuição da sua atividade. A ativação das enzimas pancreáticas na mucosa oral pode gerar lesões locais, com desenvolvimento de ulcerações.⁶⁵

As enzimas pancreáticas devem ser administradas em todas as refeições, lanches e bebidas que contenham gordura. Frutas (exceto abacate e açaí), vegetais e legumes (exceto batatas, feijão e ervilha) e refrigerantes não necessitam da TRE.⁷¹

Mecanismo de ação das enzimas pancreáticas⁴⁵:

- Lipase hidrolisa as gorduras;
- Amilase hidrolisa os carboidratos ;
- Protease hidrolisa as proteínas.

Quando a TRE é realizada de forma adequada observa-se melhora clínica como: redução do volume e aumento da consistência das fezes, ganho de peso corpóreo e melhora do estado nutricional.⁷

A educação e orientação sobre a quantidade ideal de enzimas devem ser ajustadas pelo médico e nutricionista junto com a família, de acordo com o ganho de peso, número de evacuações e características das fezes do paciente.⁸⁰

O acompanhamento deve ser contínuo, pois os ajustes nas doses são frequentes em razão das alterações na dieta, das necessidades nutricionais com o crescimento e idade ou com o surgimento de complicações.³⁹ O ideal é que seja monitorizado a TRE em consultas periódicas (mensais no primeiro ano de vida e após a cada 3-6 meses).⁶⁹

A dosagem recomendada de enzima deve ser inferior a 2500 UI de lipase/kg de peso por refeição ou menos de 4000UI de lipase/g de gordura por dia. Com base no peso a TRE deve começar com 500UI de lipase/kg por refeição em crianças maiores de 4 anos e nas menores de 4 anos é indicado 1000UI lipase/kg por refeição.⁷²

Para o melhor aproveitamento da TRE, é recomendado: ⁶⁹

- 1- Dar as refeições em blocos, de preferência a cada 3 ou 4 horas;
- 2- Evitar comer petiscos fora da hora;
- 3- Tomar as enzimas imediatamente antes de comer;
- 4- Tomar as enzimas em todas as refeições, inclusive lanches;
- 5- Ajustar a dose de acordo com a quantidade e tipo de alimento ingerido;
- 6- Observar alterações no aspecto das fezes;

- 7- Observar mudanças no peso;
- 8- Deve ser ingerida com água;
- 9- Não pode ser macerada;
- 10- Não pode ser mastigada.

As formulações contendo enzimas pancreáticas (lípase, protease e amilase) evoluíram desde o uso de formulações de liberação rápida, sem proteção até formulações de microesferas com proteção ácido resistente (Figura 5) e concentrações variadas de enzimas por cápsulas.⁴⁶



Figura 5 :Creon®. Cápsulas com microesferas revestidas com proteção entérica. Fonte: Solvay Pharmaceuticals.⁸⁶

Para crianças ou lactentes que tenham dificuldade em deglutir a cápsula inteira, é recomendado abri-las e ofertá-las com leite materno, fórmula infantil ou preferencialmente, suco ou papa de fruta ácida. O ideal é oferecer em uma colher em dose única, não misturando em toda a porção que será oferecida.⁸⁷

O sucesso da TRE depende de vários fatores, como o tipo de enzima, dose, esvaziamento gástrico, quantidade de gordura da dieta, modo e tempo de administração, forma de armazenamento da enzima e a utilização das enzimas em todas as refeições que contenham gordura inclusive as pequenas refeições.³⁵

O uso das enzimas pancreáticas também melhora a absorção de vitaminas lipossolúveis por viabilizar a absorção de gorduras.³⁵

O uso excessivo (doses maiores que 6000UI lipase/kg por refeição por mais de 6 meses ou mais de 13000UI/Kg dia) tem sido associado ao aparecimento de colonopatia fibrosante, processo fibrótico intestinal grave associado a estenose e, em alguns casos, a ascite.⁸⁸

A hiperuricosúria e reações alérgicas têm sido encontradas como efeitos adversos da TRE, mas são raras.⁵⁸

4.1.8 – Prognóstico

A média de idade de pacientes com FC aumentou gradativamente com o passar dos anos. Segundo dados da *CysticFibrosis Foundation* (CFF), nos EUA era de 27 anos em 1985 e passou para quase 40 anos em 2009, ano que foi realizada a pesquisa⁸⁹ (figura 6). Para se obter um prognóstico favorável é necessário que os pacientes sejam atendidos em centros especializados.⁵⁶

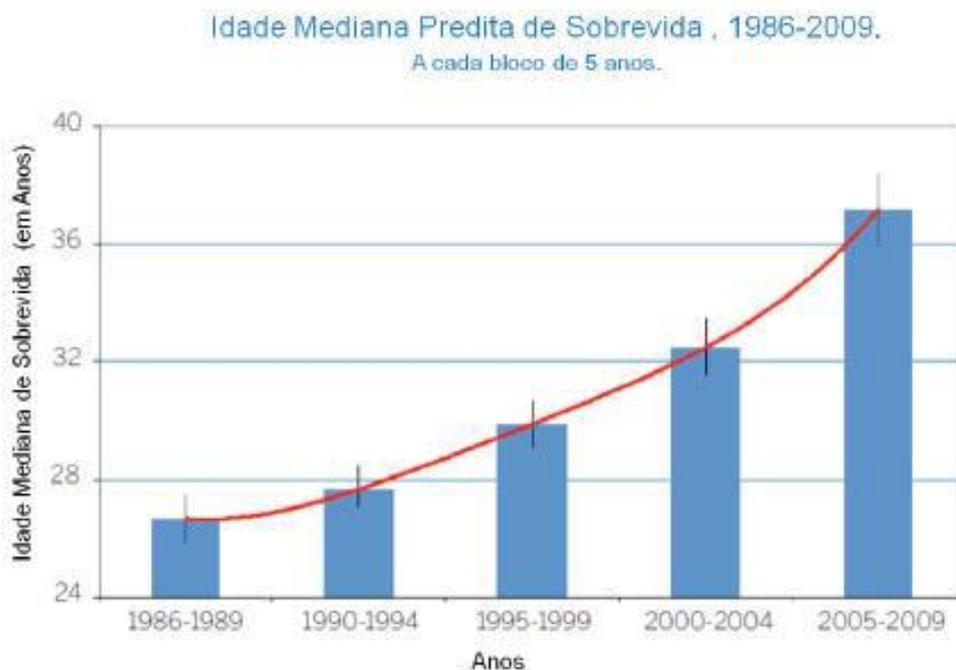


Figura 6: Idade mediana predita de sobrevida nos EUA de 1986-2009. Fonte: CFF- Patient Registry,2009.⁸⁹

No Brasil a idade média dos pacientes com FC é 13,6 anos (figura 7), 25% dos pacientes têm 18 anos ou mais e a idade média de óbito é 19,8 anos.³⁸ É possível notar a grande diferença entre os EUA e o Brasil, no nosso país poucos pacientes chegam aos 40 anos.

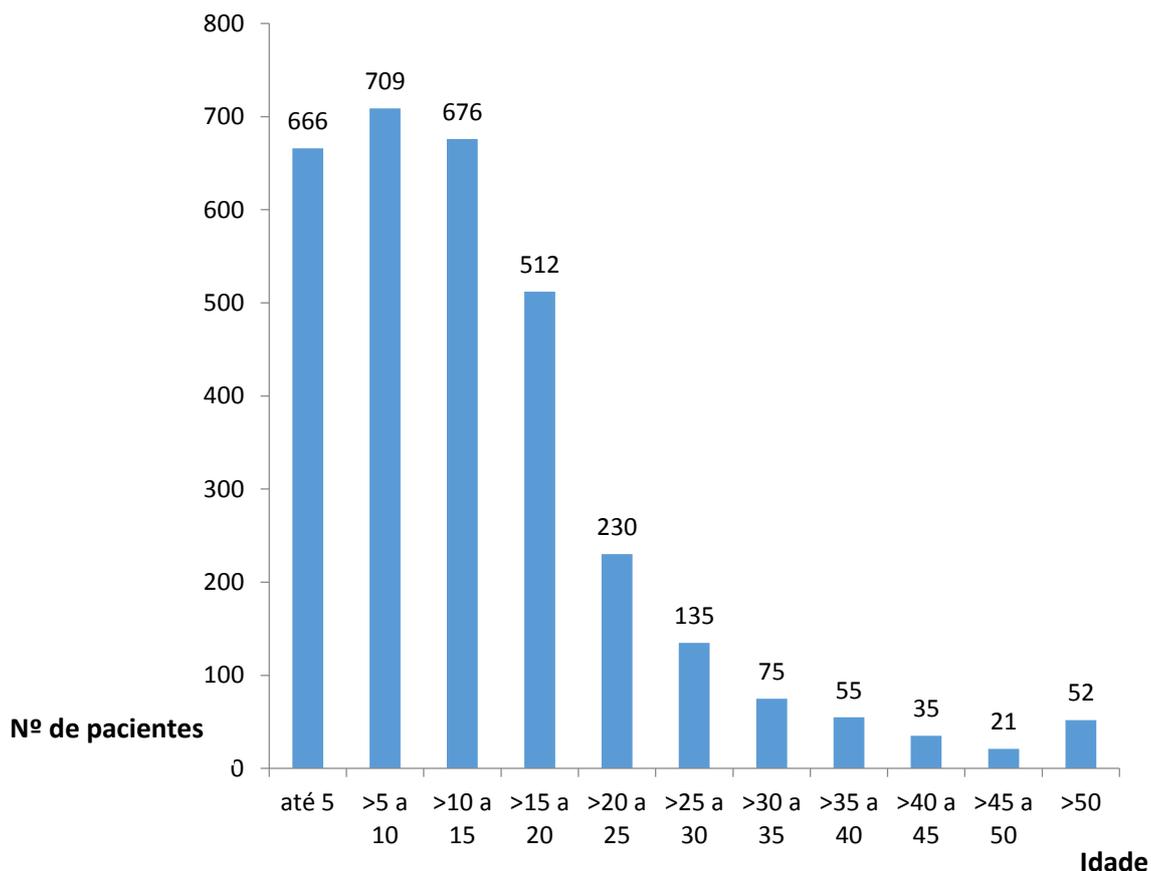


Figura 7: Distribuição etária dos pacientes com FC no Brasil em 2014.
 Fonte: REBRAFC³⁸, 2014.

4.2- O adolescente e a condição crônica de saúde

O adolescente é o indivíduo que vivência uma fase evolutiva, única e exclusiva da espécie humana, na qual acontecem intensas e grandes transformações físicas, emocionais e sociais que o levarão a exibir características de homem ou de mulher adultos. Essas transformações, lentas para uns e rápidas para outros, conferem à faixa etária adolescente, que vai aproximadamente dos 10 aos 19 anos, intensa instabilidade.⁹⁰

Devido à existência da doença crônica, é necessário o jovem e a família readaptarem-se e buscarem novas estratégias de enfrentamento. Ocorrem alterações no cotidiano, devido às limitações físicas, sinais e sintomas da doença, hospitalizações e tratamentos. Esses fatores permeiam a fase de crescimento e desenvolvimento destes adolescentes e, muitas vezes, os distanciam de seu ambiente familiar.⁹¹

A simultaneidade da adolescência e da doença crônica gera uma crise existencial, sobrepondo-se à outra crise, representado pela doença incurável e respectiva necessidade de tratamento continuado.⁹²

A FC, geralmente, faz com que os adolescentes dependam fisicamente, emocionalmente e financeiramente da sua família, o que pode interferir na transição da vida em família para a vida independente.⁹³

A vivência da adolescência por pacientes com FC apresenta algumas peculiaridades, como interferências na vida escolar, trabalho, relacionamento familiar, com amigos e com o sexo oposto.⁹²

Para um bom prognóstico da FC é necessário uma rotina rígida de tratamento, que pode ser ainda mais difícil com a entrada da adolescência. Nesta fase muitos pacientes com FC apresentam resistência em participar de regimes rigorosos de dieta, fisioterapia, tratamento medicamentoso, reclamam também da frequência de consultas nos serviços de saúde.^{10,94}

Para auxiliar o adolescente no enfrentamento da doença é importante que a família trabalhe em conjunto com a equipe de saúde para gerar um sistema de cuidado que favoreça ao adolescente um grau de independência e confiança

e que isto seja aprovado por todos como uma fase de desenvolvimento do adolescente.^{10,94}

4.3- Adesão ao tratamento

A OMS define adesão do paciente ao tratamento, quando a conduta do paciente em termos de tomar medicamentos, seguir dietas e executar mudanças no estilo de vida corresponde às recomendações acordadas pelos profissionais de saúde.¹²

A adesão à farmacoterapia é um aspecto complexo e essencial para o alcance dos resultados clínicos desejados.⁹⁵ Tratamentos medicamentosos de longa duração apresentam queda da adesão com o passar do tempo e o paciente pode alterar a dose ou até interromper o uso por negação.⁹⁶

A falta de adesão ao tratamento farmacológico pode ser considerado um dos maiores problemas de saúde pública. É estimado que 20 a 50% dos pacientes não aderem à farmacoterapia, levando a piora da doença e aumento nos gastos com serviços de saúde.¹² Em 2013 o custo com a não adesão ao tratamento farmacológico na Europa foi estimado em 125 bilhões de euros por ano.⁹⁷

Alguns fatores podem interferir na adesão ao tratamento e podem estar relacionados: com a doença (cronicidade, ausência de sintomas); ao paciente (sexo, idade, escolaridade e nível socioeconômico); às crenças e culturas

(desconhecimento, experiência com a doença previamente e auto-estima); ao tratamento (custos, efeitos colaterais, complexidade do esquema terapêutico); ao serviço de saúde (acesso ao serviço de saúde, tempo de espera e relacionamento com a equipe de saúde)⁹⁸

Segundo a OMS (2003)¹² e Haynes (1979)⁹⁹ a adesão é multidimensional (figura 8) determinado pela interação de cinco fatores: sistema e equipe de saúde, fatores socioeconômicos, fatores relacionados ao paciente, fatores relacionados à doença e fatores relacionados ao tratamento.

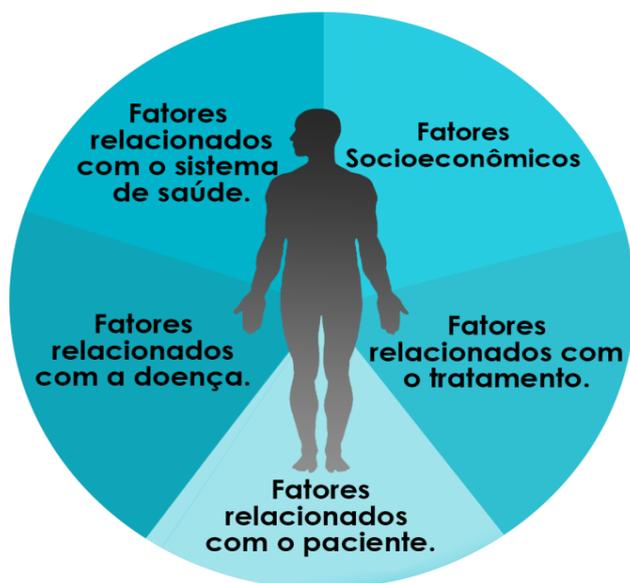


Figura 8: Fatores que interferem na adesão. Fonte: OMS,2003.¹²

A compreensão de determinantes da adesão também pode ser classificada segundo a intencionalidade do paciente. O componente intencional da não adesão relaciona-se à adaptação do paciente a sua doença, às experiências anteriores com o uso de medicamentos, aos efeitos adversos, e ao vínculo e confiança na equipe de saúde. E o componente não intencional está

veiculado a esquecimentos, outras morbidades, a quantidade de medicamentos, a complexidade do tratamento, o avanço da doença e a redução da capacidade funcional.¹⁰⁰

O processo de aceitabilidade do tratamento prescrito e conseqüentemente sua adesão também depende da eficácia, tolerabilidade e segurança do medicamento administrado.⁹⁶

Diversas são as formas de não adesão ao tratamento. As mais comuns são: pular as doses, intervalos entre as doses diferentes do prescrito, uso de doses incorretas, resistência por parte do paciente em ingerir os medicamentos, interrupção precoce, não aquisição do medicamento.¹⁰¹

A idade é um fator importante, os adolescentes podem usar a não adesão como uma forma de se rebelar contra o controle do regime rígido de tratamento sobre suas vidas.¹³

Algumas atitudes da equipe de saúde, como linguagem de fácil entendimento, tempo utilizado para a consulta, atendimento acolhedor, respeito com os questionamentos dos pacientes e motivações para o cumprimento do tratamento, podem interferir positivamente na adesão da terapia.¹⁰²

A humanização da relação entre médico e paciente facilita a compreensão e memorização das orientações quanto ao tratamento e conseqüentemente aumenta a adesão medicamentosa, diminui os sintomas, melhora o prognóstico da doença e proporciona a satisfação do paciente. As falhas e dificuldades na comunicação impedem a compreensão podendo levar a problemas graves de adesão ao tratamento.¹⁰³

Na dispensação de medicamentos deve ser enfatizada, a dose certa, horários mais apropriados, possíveis interações medicamentosas e/ou alimentares, reações adversas, importância do tratamento, condições adequadas de armazenamento e conservação, para que assim se estimule a adesão ao tratamento e alcance a efetividade farmacoterapêutica.¹⁰⁴

Em pediatria a adesão pode ter como barreira, a não compreensão dos pais sobre a importância do tratamento ou gravidade da doença.¹⁰⁵

Embora os adolescentes tenham mais capacidade e conhecimento das doenças, ocorre uma falta de interesse por parte deles em relação ao tratamento. Esses adolescentes com doença crônica não parecem querer o auxílio de outras pessoas e os pais se preocupam cada vez menos com o tratamento no decorrer dos anos, o que faz com que muitos deixem de seguir as recomendações até então mantidas.^{96 e 94}

4.3.1 - Métodos de adesão

Os métodos de adesão podem ser classificados como diretos e indiretos.

Os métodos diretos podem ser a observação direta do paciente ou por meio de técnicas analíticas laboratoriais que quantificam o fármaco, metabólitos ou algum marcador em fluidos corporais, e se compara a quantidade encontrada com o uso recente do medicamento.¹⁰⁶

A adesão encontra-se associada à presença do fármaco ou metabólito em amostras de sangue ou urina do paciente.¹⁰⁷ É um método adequado, pois exclui

a interferência do relato do paciente na avaliação da adesão ao tratamento farmacológico.¹⁰⁷

A aplicabilidade desse método é limitada por alguns fatores, entre eles: o elevado custo financeiro, ser um método invasivo, avalia somente o uso atual do medicamento não permitindo a avaliação da adesão do paciente entre os intervalos de coleta de seus fluidos corporais, o paciente pode simular um comportamento de adesão (utilizando os medicamentos conforme a prescrição, somente próximo ao dia que deverá colher os fluidos corporais para análise).¹⁰⁷

Na observação direta do paciente, o profissional de saúde observa se o paciente utilizou o medicamento no horário, na forma e na quantidade prescrito. Também não sofre interferência do relato do paciente, é mais indicado em âmbito hospitalar, pois é difícil disponibilizar um profissional a nível ambulatorial para a observação de cada dose do medicamento realizado pelo paciente.¹⁰⁷ Outra limitação do método é a possibilidade do paciente fingir que deglutiou o medicamento, mas retirá-lo da boca após a saída do profissional de saúde.¹⁰⁸

Em algumas situações específicas como no tratamento da tuberculose a observação direta é utilizada.¹⁰⁸

Os métodos indiretos relacionam a adesão ao tratamento do paciente com informações fornecidas por ele mesmo e/ou outras estimativas indiretas.¹⁰⁶

Alguns exemplos de métodos indiretos são: entrevista com o paciente, questionários estruturados, contagem manual de comprimidos e registro de retirada na farmácia.

A entrevista do paciente é composta por questões abertas, sem julgamento prévio, realizadas pelo profissional de saúde. Essa entrevista deve estimular os pacientes a contar suas experiências com o uso de medicamentos. O profissional de saúde deve estabelecer uma relação entre o comportamento de adesão com as respostas fornecidas pelos pacientes.¹⁰⁹

Questões como “ Me fale como você utiliza seus medicamentos” e “ Conte-me suas dúvidas sobre seus medicamentos”, demonstraram serem úteis para conseguir mais informações sobre o comportamento de adesão ao tratamento.⁹⁵

A entrevista do paciente é um método de baixo custo e que pode ser aplicado em vários tipos de atendimento. Por isso, é uma boa alternativa para serviços de saúde que atendam muitos pacientes e não disponham de recursos tecnológicos e financeiros.¹⁷

Esse método necessita da criação de uma relação terapêutica entre o profissional de saúde (entrevistador) e o paciente para que as respostas sejam fidedignas. Para isso, é importante um tempo adequado de atendimento.¹⁰⁹

Uma limitação desse método é que a habilidade do profissional em criar e interpretar as questões da entrevista influencia diretamente a conclusão da avaliação de adesão.¹⁰⁹

Os questionários estruturados ou métodos auto-referidos, são os mais aplicados para verificar a adesão ao tratamento farmacológico na prática clínica. Eles são baseados em questões diretas que avaliam a atitude do paciente como: esquecimento, comportamento quando ocorre reações adversas e melhora do

quadro clínico em relação ao uso de medicamentos, e correlacionam esse comportamento com a adesão.¹¹⁰

A aplicação de questionários estruturados tem baixo custo, não gasta muito tempo, é de fácil aplicação, além de ser possível acompanhar um grande número de pacientes.¹¹¹

Entretanto, o paciente pode manipular as respostas e causar falsa ideia de adesão ao tratamento. Isso pode ocorrer porque muitos pacientes se sentem constrangidos em revelar que não aderem ao tratamento, com receio de serem rotulados negativamente pelo profissional de saúde. Eles preferem responder o que acham que seria o certo. Outro problema é a dificuldade de percepção dos fatores que interferem na adesão, pois geralmente o paciente só responde sim ou não.¹¹¹

Exemplos de questionários estruturados são os testes de Haynes-Sackett e Morisky-Green. No primeiro o questionamento sobre a adesão é realizado de forma amigável, mostrando as dificuldades relatadas por outros pacientes e pedindo que o paciente conte suas dificuldades.

O teste de Morisky-Green é muito usado para pacientes com doenças crônicas. É constituído por quatro perguntas sobre horário, esquecimento, percepção de efeitos colaterais e falta de sintomas. Este teste costuma superestimar a não adesão. Ambos os testes são formulários padronizados, sem aprofundamento individualizado.¹⁰²

A contagem de comprimidos verifica o grau de coincidência entre a quantidade de comprimidos utilizados pelo paciente e a quantidade que deveria

ser utilizado em um determinado intervalo de tempo, de acordo com a terapia medicamentosa prescrita. É realizada a verificação e contagem de comprimidos restantes no frasco de cada medicamento, e comparado ao que foi prescrito.¹¹²

Pacientes que utilizaram menos que 80% do número de comprimidos estimado para o intervalo de tempo avaliado são classificados como não aderentes, e os pacientes que utilizaram 80-120% o número de comprimidos esperado para o intervalo de tempo avaliado são considerados como aderentes.¹¹²

A contagem manual de comprimidos é de fácil aplicação, requer pouco investimento financeiro, não despende muito tempo do profissional de saúde.¹⁰⁷ Esse método apresenta algumas limitações como: a não avaliação se o paciente realizou o intervalo adequado entre as doses ; o paciente pode simular uma boa adesão, desprezando por exemplo uma determinada quantidade de comprimidos da embalagem; é necessário que o paciente ajude e guarde as embalagens dos medicamentos e retorne ao serviço de saúde para que o profissional realize a contagem.¹⁵

O método de registro de retirada de medicamentos na farmácia o comportamento de adesão é avaliado pela periodicidade com que os pacientes retiram seus medicamentos em farmácias. Aqueles que o fazem com regularidade são considerados aderentes.¹⁷

Este método é de fácil aplicação, requer pouco recurso financeiro e funciona bem para um grande número de pacientes. Por isso é muito usado em

estudos para avaliar o comportamento de adesão ao tratamento em pacientes no SUS.⁹⁵

Entretanto possui limitações como: o fato do paciente retirar o medicamento com regularidade, não necessariamente significa que ele utilizou o medicamento conforme o prescrito; o paciente pode adquirir o medicamento em outra farmácia ou pegar com outro paciente, por exemplo. Porém ainda assim, é um instrumento importante na identificação precoce dos pacientes com risco de não-adesão.¹⁰⁹

Os resultados de adesão avaliados pelo método de retirada de medicamentos podem variar de acordo com o ponto de corte utilizado para a não adesão, alguns autores consideram não aderentes aqueles que retiraram menos de 80% da dose^{113,114} e outros classificam como não aderente os pacientes que atrasam mais de um mês na retirada da medicação^{115,116}

5 - Pressuposto

Os adolescentes com Fibrose Cística apresentam baixa adesão ao tratamento com enzimas pancreáticas.

6 - Metodologia

6.1 - Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal do tipo descritivo observacional.¹¹⁷

6.2 - Local do estudo

A pesquisa foi realizada no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), considerado desde 2008, centro de referência no tratamento da FC para crianças e adolescentes.

O IFF se caracteriza por prestar assistência de nível secundário e terciário. Toda demanda referida com a suspeita de FC é atendida nos setores de pneumologia e nutrição.

O atendimento de primeira vez é feito habitualmente com marcação prévia. Na ocasião, o paciente é submetido à avaliação clínica e exames complementares iniciais: teste do suor, cultura da secreção respiratória, radiografia simples das vias aéreas superiores e de tórax, dosagem de elastase fecal e da gordura fecal, ultrassom de abdome e provas de função hepática.

Se o paciente preencher os requisitos diagnósticos de FC, ele permanece vinculado ao IFF até 18 anos de idade, para seguimento e tratamento feitos pela equipe multiprofissional e multidisciplinar, para fins de monitoramento/seguimento da doença e das possíveis reações adversas, são realizadas em média 4-6 consultas anuais, e realização de exames complementares periódicos, cuja frequência varia de acordo com a gravidade da doença.

Na agudização, se houver indicação para tratamento hospitalar, o paciente permanece internado no IFF. Ao atingir a idade de 17-18 anos, é referido para o Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro .

Nas primeiras consultas, os responsáveis são orientados para que o atendimento emergencial seja feito nas proximidades da residência, uma vez que o IFF não dispõe de atendimento de emergência.

Além de consultas e internações, o IFF desenvolve pesquisas com o intuito de produzir dados nacionais referentes ao diagnóstico, tratamento, prognóstico e qualidade de vida relacionada aos pacientes com FC.

As medicações para tratamento da FC como: enzimas pancreáticas em cápsulas, alfadornase e outros medicamentos do programa de FC são disponibilizados gratuitamente no ambulatório de farmácia, e são dispensadas mensalmente.

6.3- População do estudo

No IFF em 2015, tinham 155 pacientes com FC fazendo acompanhamento. Este universo representa 70% dos pacientes com FC cadastrados no RJ segundo dados da REBRAFAC de 2014.

O critério etário para a população do estudo foi de 10 a 19 anos incompletos, período de vida considerado adolescência pela OMS¹¹⁸, de ambos os sexos, com diagnóstico de FC, confirmados pela alteração de eletrólitos no suor (teste do suor).

Critério de Inclusão:

Alguns pacientes com FC fazem acompanhamento no Hospital Federal dos servidores do Estado e o IFF só fornece as medicações por isso, foram incluídos somente adolescentes com IP acompanhados no IFF.

Critério de Exclusão:

Foram excluídos os pacientes que não eram acompanhados no IFF, que não utilizavam enzimas, aqueles com paralisia cerebral e internados.

No dia da consulta no ambulatório de nutrição, na sala de espera, os pacientes e seus responsáveis foram convidados a participar da pesquisa. No caso do aceite, o responsável legal assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que foi assinado em duas vias (Apêndice 1).

Inicialmente, foram considerados elegíveis para esse estudo 55 pacientes (Figura 09) destes, um paciente foi excluído por ter se mudado para São Paulo, 01 faleceu, 01 permaneceu internado durante todo o período da pesquisa, 07 faltaram às consultas no decorrer da pesquisa e 01 faltavam dados no prontuário. Assim participaram do estudo, 44 adolescentes.

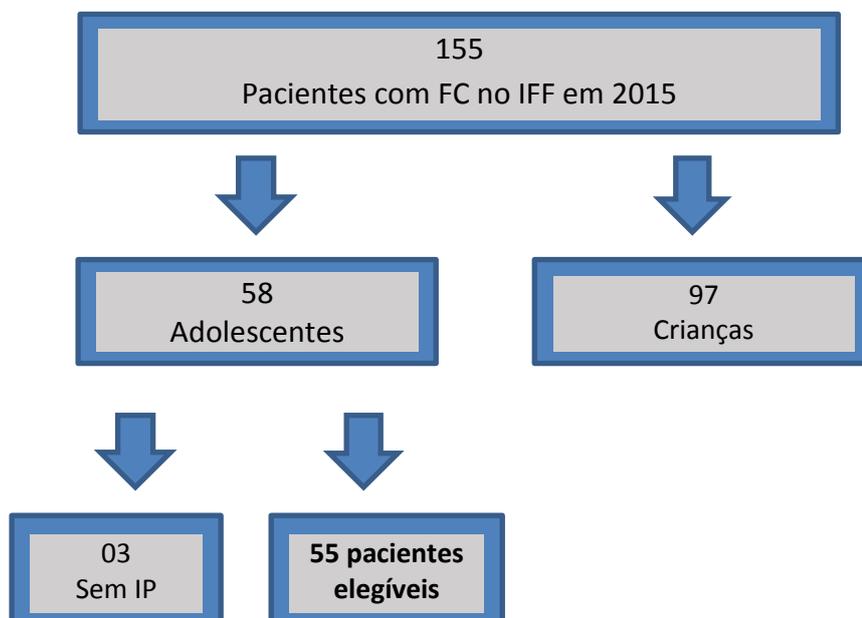


Figura 9: Fluxograma de pacientes selecionados para a pesquisa.

6.4 - Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada de dezembro de 2014 a dezembro de 2015. Inicialmente, foi realizada uma análise de dados dos prontuários para caracterização dos adolescentes e conhecimento das suas condições clínicas como: presença de IP, aspecto das fezes, distensão abdominal, presença de irmãos com FC, função pulmonar, tipo de mutação, data de diagnóstico, estado nutricional e tratamento prescrito.

Com o sujeito da pesquisa a coleta de dados se deu por intermédio de um questionário com dados sociodemográficos e questionários de avaliação da adesão a TRE (apêndice II).

Posteriormente, foi avaliado o registro de retirada das enzimas pancreáticas na farmácia do IFF.

Dos 44 participantes do estudo, 35 adolescentes responderam o questionário e 9 foram respondidos pelo responsável (3 adolescentes estavam fazendo prova de função pulmonar, 1 estava muito cansado para responder e 5 ficaram envergonhados e pediram para a mãe responder).

O nível de escolaridade e situação socioeconômica dos pacientes e dos responsáveis seguiu o critério de classificação econômica adotados pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP).¹²⁰

Avaliação Nutricional

Um estado nutricional inadequado interfere diretamente no declínio da função pulmonar e na piora do prognóstico da FC, por isso conhecer se os

fatores nutricionais interferem na adesão é de extrema importância, para isso verificamos se os parâmetros utilizados para avaliar a desnutrição (IMC, CMB e Estatura) se correlacionaram com a adesão.

Na avaliação antropométrica foi utilizado o índice de massa corporal para idade e estatura para idade , classificados pelas curvas de crescimento da OMS , segundo o gênero, com auxílio do *software WHO Anthro Plus* (2009).⁷²

Foram utilizados os pontos de corte estabelecidos pelo Consenso em FC de 2016, que considera com estado nutricional adequado aqueles pacientes que estiverem o IMC/I acima ou igual ao percentil 50, CMB/I superior ou igual ao percentil 5 e E/I superior ou igual ao percentil 10.⁷²

Estas avaliações em geral são realizadas como rotina nas consultas no Ambulatório de Nutrição, pelos profissionais treinados (médicos e nutricionistas), sendo os resultados registrados em protocolo próprio de atendimento e anexado ao prontuário do paciente.

Avaliação da função pulmonar

A preservação da função pulmonar é associada ao bom prognóstico da doença. Achemos importante saber se o comprometimento do quadro respiratório pode influenciar na adesão para isso avaliamos a correlação entre a função pulmonar e adesão.

O comprometimento da função pulmonar dos pacientes foi avaliado pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VFE₁) previsto, obtido da prova de função pulmonar, realizada por fisioterapeutas no Setor de Fisioterapia

Respiratória do IFF/Fiocruz e os resultados registrados em protocolo próprio de atendimento anexado ao prontuário do paciente.

A classificação adotada foi: leve ($VEF_1 > 70\%$), moderada (VEF_1 entre 60% e 69%), moderadamente grave (VEF_1 entre 50% e 59%), grave (VEF_1 entre 35% e 49%) e muito grave ($VEF_1 < 35\%$). A técnica de realização do exame e os valores de referência seguem as recomendações da *American Thoracic Society*.¹²¹

6.4.1 - Instrumentos da pesquisa

Dados sobre a dispensação as Enzimas

Foram colhidos dos dados da ficha eletrônica de dispensação do ambulatório da farmácia do IFF no período de Janeiro de 2015 a dezembro de 2015.

A avaliação de retirada de medicamentos na farmácia é de fácil execução, baixo custo e possível de ser realizado com um grande número de pessoas. Por esse motivo, vários estudos de adesão à terapia medicamentosa no SUS utilizam esses dados.¹²¹⁻¹²⁴ No estudo em questão, outra facilidade da utilização dessa ficha eletrônica refere-se ao fato da dispensação das enzimas pancreáticas estar centralizada em uma só farmácia optamos por utilizar esse método.

Tendo em vista as particularidades da utilização das enzimas pancreáticas, como a variação da dose dependendo da quantidade e tipo de alimento, frequências de alimentação (mesmo sendo orientado aos pacientes que o ideal é a realização de 6 refeições diárias, muitos não segue as

recomendações), período de jejum, alimentação enteral, utilizamos como padrão de retirada irregular e conseqüentemente não adesão o atraso igual ou superior a 60 dias na dispensação das enzimas pancreáticas o mesmo período utilizado por Carmody *et al.*¹¹⁶

Devido à grande variação de prevalência de adesão dependendo do instrumento utilizado grande parte dos estudos de adesão utilizam 2 instrumentos para tentar diminuir os vieses e limitações dos métodos. Por isso também utilizamos o questionário de Morisky-Green e realizamos entrevista para tentar identificar os fatores que interferem na adesão.

Questionário de Morisky-Green

Formulário próprio de entrevista com perguntas do questionário de adesão formulado por Morisky-Green.¹¹⁹

Nos últimos 3 meses:

- 1- Você alguma vez se esqueceu de tomar seu remédio?
- 2- Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?
- 3- Quando você se sente bem, alguma vez, você deixou de tomar seu remédio?
- 4- Quando você se sente mal com o remédio, às vezes deixa de tomá-lo?

Foi considerado aderente ao tratamento medicamentoso aquele que responder não, a todas as perguntas obtendo a pontuação 4 (um ponto por

resposta negativa) e não aderente aquele que obtiver pontuação igual ou inferior a 3.¹¹⁹

A escolha do teste de Morisky-Green fundamentou-se no fato de estar disponível em língua portuguesa, estar validado, ser muito utilizado para pesquisas de adesão em doenças crônicas, ser um instrumento com número pequeno de questões, de fácil análise, compreensível e verificar a atitude do paciente em relação ao seu tratamento medicamentoso.

Tendo em vista que este teste costuma superestimar a não adesão, a sua rigorosidade, que não admite nenhuma forma de descuido ou esquecimento em relação ao horário de tomada de medicamentos, e o fato de episódios isolados de esquecimento na administração das enzimas relacionam - se, de modo semelhante ao uso diário e as particularidades relacionadas ao uso das enzimas pancreáticas já citadas anteriormente, utilizamos o teste de Morisky-Green apenas para calcular a prevalência de adesão.

Para fazer a correlação com os fatores que possivelmente se associam a adesão ou a não adesão utilizamos somente a prevalência de adesão verificada através da dispensação da farmácia.

Roteiro estruturado da pesquisa

Para verificar os fatores que possam interferir na adesão a farmacoterapia, após realizar revisão bibliográfica de vários estudos sobre adesão, selecionamos algumas questões que apareceram com frequência nesses estudos e estruturamos um roteiro que foi seguido durante as entrevistas realizadas no ambulatório de nutrição do IFF. (apêndice 3).

6.5- Questões Éticas

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que explica os objetivos da pesquisa foi assinado em duas vias pelo responsável legal.

6.6 - Análise estatística

Na análise descritiva foram apresentados os valores médios e desvios padrões para as variáveis contínuas com distribuição Normal. Variáveis contínuas sem distribuição Normal foram descritas por meio dos valores medianos, mínimos e máximos. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e percentuais. Para medir a associação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi aplicado nos casos em que se observou pelo menos uma frequência esperada menor do que cinco. Para comparar medidas contínuas entre dois grupos, foi utilizado o teste t-Student para variáveis com distribuição Normal. Quando a normalidade não foi verificada, foram utilizados os testes de Mann-Whitney, se a variável categórica possuir dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis categóricas com três ou mais grupos. Para medir o grau de associação entre duas variáveis

contínuas, foram utilizados os testes de correlação de Pearson e Spearman para variáveis com e sem distribuição Normal, respectivamente.

Os testes estatísticos foram realizados tendo como referência um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas no programa SPSS versão 20,2011.

7- Resultados

Foram entrevistados 44 adolescentes com fibrose cística. Destes, 59% eram do sexo feminino e 41% do sexo masculino. A maioria das entrevistas (80%) foi realizada com o próprio adolescente.

As características sociodemográficas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Características sociodemográficas dos adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015

Características Sociodemográficas	N	%
Sexo (paciente)		
Feminino	26	59
Masculino	18	41
Escolaridade (responsável)		
Primeiro grau	19	43
Segundo grau	15	34
Terceiro grau	10	23
Renda familiar		
1 salário mínimo	12	27
2 salários mínimos	23	52
3 ou mais salários mínimos	9	21
Pais separados		
Sim	28	64
Não	16	36

As características clínicas estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Características clínicas dos adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015

Características Clínicas	N	%
Mutação genética		
DF508+DF508	23	52
DF508+outra mutação	6	14
Outras mutações	6	14
Não identificado	9	20
Fezes moldadas		
Sim	38	86
Não	6	14
Distensão abdominal		
Sim	9	21
Não	35	79
Número de internações (últimos 3 anos)		
Nenhuma vez	32	73
1 vez	2	4,5
2 vezes	2	4,5
3 vezes ou mais	8	18
Características Clínicas	N	%

Adequado	22	50
Inadequado	22	50
E/I		
Adequado	34	77
Inadequado	10	23
IMC/I		
Adequado	24	61
Inadequado	17	38
Função Pulmonar		
Normal	10	23
Obstrutivo leve	12	27
Obstrutivo moderado	7	16
Obstrutivo moderado grave	4	9
Obstrutivo grave	8	18
Obstrutivo muito grave	3	7
Irmão com a doença		
Sim	6	14
Não	38	86

O diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina foi obtido, em todos os casos, pelo exame de gordura fecal. Cerca de 60% dos pacientes receberam o diagnóstico de FC após o primeiro ano de vida.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 18 meses. A média de idade dos entrevistados foi de 14,8 anos (desvio padrão 2,6). A presença de irmão com FC foi encontrada em 14% dos entrevistados.

Segundo o método de análise de dispensação de medicamento da farmácia e o que utiliza o questionário de Morisky-Green, a prevalência de adesão ao tratamento com enzimas pancreáticas foi de 45,5% e 11,4% respectivamente.

Os meses que mais verificamos abstenção na obtenção das enzimas na farmácia foram os meses de fevereiro e dezembro (Figura 10)

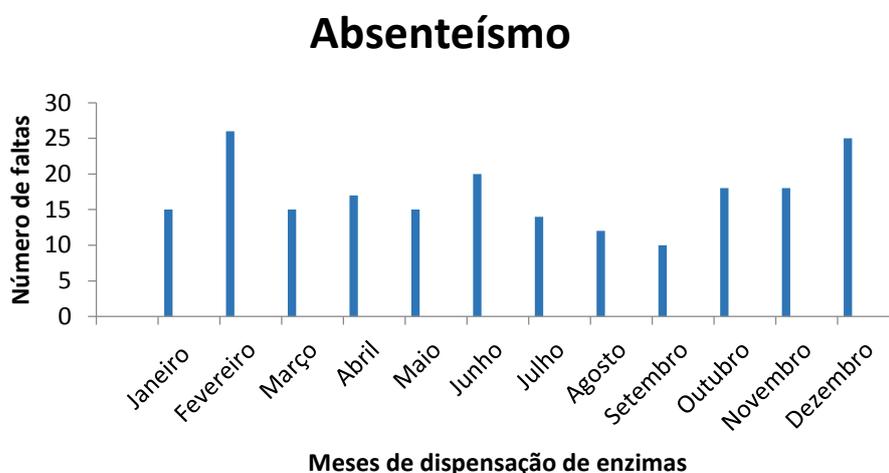


Figura 10: Número de abstenção de pacientes na dispensação da farmácia no ano de 2015 no centro de referência de FC no Rio de Janeiro.

Os fatores que podem facilitar ou dificultar a adesão ao uso da enzima estão descritos na Tabela 4. O fato de não levar as enzimas sempre que sai de casa foi estatisticamente significativo com a não adesão a TRE ($P=0,039$).

Tabela 4: Fatores que podem facilitar ou dificultar a adesão ao uso da terapia de reposição enzimática relacionados com a adesão pelo método de dispensação da farmácia, dos adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.

	Geral	Aderente	Não aderente	P-valor
Facilidade de acesso				
Sim	33 (75,0%)	14 (42,4%)	19 (57,6%)	0,601
Parcialmente	6 (13,6%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Não	5 (11,4%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	
Satisfação com o atendimento				
Sim	41 (93,2%)	18 (43,9%)	23 (56,1%)	0,583
Parcialmente	3 (6,8%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Facilidade de retorno				
Sim	39 (88,6%)	19 (48,7%)	20 (51,3%)	0,303
Parcialmente	2 (4,5%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Não	3 (6,8%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
Dúvidas sobre as enzimas				
Sim	3 (6,8%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1,000
Não	41 (93,2%)	19 (46,3%)	22 (53,7%)	
Refeições que ingere as enzimas				
Todas	32 (72,7%)	18 (56,3%)	14 (43,8%)	0,047
Grandes refeições	8 (18,2%)	2 (25,0%)	6 (75,0%)	
Às vezes	4 (9,1%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	

	Geral	Aderente	Não aderente	P-valor
Toma as enzimas escondido				
Sim	24 (54,5%)	10 (41,7%)	14 (58,3%)	0,762
Não	20 (45,5%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	
É fácil associar as enzimas à rotina				
Sim	39 (88,6%)	17 (43,6%)	22 (56,4%)	0,646
Não	5 (11,4%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Sempre leva as enzimas ao sair				
Sim	32 (72,7%)	18 (56,3%)	14 (43,8%)	0,039
Não	12 (27,3%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Usar enzimas é indispensável para sua saúde				
Sim	42 (95,5%)	20 (47,6%)	22 (52,4%)	0,493
Não	2 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	

*Valores expressos em N (%).

A utilização das enzimas foi considerada indispensável à saúde para 95% dos pacientes estudados e foram usadas em todas as refeições por 73% dos pacientes, 18% usou apenas nas grandes refeições e 9% só toma enzimas às vezes. Sendo estes 2 últimos resultados estatisticamente significativos(P= 0,047) com a não adesão a TRE.

Todos os pacientes ingerem as cápsulas fechadas.

Nenhuma variável sociodemográfica apresentou associação estatisticamente significativa com a adesão a TRE (Tabela 5).

Tabela 5: Características sociodemográficas e a relação com a adesão pelo método de dispensação da farmácia de adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.

	Geral	Aderente	Não aderente	P-valor
Escolaridade (responsável)				
1º grau	19 (43,2%)	8 (42,1%)	11 (57,9%)	
2º grau	15 (34,1%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0,634
3º grau	10 (22,7%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	
Sexo				
Feminino	26 (59,3%)	9 (34,6%)	17 (65,4%)	
Masculino	18 (40,9%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,125
Renda familiar				
1 salário mínimo	12 (27,3%)	3 (25,0%)	9 (75,0%)	
2 salários mínimos	23 (52,3%)	13 (56,5%)	10 (43,5%)	0,192
3 ou mais salários mínimos	9 (20,5%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Pais separados				
Sim	28 (63,6%)	14 (50,0%)	14 (50,0%)	
Não	16 (36,4%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,534

*Valores expressos em N (%).

Com relação ao veículo de administração das enzimas 36,4% declarou ingerir com água, 11,4% sem líquido e 52,2% com qualquer líquido podendo ser água, suco e refrigerante.

Quanto ao momento da ingestão, 79% o fazem antes, 14% durante e 7% depois das refeições.

Mais da metade da população estudada (55%) revelou que já tomou as enzimas escondido e 23% já deixou de se alimentar para não tomá-las.

Dentre alguns fatores relatados como motivo para não tomar as enzimas, o esquecimento foi mencionado em 93% dos casos, vergonha 32% e somente 2% não tomou enzima por não achar importante para sua saúde.

As atitudes tomadas quando os pacientes com FC se esquecem de tomar enzimas foram: 50% pulou a dose, 36% tomou na hora que lembrou, 7% tomou a dose dobrada na próxima refeição e 7% nunca esqueceu.

As enzimas foram retiradas da embalagem original e armazenadas em outro recipiente por 34% dos entrevistados.

O número de refeições diárias realizadas foi de: 3 a 4 vezes por dia em 31,8% dos casos; 5 à 6 vezes por dia em 45,5% dos casos e 6 vezes ou mais em 22,7% dos casos.

Em relação aos efeitos colaterais relacionados ao uso das enzimas pancreáticas na população estudada foi encontrada constipação e diarreia em 4,5 e 16%, respectivamente. De todos os pacientes que apresentaram algum efeito colateral, 62,5 % continuou o tratamento, 25% aumentou ou diminuiu a dose e 12,5% parou de tomar as enzimas.

A única característica clínica que apresentou associação estatisticamente significativa com a adesão a TRE foi o comprometimento da função pulmonar (Tabela 6).

Tabela 6: Características clínicas e a relação com a adesão pelo método de dispensação da farmácia dos adolescentes com FC acompanhados no centro de referência do Rio de Janeiro de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.

	Geral	Aderente	Não Aderente	P-Valor
CMB/I				
Adequado	22 (50%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	1,000
Inadequado	22 (50%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	
E/I				
Adequado	34 (77%)	17 (50%)	17 (50%)	0,306
Inadequado	10 (23%)	3 (30%)	7 (70%)	
IMC/I				
Adequado	27 (61%)	15 (55,6%)	12 (44,4%)	0,124
Inadequado	17 (38%)	5 (29,4%)	12 (70,6%)	
Idade de diagnóstico(meses)	18[1-168]	13[1-168]	23[1-144]	0,436
Idade (anos)	14,8(±2,7)	14,3(±2,8)	15,2(±2,6)	0,271
Função Pulmonar				
Normal	10 (23%)	2 (20%)	8 (80%)	
Obstrutivo Leve	12 (27%)	8 (67%)	4 (33%)	
Obstrutivo Moderado	7 (16%)	3 (43%)	4 (57%)	0,043
Obstrutivo Moderado Grave	4 (9%)	4 (100%)	0 (0%)	
Obstrutivo Grave	8 (18%)	2 (25%)	6 (75%)	
Obstrutivo Muito Grave	3 (7%)	1 (33%)	2 (67%)	

*Valores expressos em média (±desvio-padrão) ou mediana [mínimo – máximo].

8- Discussão

Na pesquisa realizada observamos que segundo o método de análise de dispensação da farmácia e do questionário de Morisky-Green a prevalência de adesão ao tratamento das enzimas pancreáticas de 45,5% e 11,4%, respectivamente. Esses achados estão de acordo com os dados da OMS que informa que somente metade das pessoas com doenças crônicas toma seus medicamentos como prescrito¹². Embora estudos sobre adesão a TRE relatem uma prevalência de 27,4% até 96,5%.²⁵ Essa diferença talvez tenha ocorrido porque os autores tenham usado além do questionário estruturado e dispensação da farmácia, o auto relato.

Neste estudo na avaliação pela dispensação da farmácia, a prevalência de adesão foi semelhante ao encontrado por Modi e Quittner (2006)²⁸ e ao encontrado por Shakkottai *et al* (2015)²⁶ que em sua análise retrospectiva de adesão pelo mesmo método verificou 46% de adesão a TRE. Apesar da eficácia comprovada da utilização correta de medicamentos prescritos na redução dos sintomas da doença e prevenção ou redução de complicações associadas, ainda encontramos baixos percentuais de adesão.

Goodfellow *et al*(2015)²⁹ em seu estudo sobre adesão às enzimas em crianças e adolescentes com FC por meio de questionários, classificaram 72% como sendo não aderente. Shakkottai *et al*(2015)²⁶ encontrou 90% de adesão a TRE quando utilizado o método de auto relato.

Em alguns estudos observamos uma ampla variação do percentual da taxa de não adesão ao tratamento que pode ser atribuída a vários fatores, tais

como: inconsistência na definição uniforme de não-adesão, diferentes métodos de coleta e análise de dados, diversidade da população estudada e tipo de tratamento utilizado.¹²⁵

Desta forma, alguns estudos indicam concordância de resultados entre os métodos de avaliação de adesão, outros mostram grande diferença nos resultados. Por isso, para avaliação de adesão à farmacoterapia geralmente é aplicado mais de um método de avaliação, essa combinação é realizada paralelamente para reduzir os vieses e limitações de cada método.¹⁷

Nesta pesquisa ao utilizar 2 tipos de instrumentos para verificar a adesão encontramos resultados bem diferentes. Isto pode ser atribuído às diferentes dimensões do comportamento de adesão avaliado em cada método e à diferença nos pontos de corte utilizados.

Ambos os instrumentos utilizados no estudo possuem limitações. A dispensação de medicamentos na farmácia é um método pouco dispendioso e muito usado, porém não sabemos se o paciente realmente tomou as medicações que lhe foram entregues. Por isso esses dados podem estar superestimados.

Por outro lado, o questionário de Morisky-Green apesar de validado e de ser muito utilizado para avaliar adesão em doenças crônicas é muito rigoroso por não permitir nenhum episódio de esquecimento no período de 3 meses.

Essa inflexibilidade do método e o fato de superestimar a não adesão nos fez adotá-lo somente para verificar a prevalência de adesão. Por isso, para correlacionar com os fatores que se associam a adesão optamos por utilizar o outro método.

Os meses que mais verificamos abstenção na obtenção das enzimas na farmácia foram os meses de férias. Diante disso temos que encontrar estratégias para melhorar a assiduidade na obtenção das enzimas nesse período. O ideal é planejar antecipadamente as modificações necessárias, para não alterar a obtenção e, posteriormente, a adesão ao tratamento, mesmo em períodos de férias ou qualquer ausência prolongada do serviço de saúde.

Nesta pesquisa notamos que os adolescentes com 15 anos são os que menos aderem ao tratamento em ambos os testes de adesão aplicados. Arias *et al* (2008)²³ e Shakkottai *et al* (2015)²⁶ e Goodfellow *et al* (2015)²⁹ em seus estudos de adesão a TRE também encontraram que os mais aderentes foram os adolescentes mais jovens. Segundo Lopes (2010),¹²⁶ adolescentes com FC na faixa etária de 14 a 19 anos se declaram insatisfeitos, devido à necessidade de uma rotina rígida de tratamento e de auto administração de medicamentos e acompanhamento clínico regularem horário de convívio com os colegas.

No estudo realizado por Williams *et al*(2007)¹²⁷,foi identificado que crianças mais velhas ganham mais responsabilidades para administrarem suas próprias medicações. Esta responsabilidade pode ser prematura para alguns, pois eles ainda podem apresentar problemas emocionais ou cognitivos que interferem em suas habilidades de desempenhar funções independentemente.

O ideal é que seja dado a esse adolescente um grau de independência, confiança e vigilância bem como uma boa comunicação entre a equipe de saúde e o adolescente, para que a adesão ao tratamento seja favorecida.

Acreditamos que a maior adesão encontrada nos adolescentes mais jovens se dá pela maior supervisão dos pais, com o avançar da idade os pais estimulam o empoderamento dos adolescentes, mas nem todos estão preparados para assumir toda a responsabilidade que o seu tratamento exige.

Verificamos que 61% dos meninos e 35% das meninas aderiram ao tratamento, esses dados corroboram os resultados de *Shakkottai et al(2015)*²⁶ que também encontrou maior adesão ao tratamento da FC por parte dos meninos.

Possivelmente essa maior adesão encontrada entre os meninos se deve a maior supervisão dos pais, as mulheres costumam amadurecer mais precocemente e conseqüentemente se tornam responsáveis pelo seu tratamento mais cedo e muitas vezes ainda não estão totalmente preparadas para tal responsabilidade. Ou devido à vaidade feminina, algumas meninas relatam deixar de tomar as enzimas para continuarem magras.

Nenhuma associação estatisticamente significativa entre a adesão e características sócio demográficas dos pacientes estudados foi observada, o que esta de acordo com os resultados de *Conway et al (1996)*.¹⁹ Isto pode ter ocorrido devido à distribuição do medicamento ser gratuita. Embora, os adolescentes com pais com escolaridade mais alta demonstraram maior aderência, talvez pelo maior conhecimento sobre o medicamento, da importância da dose prescrita e dos horários de administração.

Na população estudada encontramos uma mediana de 18 meses de idade no momento do diagnóstico da doença. Podemos considerar esse resultado

positivo, quando comparado à mediana de idade relatada em outros estudos nacionais. Alvarez *et al*(2004)¹²⁸ em São Paulo e Rizzo *et al*(2015)¹²⁹ na região Sul demonstraram uma mediana de idade no diagnóstico de 28 e 36 meses, respectivamente.

Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation*⁸⁹ a mediana de idade no diagnóstico nos EUA é de 6 meses, evidenciando que o Brasil precisa se esforçar mais na realização de diagnóstico precoce da FC. Embora, a idade do diagnóstico da doença no nosso país venha diminuindo ao longo dos anos, possivelmente devido à inclusão da dosagem da tripsina imunoreativa na triagem neonatal (teste do pezinho) desde 2001.

Vários trabalhos demonstraram que o diagnóstico precoce diminui a morbidade e também destacam a importância do início precoce do tratamento da IP e desnutrição.^{127,130,131}

Neste estudo aferimos que os pacientes que aderem o tratamento são os que conseguiram o diagnóstico da doença mais precocemente (13 meses). Dalcin *et al* (2007),²¹ em Porto Alegre, também encontraram uma mediana de idade de diagnóstico menor (108 meses) para os pacientes com FC aderentes ao tratamento e mediana de idade de diagnóstico maior (132 meses) em pacientes não aderentes.

Em relação ao genótipo da população estudada observamos que 52% e 14% era homozigoto e heterozigoto respectivamente para a mutação DF508. Alvarez *et al* (2004)¹²⁸ encontraram heterozigose para a mutação DF508 em 62% da população pesquisada. Segundo dados do último REBRAFC³⁸ (2014),

44,1% dos fibrocísticos no Brasil apresentam pelo menos uma mutação DF508. Este nosso resultado provavelmente se deve ao critério de inclusão (ter insuficiência pancreática), pois há forte associação de homozigose da mutação DF 508 com a IP.

Em relação à avaliação nutricional pelo IMC/I e E/I, 70% dos entrevistados considerados com estado nutricional inadequado segundo critérios do *Guideline on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis(2016)*⁴⁴ foram classificados como não aderentes. Resultado semelhante foi descrito por Shakkottai *et al*(2015)²⁶ em que quanto maior o IMC maior probabilidade de adesão. Mostrando a relevância da reposição enzimática na manutenção de um bom estado nutricional. Cabe ressaltar que a TRE também auxilia a absorção das vitaminas lipossolúveis (A,D,E e K) evitando entre outras complicações a desmineralização óssea, encontrada nestes pacientes.

Outro fator que pode ter corroborado para o comprometimento do estado nutricional foi que apenas 22,7% dos casos realizavam 6 refeições por dia conforme o orientado e o fato de alguns utilizarem as enzimas somente nas grandes refeições.

Os adolescentes com função pulmonar normal, com obstrução grave e muito grave apresentaram associação estatisticamente significativa com a falta adesão a TRE (Tabela 5). Shakkottai *et al* (2015)²⁶, aferiram que aqueles com melhor função pulmonar foram os que mais aderiram ao tratamento. Dziuban *et al*(2010)³⁰ e George *et al*(2010)²⁴ encontraram que 42% e 56%, respectivamente, dos pacientes com FC entrevistados em seus estudos não tomam seus medicamentos quando não apresentam sintomas da doença. Presumimos que

pacientes com função pulmonar normal, não sentem diferença quando deixam de tomar os medicamentos.

Em contrapartida, aqueles com obstrução pulmonar grave e muito grave, estão mais preocupados em estabilizar as exarcebações pulmonares (aumento da tosse e do escarro, dispneia, febre e cansaço) e perdem o foco da TRE.

Pode sugerir ainda que devido ao ciclo vicioso entre desnutrição e o declínio da função pulmonar, a falta de adesão a TRE pode deteriorar o estado nutricional e conseqüentemente a função pulmonar. Como este último é o principal responsável pela morbimortalidade da doença, a falta de adesão a TRE pode contribuir para a diminuição da sobrevida destes pacientes.

Os casos de diarreia (16%) e distensão abdominal (21%) foram maiores do que os encontrados nos estudos clínicos do principal medicamento que contém as enzimas pancreáticas (Creon®). Nesses estudos, os sintomas de diarreia e distensão abdominal são considerados reações comuns que podem acometer de 1% a 10% dos pacientes.¹³²

Todos os pacientes entrevistados relataram ter recebido orientação quanto ao uso das enzimas pancreáticas e apenas 7% possuíam dúvidas sobre sua forma de utilização. Vários estudos também demonstraram a importância da comunicação médico-paciente sobre vários aspectos da doença e do tratamento na adesão a TRE.^{26,24,31,32,133}

Este resultado sugere que apesar da adesão ao tratamento aumentar a sobrevida de crianças com doenças crônicas até a adolescência e vida adulta, algumas vezes a informação não garante a adesão. Isto pode ocorrer porque os

profissionais de saúde podem supor que os pacientes sabem como gerir um determinado aspecto do tratamento se o assunto foi discutido em uma anterior consulta. Mas existem ocasiões em que informações importantes não foram trocados o que pode resultar em dificuldades de aderência.

Quando os médicos conseguem explicar e os seus pacientes entendem completamente a importância da terapia medicamentosa, das mudanças no estilo de vida, isto irá influenciar positivamente na adesão, na sua evolução clínica e irá melhorar a sua qualidade de vida.

Um resultado que chamou a atenção foi que somente 4,5% dos pacientes entrevistados recebeu orientação do farmacêutico na hora da dispensação, deixando de lado a relevância do acompanhamento farmacêutico. Isto não ocorre só no Brasil, no Reino Unido, Mooney *et al* (2015)¹³⁴ demonstraram que 76% dos farmacêuticos declararam que o monitoramento de adesão aos pacientes com FC é insuficiente e associam a falta de farmacêutico clínico especialista na equipe multiprofissional como um fator importante na baixa adesão ao tratamento. Relatam também que o grande número de atribuições e a falta de tempo afastam cada vez mais o farmacêutico da assistência ao tratamento do paciente com FC.

É função do farmacêutico realizar atenção farmacêutica que consiste na provisão responsável da farmacoterapia, além de prevenir ou resolver os problemas relacionados com os medicamentos. Além disso, compreende a realização do acompanhamento farmacológico e responsabilizar-se junto com o paciente, para que o medicamento seguro e eficaz, na posologia correta, resulte no efeito terapêutico desejado.¹³⁵

Vale destacar que o local de realização desse estudo, apesar de ser um centro de referência no tratamento de FC, não possui um farmacêutico clínico na equipe. Além disso, as várias demandas como processos de compras, dispensação, organização de medicamentos e muita burocracia afastam cada vez mais o farmacêutico da assistência direta ao paciente.

A maioria dos pacientes deste estudo, não referiu dificuldade ao acesso ao medicamento que é um dos principais fatores responsáveis pela não adesão ao tratamento. Outro fator de não adesão relatado em outros estudos é o alto custo dos medicamentos que neste estudo não se aplica devido o mesmo ser gratuito, subsidiado pela Secretaria Estadual de Saúde.

Nesta pesquisa constatamos que 30% dos adolescentes ingeriu as enzimas sem líquido e 4% com a comida. Este resultado é preocupante, porque ao administrar as enzimas sem líquido ou com a comida, a distribuição das microesferas no quimo será realizada de forma irregular podendo afetar sua ação. Além disso, uma hidratação inadequada pode levar à constipação, que foi encontrada em 4,5 % dos entrevistados.

As enzimas pancreáticas devem ser administradas antes das refeições ou lanches, com o auxílio de um líquido. Isso irá permitir que as enzimas se misturem com a comida e façam a sua digestão quando passarem pelo intestino.¹³²

Dos entrevistados 38% disseram tomar as enzimas com suco, mas cabe ressaltar que este não poderá possuir pH > 5,5. Por isto os sucos mais indicados são: maçã, laranja e abacaxi que possuem pH ácido. As bebidas com pH acima

de 5,5 podem romper o revestimento ácido resistente das enzimas pancreáticas. Isso pode resultar em uma liberação antecipada de enzimas na cavidade oral e possivelmente levará a uma redução da eficácia e irritação das membranas da mucosa.¹³⁶

Dos pacientes entrevistados 36% admitiram administrar as enzimas com refrigerante. Estes em geral possuem grande quantidade de açúcar que pode ser prejudicial, devido à presença diabetes relacionado à FC em alguns pacientes. Além disso, os refrigerantes possuem altas concentrações de ácido fosfórico que elevam o teor de fósforo no organismo e compete com outros nutrientes, podendo agravar os casos de desnutrição.

A não adesão ao tratamento medicamentoso não está somente relacionada a tomar ou não o medicamento, mas como o paciente administra seu tratamento: comportamento em relação à dose, horário, forma de administração e duração. Portanto, a não adesão deve ser assumida como um constructo de múltiplas dimensões.¹³⁷

Aproximadamente 80% dos entrevistados ingerem a enzima antes das refeições, o importante é que elas durem aproximadamente 40 minutos, para que toda enzima seja aproveitada.

Nas entrevistas constatamos que 34% dos pacientes retiram os comprimidos da embalagem original e guardam em outro local. Os laboratórios que produzem as enzimas pancreáticas não garantem a eficácia dessas enzimas quando tiradas do blíster (embalagem metálica onde os comprimidos vem

armazenados).¹³⁶ Sendo assim, as mesmas devem permanecer em sua embalagem original protegida do sol e umidade.

Praticamente metade dos entrevistados já adicionou uma cápsula de enzima ao consumir mais gordura que o habitual. Essa é uma prática recomendada para evitar diarreias e conseqüentemente perda de gordura pelas fezes. Esse dado nos mostra que boa parte dos pacientes têm conhecimento do seu tratamento e respeita as orientações fornecidas pelo profissional de saúde.

Oliveira *et al*(2004),⁹² em seu estudo sobre tratamento de doenças crônicas em adolescentes afirmam que os pacientes de FC têm um conhecimento sobre a sua doença e tratamento muito maior do que os adolescentes com outras doenças crônicas.

Todos os entrevistados da nossa pesquisa tomam as enzimas pancreáticas inteiras, sem abrir as cápsulas. Essa atitude é importante para manter a proteção ácido-resistente e para a ação farmacológica iniciar somente no duodeno. Ao abrir às cápsulas a eficácia poderá ser diminuída além de possivelmente causar irritação das membranas da mucosa oral.

Nesta pesquisa observamos que a maioria dos entrevistados disse que a TRE não atrapalhava sua rotina, entretanto verificou-se que 55% tomaram enzimas escondido e 32% deixaram de ingerir as cápsulas por vergonha, George *et al*(2010)²⁴, Bregnanball *et al*(2011)³¹ e Sawicki *et al*(2015)³², encontraram como barreiras da adesão ao tratamento da FC a falta de tempo e vergonha. Sugerindo que não é tão fácil, associar o tratamento a sua rotina e aceitá-lo. Isto

ressalta a necessidade da equipe de saúde conversar mais sobre a doença, o tratamento e seus estigmas com os pacientes.

Neste estudo sugerimos como fator associado a não adesão às enzimas pancreáticas, tomá-las somente nas grandes refeições, deixando de tomar nos lanches que podem até apresentar um conteúdo maior de gordura do que o almoço e o jantar e não levar as enzimas sempre que vai comer fora de casa, ambos estatisticamente significativos. Este último também foi corroborado pelos dados do estudo de Shakkottai *et al* (2015).²⁶

No estudo de Modi e Quittner (2006)²⁸ alguns adolescentes relataram dificuldades em deglutir grande quantidade de comprimidos, mas esse incômodo não chegou a influenciar na adesão ao tratamento.

Lopes (2010)¹²⁶ em um estudo sobre qualidade de vida de crianças e adolescentes com FC realizado no mesmo Centro de referência do Rio de Janeiro deste estudo observou que adolescentes ficam incomodados ao incluir na sua rotina diária os cuidados com o tratamento, pelo fato de ocupar muito tempo e reclamam de ter que administrar as enzimas em horário de convívio com os amigos, o que pode ser responsável pelos resultados negativos sobre adesão ao tratamento.

Murphy (2003)¹³⁴ concluiu em seu estudo que quando os adolescentes não possuem o hábito de administrar as medicações junto com as atividades diárias apresentam dificuldades em seguir o tratamento. Principalmente para aqueles em que a adesão pode ser vista não apenas como um problema de tomar a medicação, mas também representar uma mudança no estilo de vida.

Neste estudo verificamos que 95% dos entrevistados acham a TRE indispensável para a saúde, apesar de a adesão ser inferior a metade dos entrevistados. Goodfellow *et al* (2015)²⁹ *et al* e Sawicki *et al* (2015)³² acreditam que quando os pacientes assumem que o tratamento é necessário para sua saúde isso é um facilitador para adesão.

A avaliação da adesão por meio do questionário de Morisky - Green realizada neste estudo mostra que 89% dos adolescentes se esqueceram de tomar as enzimas nos 3 meses anteriores à aplicação do questionário. Este dado sugere que o esquecimento é uma das maiores barreiras a ser enfrentada para se alcançar a adesão ao tratamento.

Nos casos em que o paciente esquece-se de tomar as enzimas eles são orientados que se o mesmo lembrar dentro de 30 minutos a enzima deverá ser ingerida¹³⁶. Caso ultrapasse esse tempo o ideal é pular a dose e continuar o tratamento normalmente. Essa questão deve ser reforçada nas orientações fornecidas pelo profissional de saúde tendo em vista que 50% dos pacientes simplesmente pulam a dose e 36% tomam a hora que lembram.

A baixa adesão observada neste estudo é preocupante porque traz implicações econômicas para o centro de referência, além de aumentar o risco de internações hospitalares e contribuir para um declínio do estado clínico.¹³⁰

Nos Estados Unidos, o não cumprimento para regimes de medicação pode custar US \$ 300 bilhões anualmente, resultante da ineficácia do tratamento e agravamento da progressão e complicações da doença, medicação, eventos

adversos, internações e reinternações, consultas de emergência, e até mesmo a morte.¹³⁹

9- Considerações Finais

A prevalência encontrada de adesão à terapia de reposição enzimática por adolescentes com FC foi baixa apesar de estar de acordo com os dados da OMS em relação adesão ao tratamento de doenças crônicas. Entretanto os valores observados foram muito diferentes entre os métodos usados.

O questionário de Morisky-Green, apesar de validado para doenças crônicas, não é um instrumento adequado para pacientes com FC devido a sua inflexibilidade de análise. Por isso, deve sempre ser utilizado mais de um método para avaliação da adesão.

Pacientes com menor idade no diagnóstico, estado nutricional adequado, função pulmonar com obstrução de leve a moderado foram mais aderentes a TRE. Aqueles na faixa etária de 15-19 anos, meninas e com renda familiar de 1 salário mínimo eram os menos aderentes a TRE.

Os fatores que se associaram estatisticamente a não adesão foram: o comprometimento da função pulmonar, só tomar as enzimas nas grandes refeições e não levá-las quando realizam refeições fora de casa.

Diante do exposto, apesar do delineamento do estudo, o resultado é preocupante, pois a baixa adesão a terapia de reposição a enzimas pancreáticas

leva à esteatorreia que é um dos principais fatores responsáveis pelo comprometimento do estado nutricional. Além disso, existe um ciclo vicioso entre desnutrição e função pulmonar. Ressaltando-se que o declínio do quadro respiratório é o principal responsável pela morbimortalidade da doença.

Com adesão a TRE o paciente consegue absorver gorduras, vitaminas lipossolúveis, aprimorando seu estado nutricional e contribuindo para otimização da função pulmonar levando a um bom prognóstico. Desta forma, a falta de adesão a TRE pode contribuir para a diminuição da sobrevida destes pacientes.

Um componente essencial aos cuidados por profissionais de saúde ao tratamento dos pacientes com FC é medir e promover a adesão para os vários tratamentos que são necessários ao longo da sua vida. Mas para isso é importante explicá-lo e justificá-lo claramente e estar alerta para as dúvidas que surgirem ao longo do tempo.

A comunicação entre a equipe de saúde e o paciente deve ser de forma clara e objetiva, com respeito às dúvidas do paciente para ser criado um vínculo de confiança. Só fornecer informações não garante a adesão, tem que se preocupar se o paciente está entendendo e se é possível adaptar as exigências do tratamento com o seu dia a dia.

Estratégias devem ser desenvolvidas para diminuir a abstenção na dispensação de medicamentos, principalmente nos períodos de férias e a inclusão de um farmacêutico clínico especialista na equipe multiprofissional poderia auxiliar não só no monitoramento quanto no estímulo da adesão.

Orientações sobre a forma de armazenamento e forma de administração também devem ser reforçadas, pois observamos algumas condutas nos pacientes entrevistados inadequadas que interferem na eficácia do tratamento.

Intervenções devem ser pensadas principalmente para a faixa etária de 15 -19 anos, pois eles em breve irão sofrer transição para outro hospital e serão tratados como adultos. Esses adolescentes devem ser preparados para assumir a responsabilidade do seu tratamento, para evitar a não adesão e consequentemente o comprometimento do estado nutricional, e da função pulmonar.

Medir a adesão dos pacientes com FC a terapia prescrita é um primeiro passo para compreensão do potencial de não adesão e resultados adversos que possam surgir no decurso da doença. A equipe de saúde tem que estar alerta para esses sinais de não adesão a fim de evitar a ineficácia do tratamento que leva ao declínio do estado nutricional e da função pulmonar.

A adesão ao tratamento não deve ser considerada responsabilidade exclusiva do paciente, mas sim como algo a ser realizado em conjunto com a equipe de saúde. Após a criação de um vínculo as intervenções multiprofissionais são facilitadas e podem favorecer ao entendimento da doença, do tratamento e do auto cuidado.

Sugerimos e reforçamos algumas medidas que pode auxiliar a adesão ao tratamento medicamentoso:

- Adotar medidas de vigilância: Através de busca ativa dos casos de falta e abandono do tratamento. Por exemplo: entrar em contato

com os pacientes que não comparecerem a farmácia para pegar as enzimas por 2 meses consecutivos.

- Oferecer suporte às questões sociais e psicológicas que interfiram na adesão ao tratamento: a equipe de saúde pode auxiliar na conscientização da doença, da importância do tratamento e da necessidade do apoio familiar; acompanhamento psicológico para aqueles que necessitarem.
- Treinamento da equipe multiprofissional: para adequar postura e linguagem, para estabelecimento de vínculo com o paciente, estimular a participação do paciente nas decisões do tratamento para formar uma aliança terapêutica entre a equipe multiprofissional e o paciente.
- Aprimorar a atenção farmacêutica: fazer o acompanhamento farmacêutico, prestar orientações e ouvir os questionamentos que possam surgir no momento da dispensação das enzimas.
- Realizar avaliação do uso adequado das enzimas pancreáticas: nas consultas de rotina e no momento da internação, para realizar orientações e possíveis correções sobre o uso adequado.

10 - Referências

- 1- Nussbaum, R. L.; Mcinnes, R.R.; Willard, H.F. Thompson & Thompson Genética Médica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002: 194.

- 2- Raskin, S.; Marostica, P.J.C; Abreu-e-silva, FA. Análise da mutação F508 em uma população com fibrose cística no Brasil: comparação das condições pulmonares dos homozigotos com outros pacientes. Braz J Med Biol Res 1998; 31 (4) 529-532.
- 3- Dallalama, L.T. Fibrose cística. In: tarantino, a.b. (Org.). Doenças Pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008: 624-625; 630-631.
- 4- Lopes, A. C. Tratado de Clínica Médica. 2ª ed. Volume 2. São Paulo: Rocca, 2009: 2623; 2625; 2627-2629.
- 5- Rosa, F.R et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. Rev. Nutr., Campinas. 2008; 21(6): 729; 731-733.
- 6- Evans AK, Fitzgerald DA, Mckay KO. The impacto of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2001; 18(5):784-9
- 7- Munck A , Duhamel JF, Lamireau T, Luyer BL, Tallec CL, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for Young cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis .2009 ; 8: 14-18.

- 8- Rezende, K.F. Fibrose Cística: diagnóstico e tratamento. *The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition and Liver Diseases*. 2010; 10(1): 64; 77-84.
- 9- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, 2005. PORTARIA SAS/MS Nº 338 DE 29 DE JUNHO DE 2005. Institui no âmbito da secretaria de atenção à saúde/sas, grupo de trabalho com a finalidade de proceder a estudos técnicos, visando estabelecer as seguintes orientações relativas à fibrose cística.
- 10-Hodson M.E. Psychological aspects for the management of adults with Cystic Fibrosis. *Ped Pulmonology*.1997; (16) 113-114.
- 11- Kourrouski MFC, Lima RAG. Adesão ao tratamento: vivenciais de adolescentes com HIV/AIDS. *REV latino-am Enfermagem* 2009; 17(6).
- 12-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. 18 p.
- 13-PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Poor adherence to long-term treatment of chronic diseases is a worldwide problem. *Rev. Panam. Salud Publica*,2003;14(3) 218-21.
- 14-Lessa, I. Impacto social da não-adesão ao tratamento da hipertensão arterial. *Rev. Bras. Hipertens*; 2006;13,(1) 39- 46.

- 15-Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*;2005, 353(5): 487-497.
- 16-Graves MM, Roberts MC, Rapoff M, Boyer A. The efficacy of adherence interventions for chronically ill children: a meta-analytic review. *J pediatrPsychol*;2010,35(4): 368-82.
- 17-Obreli Neto PR, Baldoni AO, Guidoni CM, Bergamini D, et al. Métodos de avaliação de adesão a farmacoterapia. *Rev. Bras. Farm.*2012; 93(4): 403-410.
- 18-Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2013; 361(9358): 681-9.
- 19-Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*;1996; 51(1) 29-33.
- 20-DiMatteo MR. Variations in patients adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
- 21-Dalcin P.T.R.; Rampon G.; Pasin L.R.; Ramon G.M.; Abrahão C.L.O.; oliveira V.Z. Adesão ao tratamento em pacientes com fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007; 33(6) 664.

- 22-Abbot J, Dodd M, Webb AK. Health perceptions and treatment adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax*; 1996, 51 (12) 1233-8.
- 23-Arias RP Llorente A, García CB, Martín JJD Treatment compliance in children and adults with Cystic Fibrosis *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7: 359–367
- 24-George M, RN, Rand-Giovannetti D, Eakin MN, Borrelli B, Zettler M, Riekert KA. Perceptions of barriers and facilitators: selfmanagement decisions by older adolescents and Adults with cf j cyst fibros. 2010; 9(6): 425–432.
- 25-Donohoe RO, Fullen BM. Adherence of Subjects With Cystic Fibrosis to Their Home Program:A Systematic Review.*respiratory care*. 2014; 59 (11).
- 26-Shakkottai A,Kelley M. K,Townsend M, Nasr SZ.A Five-Year Retrospective Analysis of Adherencein Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2015; 50:1224–1229.
- 27-Burrows J A , Bunting J P , Masel PJ , Bell S C Nebulised dornase alpha: adherence in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1: 255–259.

- 28-Modi AC, Quittner AL Barriers to Treatment Adherence for Children with Cystic Fibrosis and Asthma: What Gets in the Way? *Journal of Pediatric Psychology*. 2006; 31 (8).
- 29-Goodfellow NA, Hawwa AF, Reid AJM, Horne R, Shields MD, McElroy J. Adherence to treatment in children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional, multi-method study investigating the influence of beliefs about treatment and parental depressive symptoms. *BMC Pulmonary Medicine* 2015; 15:43.
- 30-Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:450-458.
- 31-Bregnballe V, Schiøtz PO, Boisen KA, Pressler T, Thastum M. Barriers to adherence in adolescents and Young adults with cystic fibrosis: a questionnaire study in young patients and their parents *Patient Preference and Adherence* 2011;5 507–515.
- 32-Sawicki GS, Holier KS, Dermars N, Robinson WM. Motivating adherence among adolescents with cystic fibrosis youth and parent perspectives. *Pediatr Pulmonol*. 2015;2: 127; 136-50.
- 33-Wu JYF, Leung WYS, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PCY, Chan, KCN. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing

- mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. BMJ. 2006;333(7567):522.
- 34-Sokol, M.C.; Mcguigan, K.A.; Verbrugge, R.R.; Epstein, R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med. Care;2005; 43 (6) 521-530.
- 35-Littlewood J, Wolfe S, Conway S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2006;41:35-49.
- 36-Associação Portuguesa de Fibrose Quística. Disponível em: www.apfq.pt. Acesso em 19/12/2013.
- 37-Robbins, S.; Cotran, R. S; Kumar, V.; Abbas, A.K.; Fausto, N.;. Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005; 513-514; 517.
- 38-Grupo Brasileiro de estudos de fibrose cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Disponível em :WWW.gbefc.org.br/conteudoportal. Acesso em: 01/03/2016.
- 39-Porth, CN; Kunert, MP; et al. Fisiopatologia. Tradução Fernando Diniz Mundim. 6 ed. , Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004: 631.

- 40-Griffiths, A. J. F. *et al.* Genética Moderna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001; 40: 589.
- 41- NUPAD (núcleo de ações e pesquisa em apoio diagnostico).
Universidade Federal de Minas Gerais – Faculdade de Medicina.
Disponível em:
http://www.medicina.ufmg.br/nupad/triagem/triagem_neonatal_fibrose_cistica_tratamento.html.
- 42-Devlin, T.M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 5. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 2002: 968.
- 43-Lehninger, A.L.; Princípios de bioquímica. 4 ed: São Paulo. Sarvier, 2006 :402.
- 44-CARVALHO, M. Fisioterapia respiratória. Fundamentos e contribuições. 5 ed., Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2001: 26.
- 45-Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB,Pinto AC. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. Quim. Nov. 2009; 32 (2) 453-462.
- 46-Ribeiro, J.D.; Ribeiro, M.A.G.O.; Ribeiro, A.F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. Jornal de Pediatria.2002; 78 (2) S173-S175.

47-BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada, 2004. MANUAL DE NORMAS TÉCNICAS E ROTINAS OPERACIONAIS DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

48-BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, 2011. PORTARIA SAS/MS Nº 983 DE 27 DEZEMBRO DE 2011. Habilita o estado do Rio de Janeiro na fase III de implantação do programa nacional de triagem neonatal, que prevê a triagem neonatal, da confirmação diagnóstica, o acompanhamento e o tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística.

49-Farrel PM, Rosenstein BJ, White TB, *et al.* Guidelines for diagnosis of Cystic Fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Consensus Report. J Pediatr 2008;153:S4-S14.

50-Liu, J.; Lissens, W.; Silber, S.J.; Devroey, P.; Liebaers, I; Steirteghem, A. V. Nascimento após diagnóstico pré-implantação da mutação $\Delta F508$ da Fibrose Cística pela reação em cadeia de polimerase em embriões humanos resultantes da injeção intracitoplasmática de espermatozoides epididimais. JAMA, 1994; 3 (272) 1859.

- 51-Rosa, F.R et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. Rev. Nutr., Campinas.2008; 21 (6) 729; 731-733.
- 52-Atlas A, Rosh J. Cystic fibrosis and congenital anomalies of exocrine pancreas. Cap:68. In: Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 3ª Ed. Elsevier Saunders; 2006; 1023-1041.
- 53-Lowe ME. Pancreatic function and dysfunction. Cap 6 in: Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, management. Editora Bcdecker USA ,2004; 4: 98-111.
- 54-Mott CB, Guarita DR. Insuficiência exócrina do pancreas. Revista Brasileira de medicina. Acesso em: www.moreirajr.com.br/revistas.
- 55-Stormon MO, Durie PR. Pathophysiologic basis of exocrine pancreatic dysfunction in childhood. Invited review. J PediatrGastrNutr 2002; 35:8-21.
- 56-Firmida, M.C.; Lopes, A. J. L. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.2011; 10 (4) 9; 16; 18.
- 57-Freedman SD, Blanco P, Shea JC, Alvarez JG. Mechanismos to explain pancreatic dysfunction in cystic fibrosis. Medical Clinics of North America; 2000; 84(3): 657-664.

- 58-Borowitz DS, Gelfond D. Gastrointestinal complications of Cystic Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. 2013; 11: 333-342.
- 59-Gaskin KJ. The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review. *J pediatric GastroenterolNutr*,1988;7:12-17.
- 60-Borowitz D, Susan S, Baker MD. Use of fecal Elastase 1 to classify pancreatic atatus in patients with cystic fibrosis. *The journal of pediatrics*. 2004; 145:322-6.
- 61-Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2. *J pediatr Gastr Nutr*. 2005;50:199-201.
- 62-Firmida, M.C.; Marques, B. L.; costa, C. H. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011; 10 (4): 54-55.
- 63-Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P. Nutricional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nut*. 1992; 55:10: 108-16.
- 64-Alves CAD, Aguiar RA, Alves ACS, et al. Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística. *J bras Pneumol*, 2007; 33: 213-21.

- 65-Noronha, ARN. Avaliação da insuficiência pancreática exócrina pela medida da Elastase 1 fecal em paciente com fibrose cística acompanhados em um centro de referência. Dissertação de mestrado. InstitutoFernandesFigueira, RJ,2010;18.
- 66-Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2. J pediatr Gastr Nutr,2005;50:199-201.
- 67-Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E: detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. Eur J Pediatr.2000; 159: 563-568.
- 68-Epifanio M, Spolidoro JVN.Sociedade Brasileira de nutrição parenteral e enteral. Projeto Diretrizes. Terapia nutricional na Fibrose Cística.2011; 4-7.
- 69-Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35(3):246-59.
- 70-Pinto ICS, Silva CP, Britto MCA. Perfil nutricional e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. J Bras Pneumol.2009; 35(2):137-143.

- 71-Couper R, Belei D, Durie P, Gaskin K, Sarles J, Werlin S. Pancreatic disorders and cystic fibrosis: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.*2002;35:S213-S223.
- 72-Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. Guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis *Clinical Nutrition.*2016.
- 73-Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J pediatr* 2003; 142: 624-30.
- 74-Roncada MJ. Vitaminas lipossolúveis. In: Dutra de Oliveira, JE e Manchini, JS. *Ciências Nutricionias.* São Paulo: Sarvier, 1998;167-190.
- 75-Mejia LA e Arroyave G. Las vitaminas. In: Carraza, FR e Marcondes, E. *Nutrição clínica em pediatria.* Sarvier, São Paulo, 1991;108-122.
- 76-Hollick MF. Vitamin D: biosynthesis, metabolism, and mode action. In: Degroot LJ et al. *Endocrinology.* New York: Grune e Stratton, 1989; 902-926.

- 77-Wolfe S, Morton A. Dietetics. In: Cystic Fibrosis in the 21st century. Prog Resp Research Basel.2006; 34: 295-300.
- 78-Boerkoel, C. F. et al. (Estudos de Casos Clínicos Ilustrando Fundamentos Genéticos) in Nussbaum, R. L.; Mcinnes, R.R.; Willard, H.F. Thompson & Thompson Genética Médica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- 79-BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, PORTARIA SAS/MS Nº 224 DE 10 DE MAIO DE 2010. Aprova, na forma dos anexos desta portaria, o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – fibrose cística - manifestações pulmonares (anexo I) e protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – fibrose cística - insuficiência pancreática (anexo II).
- 80-Castro, M.C.S; Firmida, M.C. O tratamento na fibrose cística e suas complicações. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. 2011;10: 84-85; 90-92.
- 81-Campos, L.E.M. β 2- agonista de longa duração na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). J Pneumol, 2000; 26 (3) 129-130.
- 82-Cariasl CM, Vieiral FS, Giordanol CV, Zucchil P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil Rev Saúde Pública 2011;45(2):233-40.

- 83-BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Nº1554 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do componente especializado da assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde.
- 84-BRASIL, Ministério da Saúde. Componente especializado da assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília, 2014.
- 85-Dimagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res ClinGastroenterol.* 2001; 15:477-486.
- 86-Solvay Pharmaceuticals, disponível em: <https://3dprint.com/9730/3d-printing-cystic-fibrosis>.
- 87-Borowitz DS, Grand RJ, durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the contexto f fibrosingcolonopathy. Consensus Committe. *J pediatr* 1995; 127(5):681-4.
- 88-Borowitz DS, Fitzsimmons SC, Burkhart GA. High-dose pancreatic enzyme supplements and fibrosingcolonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997, 336:1283-1289.

- 89-CFF – Patient Registry – Annual Data Report 2009. Disponível em:
<http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf>
- 90-Medicina do adolescente. Autores: Veronica coates, Geni Worcman Beznos, Lucimar aparecida francoso. SP.Sarvier 2003; 09-16.
- 91-Vieira M. A, Lima R. A. G. Crianças e Adolescentes com doença crônica: convivendo com mudanças.Revista Latino Americana de Enfermagem, 2002;10: 552-560.
- 92-Oliveira VZ, Gomes WB. Comunicação médico-paciente e adesão ao tratamento em adolescentes portadores de doenças orgânicas crônicas. Estudos de psicologia. 2004; 9(3) 459-469.
- 93-Simena G. Youths with Chronic illness and disability on their way to social and economic participation: A Health-Care Perspective. Journal of Adolescence Health,1992;13: 369-371.
- 94-Kyngäs H.A, Kroll T, Duffry M.E. Compliance in adolescents with chronic diseases: A review. Journal of Adolescence Health,2000;26: 379-388.
- 95-Obreli-Neto PR, Vieira JC, Cuman RKN. Impacto da atenção farmacêutica no uso racional de antimicrobianos em uma unidade básica de saúde no interior do Estado de São Paulo. ActaScientiarium Health Sciences, 2011;33(2) 159-164.

96-Steiner AS; Torres MRF; Penna FJ; Melo MCB. Adesão ao tratamento de doenças crônicas em pediatria: uma revisão crítica da literatura. Rev Med Minas Gerais.2013. 23(2):S5-S11.

97-Jesus Aranaz. Disponível em:
<<http://proqualis.net/eventosadversos/2013/05/09/entrevista-com-dr-jesus-maria-aranaz-andres/>> acesso em 04 de setembro de 2013.

98-Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven press.1991; 387-392.

99-Haynes RB. Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.

100-Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. Int J Nurs Stud 2007; 44(8): 1468-77.

101-Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Clin Res Issues. PediatrClin North Am.1997;44(1):1-14.

102-Leite, SN; Vasconcelos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. Ciênc.saúde coletiva. São Paulo.2003; 8 (3).

103-Santos,MC; Grilo,A;Andrade,G; Guimarães, T; Gomes,A.Comunicação em saúde e a segurança do doente: problemas e desafios. RevPort Saúde pública.2010;(10):47-57.

104-Ferreira, E.S.; Arruda, L.S. Educação em Saúde. Capítulo I in Serviços Farmacêuticos: Guia Básico para Implementação na Farmácia Comunitária. Conselho Regional de Farmácia do Estado do Rio de Janeiro. 2011; 1: 25-26.

105-Pessoa JHL, Balikjan P, Frittella S, Nascimento R, Ribeiro L. Não adesão à prescrição após atendimento em pronto socorro pediátrico. Ver paulistana de pediatria;2000; 14(02):73-77.

106-Milstein-Moscatti I, Persano S, Castro LLC. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão terapêutica. In: Castro LLC(org). Fundamentos de farmacoepidemiologia. Salvador. AG Editora, 2000; 171-179.

107-Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. ClinTher; 1999, 21(6) 1074-1090.

108-BRASIL. Ministério da saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: ministério da saúde, 2010.

109-Maclaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging*. 2005;22(3):231-55.

110-Brawley LR, Culos-Reed SN. Studying adherence to therapeutics regimens: overview, theories, recommendations. *Control Clin Trials*.2000; 21(5): 156-163.

111-BEN AJ, Neumann CR, MEngue SS. Teste Morisky-Green e BriefMedicationquestionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev. Saúde Pública*,2012; 46(2): 279-289.

112-Lee JY, Kusek JW, Greene PG, Bernhard S, Norris K, Smith D, Wilkening B, Wright JT jr. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) pilot study. *Am J Hypertens*.1996; 9(8): 719-725.

113-Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Melane Lo, Omer SB et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIVinfected south african adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(1).

114-Brito AM, Szwarcwald CL et Castilho EA. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com Aids. Rio Grande do Norte, 1999-2002. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52 (2): 86-92.

115-SEGUY, N., DIAZ, T., CAMPOS, D. P., VELOSO, V. G. et al. Evaluation of the consistency of refills for antiretroviral medications in two hospitals in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Aids Care*, 2010; 19 (5) 617- 625.

116-Carmody ER, Diaz T, Starling P, Santos APRB, Sacks HS. An evaluation of antiretroviral HIV/AIDS treatment in a Rio de Janeiro public clinic. *Trop Med Int Health*, 2003; 8(5) 378-385.

117-Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando um estudo observacional: estudos transversais e de caso-controle. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. Porto Alegre: Artmed; 2003; 2: 127-45.

118-WHO, World Health Organization. *Young People's Health - a Challenge for Society*. Report of a WHO Study Group on Young People and Health for All. Technical Report Series 731. Geneva: WHO, 1986.

119-Morisky DE, Green LW. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74

120-Associação Brasileira de empresas de pesquisa. Acesso: Downloads/01_cceb_2015.pdf

121-Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung functions tests. *Eur Respir J.*2005;26:948-68.

122-Obreli-Neto PR, Guidoni CM, Baldoni AO, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, Cuman RKN. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm.*2011a; 33(4): 642-649.

123-Martins ALT, Baldoni AO, Freitas O, Pereira LRL. Análise do perfil dos usuários de hidroclorotiazida assistidos no Sistema Único de um município de São Paulo – Brasil. *Rev Bras Farm.*2011; 92(4) 373-377.

124-Guidoni CM, Borges APS, Freitas O, Pereira LRL. Analysis of comorbidities treatment and profile of medical consultations in Diabetes mellitus. *Revista Ciência & Saúde Coletiva.* 2012.

125-Sackett DL, Snow JC. Compliance in health care. Baltimore.University Press, 1979.

126-Lopes MCB. Aplicação de questionário doença específica na avaliação da qualidade de vida de crianças e adolescentes com fibrose cística no Instituto Fernandes Figueira.Dissertação de mestrado.Fiocruz Rio de janeiro, 2010.

127-Williams B, Mukhopadhyay S, Dowell J, Coyle J. Problems and solutions:accounts by parents and children of adhering to chest physiotherapyfor cystic fibrosis. *Disabil Rehabil.* 2007;29(14):1097–1105.

128-Alvarez AE, Ribeiro AF,Hessel G, BertuzzoCS,Ribeiro JD.Fibrose cística em um centro de referência no Brasil características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença.*Jornal de pediatria.* 2004;80 (5).

129-Rizzo LC , Fischer GB , Maróstica PJC , Mocelin HT.Perfil da fibrose cística em dois centros de referência do sul do Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.*2015; 61(2).

130-Tauber E, Eichler I, Gartner C, Halmerbauer G, Gotz M, Rath R. Improvements of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*2002;33:263-8.

131-Wang SS, O’Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis on pulmonary function in children. *J pediatr.*2002;141:804-10.

132-Struckmeier SS. Open label, single arm, multicenter study to evaluate the efficacy and tolerability of Creon for children in infants with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Solvay Pharmaceuticals, 2006.*

133-Oliveira VZ e Gomes WB. O adolescer em jovens portadores de doenças orgânicas crônicas. Fenomenologia e pesquisa em psicologia. P 97-113.

134-Mooney K, Ryan CN, Downey D.G. Pharmacists' perspectives on monitoring adherence to treatment in Cystic Fibrosis. *Int J Clin Pharm.* 2016; 296-302.

135-Cipolle, r; Strand, l; Morley p. El ejercicio de La atención farmacêutica. Madrid: McGrawhill: Interamericana, 2000; 368.

136-Buchler M, Struckmeier SS, Schmidtman B. Double-blind, multicenter, placebo controlled, randomized, parallel group study to prove superior efficacy of creon minimicrospheres in sachets in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by total or partial gastrectomy. Solvay Pharmaceuticals, 2000.

137-Helena, ETS; Nemes MIB; Neto JE. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42 (4).

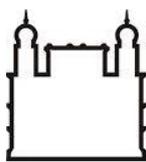
138-Murphy DVA. Barries to haart adherence among immunodeficiency vírus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:249-55.

139-Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported

questionnaires: a meta-analysis Health and Quality of Life Outcomes 2010, 8:99.

11 – Apêndices

I - TCLE



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: Adesão dos adolescentes com fibrose cística à terapia de reposição enzimática: fatores associados.

Pesquisadora responsável: Danielle Portella Ferreira

E-mail: dportella@iff.fiocruz.br Cel: (21)995138981

Instituição responsável: Instituto Nacional da Saúde da Mulher da Criança e Adolescente Fernandes Figueira.

Endereço: Avenida Rui Barbosa N 0716, Flamengo, RJ.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa Adesão de adolescentes com fibrose cística à terapia de reposição enzimática: fatores associados, pois você (ou seu filho/a) apresenta fibrose cística, insuficiência pancreática, usa enzimas e faz acompanhamento no IFF.

Devido ao grande número de medicamentos utilizados, muitos pais ou o próprio paciente ficam com dúvidas e administram doses erradas, em horários inadequados e muitas vezes suspendem o uso de medicamentos.

A pesquisa tem como objetivo verificar a adesão a terapia de reposição enzimática(CREON) dos adolescentes com fibrose cística e identificar os fatores que facilitam e dificultam esta adesão.

Você ou seu filho/a está sendo convidado a participar de uma entrevista, que abordará questões sobre adesão e hábitos relacionados à terapia de reposição enzimática.

O benefício deste estudo será que por meio das informações obtidas, poderão ser desenvolvidas intervenções para melhorar a aderência dos pacientes com fibrose cística à terapia de reposição enzimática, diagnosticar dúvidas quanto ao uso das enzimas, e com isso reduzir os desconfortos gastrointestinais e contribuir com o ganho ponderal para conservar um bom estado nutricional.

Os riscos da pesquisa são mínimos, mas existe a possibilidade de causar desconforto ao responsável/paciente com receio de ser culpabilizado por algum

tipo de erro cometido e o sentimento de tristeza por ficar lembrando-se da doença.

Para amenizar os riscos o pesquisador irá conduzir a entrevista de forma clara e sem juízo de valor, além de esclarecer que é comum ter dúvidas na administração de medicamentos, e aqueles pacientes em que for percebida a falta de adesão ou que tenha dúvidas em relação à administração das enzimas pancreáticas serão encaminhados para o ambulatório de nutrição para esclarecimentos sobre a melhor forma de se utilizar as enzimas pancreáticas.

A sua participação (de seu filho/a) nesta pesquisa é voluntária e poderá abandonar ou retirar-se (seu filho/a) do estudo a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo no tratamento ou acompanhamento nesta instituição. O investigador deste estudo também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar que seja necessário para o seu bem estar.

Não serão publicados dados ou informações que possibilitem sua identificação.

Você receberá uma via deste documento assinado por você e pela pesquisadora do estudo.

Caso sinta-se desconfortável ou constrangido com a entrevista realizada, pode retirar-se do estudo a qualquer momento, não haverá custos adicionais com a realização de procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

O comitê de ética em pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessária. E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; telefones: (21)2554-1730/fax: (21)25528491.

Eu, _____ ou
na qualidade de responsável legal, eu,
_____, como (grau de parentesco)
autorizo voluntariamente a minha participação do meu filho/ a nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura _____

Data _____ Telefone _____

Testemunha

Nome _____ Documento _____

Endereço _____ Telefone _____

Data e Assinatura _____

Pesquisadora: Danielle Portella Ferreira

Assinatura _____

II - Questionário de dados socioeconômicos

Nome paciente:
prontuário

Número do

Nome do responsável

Idade

Endereço :

Bairro

Sexo

M F

Escolaridade paciente/ responsável

Primeiro grau Segundo grau terceiro grau

Renda familiar

até 1 salário mínimo < 1 salário a 2 salários mínimos < 2
salários ou mais salários mínimos.

Pais separados?

Sim Não

III - Roteiro estruturado da entrevista

Tem facilidade de acesso ao serviço de saúde?

Sim Não Parcialmente

Está satisfeito com o serviço de saúde?

Sim Não Parcialmente

Se não ou parcialmente justifique.

É fácil retornar ao serviço de saúde sempre que necessita?

Sim Não Parcialmente

Se não justifique.

Obteve alguma orientação sobre a forma de utilização das enzimas pancreáticas?

Sim Não

Onde obteve as informações?

Consultório médico Consultório de nutrição Farmácia
 Outros

Você foi para casa com alguma dúvida?

Sim Não

Você ingere as enzimas com:

água suco refrigerante sem líquido

Em qual momento da refeição, você toma as enzimas?

antes durante após

Quantas vezes você realmente toma as enzimas?

Todas as refeições, inclusive nos lanches Somente nas grandes refeições
 às vezes

Já deixou de comer para não tomar as enzimas?

Sim Não

É tranquilo associar o tratamento e seus afazeres diários?

Sim Não

Algo na sua rotina atrapalha o seu tratamento? O que?

Sim Não

Quem lhe auxilia a fazer o tratamento?

Mãe Pai Outros

Sempre que você sai inclusive para escola, você leva as enzimas?

Sim Não

Onde e como você armazena suas enzimas?

Você tem dificuldade de pegar as medicações?

Sim Não

Que tipo de dificuldade?

Precisou aumentar a dosagem de enzimas por alto consumo de gordura no último mês?

Sim Não

Você acha que tomar as enzimas é indispensável para sua saúde?

sim Não

Você já deixou de tomar as medicações por alguns dos motivos abaixo?

- a) Se sentir envergonhado na frente de outras pessoas;
- b) Esquecimento;

- c) Não sente diferença quando toma;
- d) Se sente pior;
- e) Não quer que perguntem sobre sua doença;
- f) Não ver importância em tomar as enzimas.

IV – Ficha de coleta de dados do prontuário

Escore de gravidade

Número de internações

Presença de comorbidade

Idade no diagnóstico da doença

IMC

Estatura por idade

Circunferência muscular do braço.

Aspecto das fezes: moldadas sim() não()

Distensão abdominal?

sim() não()

Número de enzimas prescritas : ----- grandes refeições -----
pequenas refeições

Tipo de mutação:

Diagnostico da IP: () Gordura fecal () Elastase fecal

12- Anexos

I- Aprovação do comitê de ética

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Adesão de adolescentes com fibrose cística a terapia de reposição enzimática: fatores associados.

Pesquisador: Danielle Portella Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43553915.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.057.843

Data da Relatoria: 07/05/2015

Apresentação do Projeto:

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, causada por mutações no gene Regulador de Condutância Transmembranar. A FC é identificada clinicamente por pneumonia crônica e insuficiência pancreática exócrina (IP). Seu tratamento que é extremamente complexo e por tempo indeterminado, se baseia em prevenir a infecção pulmonar, otimizar a função dos pulmões, estabelecer, conservar um suporte nutricional adequado e tratar a insuficiência pancreática. Sempre que houver IP a terapia de reposição enzimática (TRE) é mandatória e para a vida toda. A TRE tem por objetivo regular a absorção de macro e micro nutrientes e facilitar a digestão das dietas ricas em gorduras para a obtenção de ganho de peso ponderal e assim conservar um bom estado

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.057.843

nutricional. A baixa adesão ao tratamento do paciente com doença crônica é um problema grave que interfere negativamente na eficácia do tratamento, na qualidade de vida e aumenta as despesas com a saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a adesão a terapia de reposição enzimática dos adolescentes com Fibrose Cística.

Objetivo Secundário:

Descrever os dados sócio-demográficos, antropométricos e clínicos da população estudada. Identificar os fatores que facilitam e dificultam a adesão

a TRE Analisar as associações entre adesão a TRE e as características antropométricas, clínicas, sócio-demográficos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Constrangimento ao saber do uso incorreto das enzimas pancreáticas e sofrimento psicológico ao ficar falando da doença. Para tentar amenizar os riscos a pesquisadora irá conduzir a entrevista de forma clara e sem juízo de valor, esclarecendo que é comum ter dúvidas sobre o a administração de medicamentos e que se necessário for será disponibilizado orientação no ambulatório de nutrição do IFF.

Benefícios:

As informações obtidas nesse estudo poderão auxiliar no desenvolvimento de intervenções para melhorar a aderência dos pacientes com fibrose cística a terapia de reposição enzimática, diagnosticar dúvidas quanto ao uso das enzimas, e com isso reduzir os desconfortos gastrointestinais e contribuir com o ganho ponderal para conservar um bom estado nutricional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram realizadas as modificações solicitadas adequadamente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SOMENTE PODERÁ SER UTILIZADO APÓS SER CARIMBADO, DATADO E ASSINADO PELO CEP-IFF
OBSERVAR AS RECOMENDAÇÕES DA RESOLUÇÃO 466/12
COMUNICAR AO CEP-IFF O INICIO E ENCERRAMENTO DO PROJETO EM NOTIFICAÇÃO

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

