



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DE PACIENTES ADULTOS COM  
FIBROSE CÍSTICA EM TRATAMENTO AMBULATORIAL

Rafaela de Jesus Camara

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DE PACIENTES ADULTOS COM  
FIBROSE CÍSTICA EM TRATAMENTO AMBULATORIAL

Rafaela de Jesus Camara

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin  
Coorientadora: Dra. Bruna Ziegler

Porto Alegre

2023

### **CIP – Catalogação na Publicação**

de Jesus Camara, Rafaela  
AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DE PACIENTES ADULTOS COM  
FIBROSE CÍSTICA EM TRATAMENTO AMBULATORIAL / Rafaela  
de Jesus Camara. -- 2023.  
86 f.  
Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Coorientadora: Bruna Ziegler.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. Fibrose Cística. 2. Assistência Farmacêutica. 3.  
Ambulatório Hospitalar. 4. Reconciliação de  
Medicamentos. 5. Interações Medicamentosas. I. de  
Tarso Roth Dalcin, Paulo, orient. II. Ziegler, Bruna,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“Você não pode esperar construir um mundo melhor sem melhorar os indivíduos. Para esse fim, cada um de nós deve trabalhar para o seu próprio aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, compartilhar uma responsabilidade geral por toda a humanidade.”*

*Marie Curie (1867-1934)*

*Dedico esta dissertação à minha família e a todos os pesquisadores, nossos esforços são realizados com dedicação e resiliência. O sucesso é o resultado da ação da pesquisa, grupos de apoio e pacientes, em prol de políticas públicas assertivas!*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço, imensamente, a todos os professores presentes em minha trajetória do mestrado. Em especial ao meu orientador Dr. Paulo Roth Dalcin, pela paciência e motivação, em todas as etapas de desenvolvimento desta pesquisa.*

*Aos professores, os que tive maior contato, Dr. Marcelo Basso Gazzana, Dr. Danilo Cortozi Berton, Dra. Marli Maria Knorst, Dr. Gilberto Friedman, Dra. Paula Maria Eidt Rovedder, Dr. Thiago C. Lisboa, Dra. Denise Rossato Silva e Dr. Graciele Sbruzzi por me proporcionarem o raciocínio crítico.*

*Aos professores externos, Dr. Alcides S. Miranda, Alexandre F. Bulgarelli, Marco A. R. Torres, pelo incentivo a pesquisa e compartilhamento de experiências.*

*À Maysa Tayane S.Silva, pela colaboração na coleta de dados e na Semana Científica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).*

*À Dr. Carla Tatiana Martins de Oliveira, MSc. Michelle Nunes Silveira e Jaqueline Wilsman, pelo excelente recebimento e colaboração no ambulatório de Fibrose Cística. Assim como demais profissionais da equipe, residentes e alunos, pelo acompanhamento da rotina no ambulatório referente a suas atividades.*

*À fisioterapeuta e Coorientadora Dr. Bruna Ziegler, obrigada pelo apoio e compartilhar suas experiências.*

*Aos meus colegas da UFRGS, pelo suporte multidisciplinar.*

*Às farmacêuticas, especialista Raquel Pereira Colorada e MSc. Michele Strelow Moreira, por me incentivarem a ingressar no mestrado.*

*À minha família, que em todos os momentos esteve me apoiando.*

*Aos pacientes e suas famílias, por compartilharem experiências e rotinas diárias de tratamento.*

*Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre FIPE-HCPA (protocolo número 2020-0658).*

*Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PROBIC/FAPERGS) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (protocolo número 36257).*

## RESUMO

**Introdução:** Estudos sobre reconciliação medicamentosa (RM) ambulatorial em pacientes adultos com fibrose cística são escassos. **Objetivo:** Avaliar a RM ambulatorial em indivíduos adultos com fibrose cística, de forma a identificar a prevalência de discrepâncias, estabelecendo associações com características clínicas dos pacientes. Secundariamente, identificar prevalência de interações medicamentosas e dificuldades de acesso aos medicamentos. **Métodos:** Estudo transversal com coleta de dados prospectiva. A mediana das discrepâncias identificadas foi usada para dicotomizar a amostra para análise: Grupo 1 (0 a 1 discrepância) e Grupo 2 (2 ou mais discrepâncias). **Resultados:** Dos 65 indivíduos do estudo, 26 (40%) apresentaram uma ou nenhuma discrepância, enquanto 39 (60%) tiveram mais de duas discrepâncias medicamentosas. A mediana das discrepâncias foi 2. A mediana de utilização de medicamentos foi de 9, sendo que 35 (53,8) pacientes usavam medicamentos por prescrição somente pelo ambulatório de FC, enquanto 30 (46,2%) utilizavam medicamentos prescritos também em atendimento externo. Cinquenta e dois pacientes (80,0%) realizavam automedicação. O número de medicações utilizadas foi significativamente maior no grupo 2 do que no grupo 1 (respectivamente, mediana de 11,0 versus 7,5  $p=0,003$ ). A presença de automedicação foi significativamente maior no grupo 2, do que no grupo 1 (respectivamente, 92,3% versus 61,5%,  $p=0,006$ ). Catorze pacientes (21,5%) apresentaram IM do tipo X (evitar) e 26 (40%) apresentaram IM do tipo D (considerar modificações). A presença prescrição externa, comparada com a prescrição exclusiva do ambulatório de FC, se associou significativamente com o maior número de IM tipo X e D; respectivamente, 20 (64,5%) versus 11 (35,5%),  $p=0,010$ . A maior parte dos pacientes relatou dificuldade de acesso aos medicamentos. **Conclusão:** Foi identificada elevada prevalência de discrepâncias (83%) no processo de reconciliação medicamentosa no tratamento ambulatorial de indivíduos adultos com FC. A presença de discrepâncias se associou com o número de medicações utilizadas e com a presença de automedicação. Ainda, 21,5% dos pacientes apresentaram IM graves, as quais se associaram com a prescrição externa ao ambulatório de FC.

**Palavras-Chaves:** Fibrose Cística, Assistência Farmacêutica, Ambulatório Hospitalar, Reconciliação de Medicamentos, Interações Medicamentosas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Studies on outpatient medication reconciliation in adult patients with cystic fibrosis are scarce. Objective: To evaluate outpatient medication reconciliation in adult individuals with cystic fibrosis, to identify the prevalence of discrepancies, establishing associations with patients' clinical characteristics. Secondly, identify the prevalence of drug interactions and difficulties in accessing medications. **Methods:** Cross-sectional study with prospective data collection. The median of identified discrepancies was used to dichotomize the sample for analysis: Group 1 (0 to 1 discrepancy) and Group 2 (2 or more discrepancies). **Results:** Of the 65 individuals in the study, 26 (40%) had one or none discrepancy, while 39 (60%) had more than two medication discrepancies. The median of discrepancies was 2. The median of medication used was 9. Thirty-five (53.8) patients used medications prescribed only by the cystic fibrosis outpatient clinic, while 30 (46.2%) also used medications prescribed in external care. Fifty-two patients (80.0%) made self-medication. The number of medications used was significantly higher in group 2 than in group 1 (respectively, median of 11.0 versus 7.5  $p=0.003$ ). The presence of self-medication was significantly higher in group 2 than in group 1 (respectively, 92.3% versus 61.5%,  $p=0.006$ ). Fourteen patients (21.5%) presented type X drug interactions (avoid) and 26 (40%) presented type D drug interactions (consider modifications). The presence of an external prescription, compared to the exclusive prescription from the CF outpatient clinic, was significantly associated with a greater number of X and D drug interactions; respectively, 20 (64.5%) versus 11 (35.5%),  $p=0.010$ . Most patients reported difficulty accessing medications. **Conclusion:** A high prevalence of discrepancies (83%) was identified in the medication reconciliation process in the outpatient treatment of adult individuals with cystic fibrosis. The presence of discrepancies was associated with the number of medications used and the presence of self-medication. Furthermore, 21.5% of patients had serious drug interactions, which were associated with prescriptions outside the cystic fibrosis outpatient clinic.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Pharmaceutical Services, Outpatient Clinics, Medication Reconciliation, Drug Interactions.



## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo..... | 67 |
|---|----|

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos incluídos no estudo e a comparação quanto às discrepâncias na reconciliação medicamentosa..... | 68 |
| Tabela 2. Uso de medicações e comparação quanto às discrepâncias na reconciliação medicamentosa.....   | 69 |
| Tabela 3. Interações medicamentosas e comparação quanto às discrepâncias na conciliação medicamentosa.....                                       | 69 |
| Tabela 4. Análise das interações medicamentosas classificadas como X ou D e origem do uso medicamentoso. ....                                    | 70 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                  |   |
|------------------|---|
| ABPA             | aspergilose broncopulmonar alérgica   |
| ADE              | do inglês, <i>adverse drug events</i> - eventos adversos a medicamentos   |
| AINES            | anti-inflamatórios não esteroides   |
| ANVISA           | Agência Nacional de Vigilância Sanitária  |
| CVF              | capacidade vital forçada  |
| CEP              | Comitê de Ética e Pesquisa  |
| CFTR             | do inglês, <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> - regulador da condutância transmembrana da fibrose cística |
| CONITEC          | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS   |
| DIOS             | do inglês, <i>distal intestinal obstruction syndromes</i> - síndrome de obstrução intestinal distal                               |
| DNA              | ácido desoxirribonucleico   |
| DRFC             | diabetes relacionada à fibrose cística  |
| EUA              | Estados Unidos da América   |
| FDA              | do inglês, <i>Food and Drug Administration</i> , agência reguladora nos EUA   |
| FC               | fibrose cística   |
| HCPA             | hospital de clínicas de Porto Alegre  |
| IM               | Interação(ões) Medicamentosa(s)   |
| IMC              | índice de massa corporal  |
| IQR              | intervalo interquartilico   |
| LSN              | limite superior da normalidade  |
| MIP              | medicamento(s) isento(s) de prescrição  |
| MRSA             | do inglês, <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina ou oxacilina   |
| MSSA             | do inglês, <i>methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> Sensível à Metilina ou Oxacilina   |
| MTM              | monitoramento terapêutico de medicamentos   |
| PRM              | problema(s) relacionado(s) a medicamento(s)   |
| RM               | reconciliação ou conciliação de medicamentos  |
| SpO <sub>2</sub> | saturação periférica de oxigênio  |
| SUS              | sistema único de saúde  |
| TCLE             | termo de consentimento livre e esclarecido  |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|      |  |
|------|--|
| TC6M | teste de caminhada de 6 minutos                |
| TIR  | tripsinogênio imunorreativo                    |
| VEF1 | volume expiratório forçado no primeiro segundo |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 14        |
| <b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....  | 16        |
| 2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS E DEFINIÇÃO .....  | 16        |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS DEMOGRÁFICOS NA FC .....  | 19        |
| <b>2.2.1 Mundial</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>2.2.2 América Latina</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>2.2.3 No Brasil</b> .....   | <b>20</b> |
| 2.3 DIAGNÓSTICO .....  | 21        |
| 2.4 CLASSIFICAÇÃO .....  | 22        |
| 2.5 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....  | 23        |
| 2.6 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO .....   | 25        |
| <b>2.6.1 Mucolítico e hidratantes das vias aéreas</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>2.6.2 Antimicrobianos</b> .....   | <b>26</b> |
| <b>2.6.3 Pancreatina</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>2.6.4 Moduladores de CFTR</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>2.6.5 Outros medicamentos</b> .....   | <b>31</b> |
| 2.7 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO .....   | 32        |
| 2.8 ACESSO AO TRATAMENTO .....   | 32        |
| 2.9 RECONCILIAÇÃO DE MEDICAMENTOS .....  | 33        |
| 2.10 O PAPEL DO FARMACÊUTICO .....   | 36        |
| <b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....   | <b>40</b> |
| <b>4 OBJETIVOS</b> .....   | <b>41</b> |
| 4.1 OBJETIVO GERAL .....   | 41        |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....  | 41        |
| <b>5 MÉTODOS</b> .....   | <b>42</b> |
| 5.1 DELINEAMENTO .....   | 42        |
| 5.2 POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....  | 42        |
| 5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....  | 43        |
| 5.4 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS .....  | 43        |
| <b>5.4.1 Revisão dos dados clínicos e de exames complementares de prontuário por ocasião da inclusão no estudo</b> ..... | <b>43</b> |
| <b>5.4.2 Avaliação pela Farmacêutica Clínica</b> .....   | <b>45</b> |
| <b>6 REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>47</b> |

|   |     |
|---|-----|
| <b>7 ARTIGO</b> .....   | 54  |
| <b>8 CONCLUSÕES</b> .....   | 71  |
| <b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                                     | 72  |
| <b>APÊNDICES</b> .....  | 73  |
| APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE INFORMAÇÕES EM PRONTUÁRIO ..... | 733 |
| APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA.....                | 75  |
| APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....           | 79  |
| APÊNDICE D - ROTEIRO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA.....                         | 81  |
| <b>ANEXO</b> - Carta de Aprovação .....                                 | 83  |

## 1 INTRODUÇÃO

A FC ou mucoviscidose é uma doença multissistêmica e genética autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR - do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que codifica uma proteína reguladora do canal aniônico de transporte de cloro e bicarbonato, localizado na membrana apical das células epiteliais de diversos órgãos (1). A incidência de FC no Brasil é estimada em 1:7.576 nascidos vivos, com prevalência em indivíduos caucasianos e com diferenças regionais, sendo mais elevada nos estados da região Sul (2).

O tratamento da FC objetiva principalmente impedir as alterações pulmonares, manter um estado nutricional satisfatório, identificar e tratar precocemente as complicações associadas a progressão da doença (3). O acompanhamento do paciente contribui à adesão da terapêutica, indispensável para a qualidade de vida do paciente. A equipe multidisciplinar contribui para este atendimento integral, sendo composta no mínimo de pediatras (quando houver atendimento a crianças e adolescentes), pneumologistas, gastroenterologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos e assistentes sociais (4).

O acesso aos medicamentos e a polifarmácia são aspectos preocupantes na rotina de tratamento (5,6). O primeiro registro de custo-benefício do serviço de farmácia clínica foi descrito em 1979, como um meio de aceitação desta importante atividade pela equipe multiprofissional e administração hospitalar. (7) Os farmacêuticos por meio da habilidade em farmacoterapia, farmacodinâmica e IM, podem ajudar os pacientes com FC ao adaptar o tratamento medicamentoso na perspectiva de suas necessidades individuais (8).

De acordo com a Sociedade Europeia de FC e com os padrões de cuidados em farmácia para farmacêuticos clínicos em FC do Reino Unido, a RM é responsabilidade dos farmacêuticos, incluindo medicamentos usados para outros estados de doença, medicamentos usados em estudo de pesquisa e MIP (5). Este processo, em cada etapa da transição do cuidado,

contribui para obtenção de informações completas e precisas sobre os medicamentos do paciente e permite resolver discrepâncias ou PRM (5).

Trata-se de uma medida de segurança na prática organizacional que tem sido uma exigência pelas autoridades de acreditação de hospitais no Canadá e nos EUA (9). Contudo, a adesão desta prática ocorre em menos de 20% dos pacientes hospitalizados em risco de ADE a medicamentos, os quais receberam uma revisão completa do histórico de medicamentos (9). Isso ocorre, em parte devido à falta de padronização dos procedimentos, demanda de profissionais, treinamento e a morosidade na melhoria do processo, como uso de aplicativos ou sistema eletrônico mais eficiente, uma vez que predomina a gestão do tempo e custo como dificuldade na implantação efetiva (9,10).

A ineficiência da gestão reflete na qualidade de vida da população e pode gerar custos desnecessários. Os custos podem ser diretos sanitários, ao passo que repercute em gastos relativos diretamente à farmacoterapia; custos diretos não sanitários, pelos gastos associados com o transporte do doente até a unidade de saúde, por exemplo; ou ainda por custos indiretos, referentes à perda de produtividade devido à morbimortalidade ocasionada pelos PRM, e intangíveis, relacionados com o estado de saúde percebido pelo paciente frente aos PRM (11).

A efetividade da RM representa a segurança do paciente na medida em que busca evitar que danos ocorram à saúde dos pacientes (10,12). Tarefa desafiadora, de amplitude multiprofissional, que requer assertividade na implantação e monitoramento contínuo.



## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS E DEFINIÇÃO

Os aspectos históricos iniciam pela concepção da FC como a “doença do mau olhado” (13). As principais evidências científicas iniciaram provavelmente, em 1595, quando Pieter Pauw (1564-1617; Amsterdã, Holanda), professor de botânica e anatomia na Universidade de Leiden, realizou uma autópsia em uma menina de 11 anos, que apresentava desnutrição e outros sintomas há 8 anos, sinais de pericardite, pâncreas inchado, cirroso e de cor branca brilhante (13).

Em 1938, a Dra. Dorothy Hansine Anderson, médica patologista e pediatra norte-americana, foi a primeira pessoa a identificar e a descrever a doença como “fibrose cística do pâncreas” (13). Análises clínicas, patológicas e histopatológicas foram realizadas em 49 casos de fibrose pancreática, dos quais 5 crianças falecidas antes de uma semana de vida por obstrução intestinal, 19 crianças falecidas entre uma semana e seis meses; 25 casos de óbitos entre seis meses e quatorze anos e meio (14).

O termo mucoviscidose foi descrito em 1945, pelo patologista pediátrico Sydney Farber (1903-1973; Buffalo, New York, USA), na percepção da relação da doença com a produção de muco generalizada e não apenas exclusiva do pâncreas (17).

Em 1948, Dr. Paul di Sant’Agnese, durante uma onda de calor em Nova Iorque, observou prostração acentuada associada com o calor em crianças com FC (15,16). Em 1953, identificou que o suor de crianças com FC tinha maior concentração de sal (15,16). Na década de 50, fundamentou as bases para o teste do suor e aprimorou o método diagnóstico (método de Gibson-Cooke), além de estabelecer a “pedra fundamental do diagnóstico” para conhecer o defeito básico da doença (15,16).

A partir da disponibilidade do diagnóstico padronizado pelo teste do suor, houve

avanços os cuidados multidisciplinares na década de 60, na otimização da nutrição e enzimas pancreáticas; início das técnicas de *clearance* de vias aéreas; avanços no tratamento antibiótico (17). Com estes avanços, a sobrevida mediana até a década de 70 ainda não ultrapassava a adolescência (17).

A partir da década de 80, houve avanços no conhecimento do defeito básico fisiológico no transporte epitelial através das células epiteliais. Culminou com a identificação do gene em 1989 e, paralelamente a esses avanços em 1985, a mediana de sobrevida nos EUA já atingia 27 anos (18–20). Assim, a FC passou a ser também uma doença de adultos (18–20).

Em 1985, o gene envolvido foi inicialmente estudado e, em 1989, oficialmente identificado, por meio de posicionamento de clonagem de Lap-Chee Tsui (1950; Shanghai, China) e John Riordan (1943; New Brunswick, Canada), ambos do Hospital Sick Kids de Toronto, e Francis S Collins (1950; Virginia, USA), da Universidade de Michigan (13). A localização específica fica no cromossomo 7, em que a primeira variante identificada, a F508del, representa uma deleção de três pares de bases, resultado da omissão de um resíduo de fenilalanina no centro do primeiro domínio de ligação ao nucleotídeo (18).

Assim, esta doença, caracterizada como irreversível, tem sofrido grande impacto em termos de prognóstico desde a sua descrição sindrômica inicial em 1938. Até os anos 50, era uma doença grave com sobrevida média de 1 ano (21,22). Antes dos anos 70, a grande maioria dos pacientes não ultrapassava a adolescência (21,22). Em 1985, a mediana de sobrevida já atingia 27 anos (21,22). A partir de 1996, a mediana de sobrevida em muitos países atingiu 31 anos e, a partir de 2005, a mediana de sobrevida atingiu 37 anos (21,22). Mais recentemente, a expectativa média de vida para os pacientes que nasceram na década de 90 é 42 anos (21,22). Em 2020, no registro europeu, 50% dos pacientes tinham mais de 19 anos (21,22). Em 2020, no registro norte-americano, 57,2% da população tinha mais que 18 anos, comparado com 32,1% em 1990 (21,22).

Ao longo das últimas décadas, o crescente conhecimento resultou no surgimento de novas terapias com aumento progressivo da sobrevida (23). Em 2006, foi desenvolvido o ivacaftor (Kalydeco®) que se tornou o primeiro modulador a entrar em ensaios clínicos (24,25). O uso de moduladores de proteína CFTR, a partir de 2010, tem transformado o tratamento da FC, mas o seu impacto na sobrevida ainda não está elucidado (23). Em 2010, um ensaio clínico mostrou melhora dos desfechos com ivacaftor em pacientes com pelo menos 1 mutação G551D, melhora de 8,7% no VEF1 em % do previsto e redução mediana no cloro do suor de – 59 mmol/L (24,25).

O ano de 2019 constituiu-se em marco histórico para o surgimento da terapia tripla com dois corretores (elexacaftor e tezacaftor) e um potencializador (ivacaftor) (24,26). Em 21/10/2019, o FDA aprovou o Trikafta para pacientes  $\geq 12$  anos, com pelo menos uma mutação F508del no gene da CFTR, ou seja, esta tripla terapia passou a abranger 90% da população com FC (24,26). Os resultados de estudos fase III evidenciaram significativa redução do cloro no suor de 41,8 mmol/L, melhora no VEF1 em % do predito de 14,3% em 24 semanas, 63% de redução das exacerbações pulmonares e melhora de 20,2 pontos no questionário qualidade de vida (24,26). Em 06 de junho de 2021, o FDA expandiu a indicação para crianças de 6 anos a 11 anos (24,26). Em 02/03/2022 é aprovado na ANVISA, indicado para o tratamento da FC em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR (27).

Atualmente, a FC é caracterizada como uma doença de herança autossômica recessiva com acometimento multissistêmico (sistemas respiratório, digestório, hepático e genitourinário), complexa, progressiva e com elevada mortalidade (22). A fisiopatologia ocorre quando as variantes patogênicas estão em ambos os alelos do gene CFTR, codificador da proteína CFTR, localizada na região apical membrana das células epiteliais das vias aéreas, ductos pancreáticos e ductos reabsortivos das glândulas sudoríparas (28). Nas células epiteliais saudáveis, a CFTR conduz os íons cloreto por meio da superfície celular e facilita transporte de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) (28).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS DEMOGRÁFICOS NA FC

### 2.2.1 Mundial

Aproximadamente 89 000 pessoas vivem com FC ao redor do mundo, a maioria adultos (29). Para uma criança nascida entre 2017 e 2021, a idade mediana prevista de sobrevivência é 53 anos (6). A distribuição da FC na população de ascendência não europeia ocorre e como maior frequência, conforme resultados de estudos epidemiológicos das duas últimas décadas (29).

A prevalência de FC é semelhante entre os EUA (7,97 por 100.000) e União Europeia (7,37 por 100.000) (30). Na Europa e na América do Norte, a incidência de FC varia de 1:2.500 a 1:6.000 nascidos vivos (31,32).

Nos EUA, cerca de 31.450 pessoas vivem com FC e, aproximadamente, 85,5% são diagnosticadas com a variante F508del (6). Uma meta-análise descreveu 24 a 54 variantes do gene CFTR em regiões do Sul da Ásia, Médio Oriente e Leste Asiático, mas populações de ascendência não europeia são provavelmente subestimadas devido ao viés de apuração (29,33).

Entre as pessoas com FC nos EUA, aproximadamente 9,8% são identificados como etnia hispânica e aproximadamente 91,2% são de etnia não hispânica (6,34). Aproximadamente 3,5% destes indivíduos são identificados como negros ou afro-americanos, 91,4% como brancos e 5,1% como outros, em que outros correspondiam a índios americanos ou nativos do Alasca, asiático, nativo do Havaí ou de outras ilhas do pacífico, alguma outra raça, ou duas ou mais (6,34).

### 2.2.2 América Latina

Na América Latina e América do Sul, a incidência é de aproximadamente 1/8.000 a 1/10.000, variando de 1/6.100 na Argentina e 1/15.000 na Costa Rica (31,32). A variante F508del foi mais frequente quando comparadas populações de 10 países da América Latina,

com variação de 23% a 59%, e variantes raras (<1% dos indivíduos) são advindas da diversidade de heranças nativas, africanas e europeias (35).

### **2.2.3 No Brasil**

No Brasil, a incidência estimada é de 1:10.000 nascidos vivos (31,32). Em 2019, teve o registro de 5.773 pessoas vivendo com FC, sendo 26,5% adultos (36). A incidência e prevalência no Brasil é variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, representando aproximadamente de 1 em 32.258 pessoas vivas nascimentos em SP e 1 em 1587 no RS, enquanto as diferenças de a prevalência de portadores de mutações de FC é mais modesta, 1 em 90 em SP e 1 em 20 no RS (2). A variante F508del está presente em cerca de 48% desta população, e comparando cinco estados diferentes do Brasil, com descendentes europeus, representam 1 em 7.576 nascidos vivos e, 2,3%, respectivamente (2).

Em 2020, somam um total de 6112 portadores de FC são registrados em território brasileiro (22). Destes, 3.138 (51,34%) do sexo masculino e 2.974 (48,66%) do sexo feminino, 4228 (69,18 %) de raça/cor branca (22). Dos 3.454 (67,9%) portadores de FC com resultado de genotipagem, 1.244 (24,5%) são homocigotos para F508del, 1.438 (28,3%) são heterocigotos F508del, 772 (15,2%) representam outras variantes, 1.050 (20,7%) inconclusivos e 535 (10,5%) diagnósticos negativos (22).

A distribuição brasileira dos indivíduos conforme o estado de nascimento, corresponde 2839 (46,4%) casos no sudeste, 1401 (22,9%) casos no sul, 1060 (17,3 %) casos no nordeste, 404 (6,6%) casos no centro-oeste, 205 (3,4%) casos no norte, 189 (3,1%) casos sem informação e 14 (0,2%) estrangeiros (22). Especificamente na região sul, são predominantes São Paulo, com 1523 (25,0%) casos, Minas Gerais, com 711 (11,7%) casos e, Rio Grande do Sul, com 634 (10,4%) casos (22).

O HCPA é um centro de atendimento aos portadores de FC, além da pediatria, conta

com aproximadamente, cento e cinquenta adultos.

## 2.3 DIAGNÓSTICO

A triagem neonatal para FC é realizada pelo teste do pezinho através da dosagem do TIR (37–40). A concentração de TIR costuma estar elevada no sangue dos recém-nascidos com FC, devido este ser um precursor da enzima pancreática tripsina (37–40). A maioria dos pacientes com FC já apresenta fibrose pancreática desde o período intraútero, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação e, conseqüentemente, a um aumento dos níveis do TIR (37–40).

No Brasil, a estratégia utilizada para triagem neonatal da FC utiliza duas dosagens do TIR, a primeira em até 5 dias de vida do recém-nascido e a segunda feita em até 30 dias (37–40). Após este período o TIR tende a baixar sua concentração e normalizar, não devendo mais ser utilizado como exame para triagem, mesmo que a criança seja suspeita de ser portadora de FC (37–40). Frente a duas dosagens elevadas, deve-se realizar a dosagem do cloro no suor para a confirmação ou a exclusão da FC (37–40).

O teste do suor padrão utiliza a dosagem quantitativa do cloro no suor através da estimulação pela iontoforese por pilocarpina (41). Assim, a realização adequada do teste é vital para o funcionamento do centro de FC (41). O teste do suor quantitativo para o diagnóstico da FC inclui quatro etapas: o estímulo do suor utilizando a iontoforese pela pilocarpina; a coleta do suor em gaze, filtro ou em espirais do Macroduct; a avaliação da amostra coletada tanto em peso (mg) ou volume (microlitros); a medida da concentração do cloro no suor (41).

Para fins diagnósticos, é recomendado que a amostra e a análise sejam feitas em duplicata (41). A duplicata deve ser feita em dias diferentes. Em indivíduos com triagem neonatal positiva, sintomas compatíveis ou história familiar positiva para FC, com valores do cloro no suor > 59 mmol/L, o diagnóstico de FC é confirmado (41). Em indivíduos com

características clínicas consistentes com FC, o resultado de um cloro no suor < 30 mmol/L, indica que FC é menos provável (41). Em indivíduos com triagem neonatal positiva, sintomas compatíveis ou história familiar positiva para FC, com valores do cloro no suor de 30 – 59 mmol/L em duas ocasiões separadas, podem ter FC, devendo ser considerados para análise genética estendida da CFTR ou estudos funcionais adicionais da CFTR (41). Desta forma, os valores intermediários não excluem nem confirmam o diagnóstico (41).

O diagnóstico confirmatório pelo teste genético deve identificar duas mutações conhecidas como causadoras de FC (4). A identificação das mutações no gene CFTR tem implicações prognósticas e de planejamento familiar, permitindo o diagnóstico da FC (4). Além disso, existem drogas que atuam em mutações específicas (corretores e potencializadores da proteína CFTR), sendo algumas aprovadas em diversos países e outras em desenvolvimento (4).

## 2.4 CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, representam 2.114 mutações ou variantes listadas no banco de dados de mutações CFTR1, 816 *missense*, 342 *frameshift*, 231 *splicing*, 177 *nonsense*, 43 *in frame in/del*, 59 *large in/del*, 17 *por promoter*, 269 por variação de sequência e 160 desconhecidas (42). No banco de dados CFTR2, um total de 804 variantes identificadas, correspondendo a 719 causadoras de FC, 49 variantes de manifestações clínicas variáveis, 25 variantes não causadoras de FC e 11 variantes indeterminadas(43). Para tanto, as variantes são agrupadas em seis classes, conforme a alteração desempenhada (44).

Na variante de Classe I (p.Gly542X, interfere na produção, como ausência da proteína ou proteína truncada, *Nonsense; frameshift; canonical splice*) não há funcionalidade e representa 1443 indivíduos nos EUA (4,5%), 3489 indivíduos no banco de dados CFTR2, cloreto no suor com valor médio de 98 mEq/L e 90% de pacientes com insuficiência pancreática (6,28,40,43).

Na variante de Classe II (p.Phe508del, interfere no processamento, *Missense*; ocorre alteração de aminoácido) não há funcionalidade e inclui 27269 indivíduos nos EUA (85,5%), 65.078 indivíduos no banco de dados CFTR2, cloreto no suor com valor médio de 98 mEq/L e 88% de pacientes com insuficiência pancreática (6,28,43).

Na variante de Classe III (p.Gly551Asp, interfere na regulação, *Missense*; com alteração de aminoácido) há defeito na regulação do canal de CFTR, incluindo 1352 indivíduos nos EUA (4,2%), 2.917 indivíduos no banco de dados CFTR2, cloreto no suor com valor médio de 101 mEq/L e 90% de pacientes com insuficiência pancreática (6,28,43).

Na variante de Classe IV (p.Arg117His, interfere na condução, *Missense*; com alteração de aminoácido) é verificado defeito na condutância do canal CFTR, representando 1.048 indivíduos nos EUA (3,3%), 1820 indivíduos no banco de dados CFTR2 cloreto no suor com valor médio de 58 mEq/L e 23% de pacientes com insuficiência pancreática (6,28,43).

Na variante de Classe V (3849 + 10kbC>T, decorre da síntese reduzida, defeito Splicing; *missense*) ocorre função escassa de CFTR, representando 588 indivíduos nos EUA (1,8%), 334 indivíduos no banco de dados CFTR2, cloreto no suor com valor médio de 66 mEq/L, 33% de pacientes com insuficiência pancreática, podendo definir fenótipo de menor gravidade ou FC atípica (6,28,43).

Na variante de Classe VI (p.Cys1400X, há degradação acelerada, *Missense*; com alteração de aminoácido) ocorre redução da estabilidade do canal CFTR, representando <0,6% indivíduos nos EUA, 18 indivíduos no banco de dados CFTR2, cloreto no suor com valor médio de 100 mEq/L e 83% de pacientes com insuficiência pancreática (6,28,43).

## 2.5 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Três processos patogênicos são relevantes, o primeiro envolvendo o aumento da viscosidade das secreções das glândulas mucosas com obstrução de ductos e canalículos, lesões inflamatórias e fibróticas progressivas, perdas funcionais nos órgãos de secreção exócrina (40).



O segundo, a grande susceptibilidade a infecções respiratórias agudas e crônicas por determinados patógenos, particularmente *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Haemophilus influenzae* (40). O terceiro, as concentrações anormais de eletrólitos nas secreções das glândulas sudoríparas, com elevação de cloro e sódio no suor (40). Geralmente as manifestações gastrointestinais são precoces, intraútero com polidrâmnio, peritonite meconial e distensão ileal, ou íleo meconial e insuficiência pancreática exócrina (40).

O genótipo da FC determina as características clínicas predominantes, principalmente o comprometimento pulmonar, que levam a doença obstrutiva crônica com bronquiectasias e infecções repetidas, comprometimento pancreático por insuficiência exócrina e resultados anormais nos testes do suor (37–39,45).

Desta forma, podem ocorrer manifestações sinusais, como pólipos nasais e sinusite; manifestações hepáticas, como esteatose hepática, obstrução biliar, icterícia neonatal prolongada, doença hepática crônica (cirrose); manifestações ósseas e articulares, como osteopenia e osteoporose, osteoartropatia hipertrófica, baqueteamento digital; manifestações gastrointestinais e nutricionais, como íleo meconial, atresia intestinal, esteatorreia, diarreia crônica, desnutrição, deficiência de vitaminas lipossolúveis, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal, colonopatia fibrosante; manifestações pulmonares, como ressecamento das secreções respiratórias, tosse persistente, expectoração de catarro, obstrução de vias aéreas, infecções respiratórias recorrentes, atelectasias, bronquiectasias, hemoptise, pneumotórax, cor pulmonale; manifestações de perda salina, como anormalidades dos eletrólitos no suor, edema, desidratação, hiponatrêmica; manifestações pancreáticas, como insuficiência pancreática, pancreatite crônica ou recorrente, diabetes; manifestações reprodutivas, como azoospermia obstrutiva, atresia congênita bilateral dos dutos deferentes, infertilidade (40,46).

O acompanhamento da função pulmonar e uso da espirometria são importantes, com a avaliação e seguimento de variáveis como VEF<sub>1</sub>, CVF e relação VEF<sub>1</sub>/CV, a utilização do teste de caminhada de 6 minutos são estratégias de monitoramento da progressão clínica da doença pulmonar nesses pacientes (40). O transplante pulmonar colabora para um aumento de sobrevida e melhora na qualidade de vida, sendo a FC considerada terceira indicação mais comum para o transplante pulmonar. Contudo, requer a cuidados uma vez que estes pacientes são cronicamente infectados com bactérias resistentes a antimicrobianos, conseqüentemente, tem riscos potenciais para pneumonias no contexto da supressão imune (40).

## 2.6 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Na FC, apesar do caráter multissistêmico, o acometimento pulmonar é responsável pela maior morbimortalidade (40). A primeira linha da terapêutica pulmonar abrange os mucolíticos e antibióticos. Mais recentemente, com o surgimento dos moduladores da CFTR, aproximadamente 90% de pessoas com FC apresentam benefícios no uso da terapia tripla de ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor (28). As infecções do trato respiratório são frequentes nos indivíduos com FC, tendo manejo ainda com estratégias heterogêneas (1).

### 2.6.1 Mucolítico e hidratantes das vias aéreas

O mucolítico dornase alfa inalatória reduz da viscosidade das secreções das vias aéreas superiores, por meio da clivagem do DNA extracelular no escarro, recomendado como parte da manutenção terapêutica em conjunto com técnicas de desobstrução das vias aéreas (1,28). O manitol e a solução salina hipertônica nas concentrações de 3%, 5% ou 7% são substâncias mucocinéticas que hidratam a superfície das vias aéreas, como agentes osmóticos, alterando as propriedades reológicas do muco e, conseqüentemente facilitando sua remoção (22). A nebulização com solução salina hipertônica tem recomendação de uso complementar ao

tratamento com alfadornase para reduzir exacerbações respiratórias, melhora a função pulmonar e colabora à qualidade de vida (40). É segura e bem tolerada, com recomendação de uso precedido pela inalação de broncodilatadores e, após a nebulização, realizar fisioterapia respiratória a fim de otimizar o clareamento das secreções pulmonares (40).

### 2.6.2 Antimicrobianos

Algumas evidências são insuficientes para pacientes com FC, como para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para MRSA, o uso da terapia de erradicação para o complexo *B. cepacia* e o uso da terapia de erradicação para *P. aeruginosa* (4). Contudo, na colonização crônica por *P. aeruginosa*, é sugerida terapia de supressão crônica com antibióticos inalatórios, como tobramicina inalatória e colistimetato sódico inalatório, com recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência (4). O uso do antimicrobiano macrolídeo, como a azitromicina oral três vezes por semana, em indivíduos com FC, com idade > 5 anos e cronicamente colonizados por *P. aeruginosa*, resulta em melhora da função pulmonar e redução de exacerbações (4).

Na terapêutica de exacerbação pulmonar de *P. aeruginosa*, é frequente o uso da combinação de dois ou mais antibióticos, frequentemente um beta-lactâmico e um aminoglicosídeo (37). No entanto, na infecção crônica por *P. aeruginosa* são elegíveis os antimicrobianos inalatório, como tobramicina inalatória, aztreonam lisina (28). Os antibióticos inalatórios habitualmente utilizados no Brasil são a tobramicina inalatória 300mg e colistimetato de sódio (22).

A infecção crônica por MRSA está associada a piores desfechos clínicos em pacientes com FC, com relatos de tratamentos para erradicação do patógeno, combinando medicamentos orais, tópicos e inalatórios, como sulfametoxazol/trimetoprima, rifampicina, ácido fusídico e clorexidina, além de vancomicina (4). A linezolida pode ser considerada, porém com menor

evidência. Protocolos de mais curtos (< 3 semanas) parecem ser tão eficazes quanto os mais longos, com menor chance de intolerância e efeitos adversos, considerando a terapia combinada parece ter mais chance de sucesso do que a monoterapia.(4) Ainda não existem evidências claras dos benefícios da erradicação de MRSA nestes pacientes, assim como não há evidências para recomendar antibioticoterapia inalatória para a infecção crônica por esse patógeno (4).

A ABPA é uma complicação frequente na FC, com recomendação da quantificação anual da IgE total como rastreamento e tratamento realizado com prednisona oral, associada com ou sem antifúngico (4).

### **2.6.3 Pancreatina**

Nos casos de insuficiência pancreática requerem uso de reposição de enzimas pancreáticas exógenas, sendo no Brasil disponível apenas a pancreatina (ou pancrelipase)” (22,40). O tratamento objetiva aumentar a absorção de gordura e demais nutrientes, reduzir a frequência de evacuações, melhorar a consistência das fezes e ajustar o peso (40).

### **2.6.4 Moduladores de CFTR**

As terapias moduladoras de CFTR atuam por dois mecanismos, os potenciadores, como ivacaftor, aumentam a probabilidade de o canal de proteína abrir, então cloreto ou bicarbonato pode fluir mais facilmente através da membrana celular, e os corretores, como lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor, que otimizam a quantidade de canais na superfície celular, auxiliando a proteína a se dobrar adequadamente, permitindo transporte para a superfície celular (28).

Quatro moduladores estão atualmente aprovados pelas agências reguladoras de medicamentos dos EUA e da Europa, e a elegibilidade para cada tratamento depende do gene CFTR específico das variantes presentes (28). No Brasil, o ivacaftor e a associação elexacaftor-

tezacaftor-ivacaftor estão aprovados pela ANVISA, porém somente o ivacaftor está incluso no protocolo brasileiro e diretrizes terapêuticas, enquanto o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor já recebeu indicação positiva de incorporação pela CONITEC (1,40).

As principais IM com moduladores de proteína CFTR ocorrem pelo mecanismo de metabolismo do citocromo 450, com medicamentos frequentemente prescritos são pelos indutores CYP3A4, como fenobarbital, carbamazepina, Fenitoína, rifampicina, entre outros, e inibidores CYP3A4, como antifúngicos azólicos, amiodarona, eritromicina, claritromicina, ritonavir, entre outros (47).

#### 2.6.4.1 Ivacaftor

O ivacaftor é um modulador da proteína CFTR, que age como potencializador da CFTR de modo a tratar a disfunção subjacente a esta alteração genética (1). O mecanismo consiste na regulação da abertura do canal de cloro presente na membrana celular, restaurando a reologia do muco nas vias aéreas (1).

Seu uso foi aprovado para pessoas com  $\geq 1$  cópia de G551D (4,2%), R117H (3,3%), 3849 + 10kbC $\rightarrow$ T (1,8%), a 2789 + 5G $\rightarrow$ A (1,5%)a D1152H (1,1%), 3272-26A $\rightarrow$ G (0,8%), a L206W (0,7%), A455E (0,6%), nas idades  $\geq 1$  mês em dose para idades  $\geq 6$  anos na posologia de um comprimido de 150 mg a cada 12h (48). No Brasil, requer ao menos uma mutação de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4), sendo recomendação condicional, de muito baixa qualidade de evidência (1).

Quanto ao monitoramento, pode ocasionar transaminases elevadas, ALT ou AST avaliado antes de iniciação e a cada 3 meses para primeiro de tratamento, e após, anualmente; pode aumentar frequência de monitoramento para histórico de elevações e interromper a dose se ALT ou AST  $> 5 \times$  LSN, há relato de catarata em pacientes pediátricos, com recomendação exames de acompanhamento para pacientes  $\leq 18$  anos (28).

As IM são descritas para redução de dose de ivacaftor ou evitar a associação, com inibidores da CYP3A, por exemplo, cetoconazol, voriconazol, claritromicina (28,47). A co-administração com forte indutores de CYP3A deve ser evitada, por exemplo, rifampicina, fenobarbital, erva de São João, que podem reduzir a exposição e a eficácia do ivacaftor (28,47). Os CYP3A moderados requerem uso com cautela, como fluconazol ou eritromicina, o ivacaftor exigirá um regime posológico menos frequente (47).

Ivacaftor é um substrato das isoenzimas do citocromo P450 (CYP) 3A4 e CYP3A5, com efeitos inibitórios fracos do CYP3A (47). Portanto, deve-se ter cuidado com o uso concomitante de benzodiazepínicos, pois o ivacaftor pode aumentar o risco de seus efeitos adversos (47). Também requer o cuidado e monitoramento na associação com medicamentos classificados como Substratos CYP2C9, por exemplo, varfarina, glipizida e, CYP3A e/ou substratos P-gp, por exemplo, digoxina, ciclosporina, tacrolimo), ivacaftor pode aumentar exposição de tais medicamentos (28).

#### *2.6.4.2 Lumacaftor-ivacaftor*

Nesta associação, o lumacaftor age como corretor da CFTR, no processamento da proteína, com a correção do formato que gera a elevação da quantidade de CFTR na superfície da membrana celular (49). No Brasil, a associação de lumacaftor + ivacaftor foi aprovada pela Anvisa, mas não foi incorporada no SUS. Na condição de F508del em homozigose não é sugerido seu uso, ainda que com recomendação condicional e muito baixa qualidade de evidência (1).

No Brasil, a associação de lumacaftor + ivacaftor foi aprovada pela Anvisa, mas não foi incorporada no SUS . Em outros países, quando há o diagnóstico F508del em homozigose, sendo aprovado para idades  $\geq 1$  ano, com dose para idades  $\geq 12$  anos em 2 comprimidos combinados de lumacaftor 200 mg e ivacaftor 125 mg a cada 12 horas (49). No monitoramento,

requer uso cauteloso e considerar dose reduzida em pacientes com doença hepática avançada, com identificação de aumento do monitoramento pulmonar de sintomas no início em pacientes com ppVEF1 < 40%, podendo ocorrer transaminases elevadas (ALT, AST, bilirrubina), o mesmo monitoramento conforme ivacaftor e interromper a dose se ALT ou AST >3 × LSN com bilirrubina >2 × LSN (28). Há recomendação para, periodicamente, acompanhar a pressão arterial em todos pacientes para possíveis elevações (28). Também é recomendado, o mesmo monitoramento de catarata (28).

As IM são as mesmas que ivacaftor, além de interagir com substratos CYP3A ou substratos CYP3A com estreito índice terapêutico (28). Lumacaftor é um forte indutor do CYP3A, podendo diminuir a exposição sistêmica de produtos que são substratos do CYP3A (47). A dose de ivacaftor na associação tem em conta o metabolismo do ivacaftor pelo CYP3A (47). A associação ivacaftor/lumacaftor pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais orais, injetáveis, transdérmicos e implantáveis (47). Outras classes de medicamentos comuns que podem ser afetadas pelo ivacaftor/lumacaftor incluem antidepressivos (citalopram, escitalopram, sertralina), inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, omeprazol, lansoprazol) e anticoagulantes (varfarina e dabigatrana) (47).

#### *2.6.4.3 Tezacaftor-ivacaftor*

O tezacaftor age como um corretor da proteína CFTR, se ligando a esta proteína para otimizar seu processamento e trânsito através da célula até a membrana celular. Portanto, tem indicação para pacientes com FC e mutação F508del em homozigose ou F508del em heterozigose, mais mutação de função residual, sendo recomendação condicional e de muito baixa qualidade de evidência (1). Ou seja, há possibilidade quando F508del em homozigose (44,1%); ou 1 cópia de tudo variantes para ivacaftor; ou 1 cópia de adicional 57 variantes; para todas variantes elegíveis (50). Tem aprovação par uso nas idades ≥6 anos, dose para idades ≥12

anos de 1 comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg de manhã; 1 comprimido ivacaftor 150 mg à noite (50).

O monitoramento das transaminases é necessário, que podem elevar (ALT, AST, bilirrubina) (28). O mesmo monitoramento para catarata (28). As IM, considerando o anteriormente descrito sobre ivacaftor, além de reduzir a dose com CYP3A forte ou moderado inibidores e evitar co-administração com forte Indutores de CYP3A (28).

#### *2.6.4.4 Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor*

No Brasil, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor foi aprovado pela Anvisa e, recentemente, pela Conitec. Entre os moduladores de proteína CFTR, é o que apresenta os melhores resultados. Seu uso é elegível quando  $\geq 1$  cópia de F508del (85,5%), G85E (0,7%) ou todas as variantes para tezacaftor-ivacaftor (exceto como indicado) a ou de adicional 30 variantes CFTR, todos elegíveis variantes, com aprovação para idades  $\geq 2$  anos, com dose para idades  $\geq 12$  anos, de 1 comprimido pela manhã, contendo 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor e 75 mg ivacaftor e, 1 comprimido à noite, contendo 75 mg ivacaftor (51).

As IM são as mesmas que tezacaftor-ivacaftor, com recomendação de redução a dose com fortes ou moderados inibidores de CYP3A e evitar co-administração com fortes indutores de CYP3A (28). Quanto as transaminases elevadas (ALT, AST, bilirrubina), requer o mesmo monitoramento conforme lumacaftor-ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor; além de monitoramento frequente para pessoas com doença hepática avançada ou histórico de elevações nas transaminases, e o mesmo monitoramento para catarata (28).

#### **2.6.5 Outros medicamentos**

Outros medicamentos são adjuvantes para tratamentos de comorbidades ou



complicações, como broncodilatadores beta-2 agonista curta ação, beta-2 agonista longa ação, anticolinérgico, corticosteróide inalatório, insulina, inibidores de bomba de prótons, ácido ursodesoxicólico, bloqueador H2, ibuprofeno (doença pulmonar) ou outro AINES (artropatia) (22).

## 2.7 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Outros cuidados de relevância incluem a vacinação, atividade física, fisioterapia respiratória e reabilitação pulmonar. A fisioterapia respiratória associada ao tratamento medicamentoso pulmonar facilita a depuração mucociliar e é otimizada com dispositivos oscilantes (28,37). A ventilação não invasiva pode ser usada como adjuvante no tratamento de exacerbações e pode ser indicada em pacientes com hipercapnia diurna e distúrbios do sono (37). Em pacientes hipoxêmicos, a suplementação contínua de oxigênio relaciona-se a aumento da tolerância ao exercício, melhora discreta no sono e na frequência à escola e trabalho, ainda que comprovação sem aumento da sobrevida (37).

## 2.8 ACESSO AO TRATAMENTO

No Brasil, os medicamentos para o tratamento da FC são custeados pelo Ministério da Saúde e outros pelas Secretarias Estaduais de Saúde (22). Assim como em outros países, o tratamento da FC envolve medicamentos de alto custo, especialmente os moduladores de CFTR, que podem variar de \$ 272.623 a \$ 311.741 por ano (6). Nos EUA, as terapias moduladoras de CFTR tem sido prescritas para 91% de pessoas com variantes CFTR elegíveis em 2021, com financiamento privado e público (6).

Além disso, os nebulizadores não são fornecidos pelo SUS, embora considerados extremamente importantes na intensa rotina de tratamento da FC e, com vida útil curta devido ao uso exigido. Dentre os diversos modelos, os ultrassônicos são indicados para uso de salina

hipertônica, o modelo de jato de ar é recomendado para uso de tobramicina, colistimetato, dornase alfa e salina hipertônica; a membrana vibratória ativa para o uso de tobramicina, colistimetato, dornase alfa e aztreonam; a membrana vibratória passiva com adaptação do padrão respiratório para uso de tobramicina e colistimetato (37).

Em estudo realizado em Centro de FC de Salvador (Bahia), incluindo 20 participantes identificados como mesoamericanos, em 2013 e, 17 participantes, em 2015, a idade média representaram 9,3 anos (intervalo 0,7-19,5, 62% do sexo masculino e nenhum teve acesso a solução salina hipertônica ou coletoterapia (do inglês *Vest therapy*) (52). Comparando aos pacientes norte-americanos, os brasileiros tem menor acesso a triagem e terapêutica, consequentemente impactando em piores índices nutricionais e função pulmonar (52).

## 2.9 RECONCILIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A atividade de RM, também chamada de conciliação de medicamentos, envolve a construção de uma lista completa dos medicamentos de uma pessoa, com a verificação da precisão, reconciliação e documentação de quaisquer alterações (12). Portanto, podem prevenir erros de medicação nas transições do cuidado, impactando na redução de ADE (9,12). Apesar da RM ser reconhecida como um aspecto fundamental da segurança do paciente, ainda não há consenso e evidências sobre os métodos mais eficazes de implementação e foram feitos apelos para fortalecer a base de evidências antes da adoção generalizada (12).

Entre as atribuições clínicas do farmacêutico está a elaboração de uma lista atualizada e conciliada de medicamentos em uso pelo paciente durante os processos de admissão, transferência e alta entre os serviços e níveis de atenção à saúde, bem como a identificação, avaliação e intervenção nas IM indesejadas e clinicamente significantes (53). A avaliação é de responsabilidade multiprofissional e, realizada de forma adequada, pode evitar ou minimizar os erros de transcrição, omissão, duplicidade terapêutica e IM (12,54).

Em estudo de implantação de RM em um complexo hospitalar brasileiro com a utilização de sistema eletrônico, com o registro denominado histórico de Saúde foi possível a inclusão da lista dos medicamentos que o paciente informa utilizar, previamente à internação (55). Demais profissionais da equipe podem colaborar para otimizar o processo, como por exemplo os enfermeiros, ao realizar a entrevista de enfermagem podem registrar os medicamentos que o paciente relata utilizar antes da internação (55). Na etapa seguinte, esta lista de medicamentos é avaliada pelos farmacêuticos na RM (55).

Em estudo retrospectivo, multicêntrico, não controlado e transversal, realizado nos EUA, em quatro instituições credenciadas pela *Cystic Fibrosis Foundation*, o processo de RM para pacientes adultos e pediátricos com FC foi avaliado, com o número de medicamentos utilizados em domicílio documentado e conciliados por farmacêuticos clínicos, bem como o número de pacientes com medicamentos não se alinham com as diretrizes de FC (5). No período do estudo, de dezembro a janeiro de 2014, teve como resultados a média de 17,4 medicamentos de 72 pacientes adultos, com desvio padrão de 6,7, e as discrepâncias com as diretrizes de FC foram identificadas com 1,61 por paciente adulto, desvio padrão de 1,2 (5). O estudo identificou o número médio de IM graves, segundo classificação do Micromedex, de 1,63 para adultos, com desvio padrão de 4, como resultado do elevado número de medicações utilizadas, correlacionando maior número de IM e discrepâncias (5).

O tratamento para FC é complexo e envolve número elevado de medicamentos (56). No estudo realizado em hospital do Reino Unido, dentre os 41 indicadores de prescrições pediátricas com elevado risco, foi identificado com prevalência de erro relacionado a dosagem e, como categoria, os antimicrobianos e de medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular (56).

Outro estudo verificou as classes de medicamentos mais encontrados nas discrepâncias de históricos hospitalares, sendo relacionadas ao sistema cardiovascular, por exemplo, nitratos,

digoxina,  $\beta$ -bloqueadores; sedativos, incluídos os benzodiazepínicos; e analgésicos, contemplando os AINES (57). Quanto a classificação, estes erros incluem a omissão, deleção, na admissão e de medicamento usado previamente; posologia; erros de dosagem; erros de comissão, adição de medicamento não usado antes da admissão (57).

A RM não deve ser realizada isoladamente, mas sim fazer parte de uma abordagem abrangente de gerenciamento de medicamentos que inclui avaliações de adequação, segurança e eficácia do medicamento (10). Quatro características do modelo de Greenhalgh são destacadas no contexto da RM, abrangendo a vantagem relativa, baixa complexidade, visibilidade e apoio técnico (10). Neste contexto, passa a ser uma intervenção eficaz para a segurança do paciente (10).

O estudo MARQUIS implementou a iniciativa orientada e multifacetada de melhoria de qualidade na RM, porém os resultados apontaram uma redução nas discrepâncias de medicamentos totais, mas não naquelas potencialmente prejudiciais.(58) Diante deste achado, recomendou novos estudos mais aprofundados envolvendo esta implementação (58).

A contagem mediana mais alta de discrepâncias na RM a partir do histórico de medicamentos na admissão, em estudo retrospectivo de único centro, com pacientes adultos internados entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020, foram descritas para pessoas com Parkinson, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e FC (59). Apesar dos esforços, demonstrou muito desafiadora a elaboração de ferramentas de classificação de risco que permitam identificar efetivamente pacientes com elevado risco de discrepâncias de medicação (59).

No estudo de avaliação de 20 pacientes de um hospital pediátrico, 320 prescrições de medicamentos, os erros de prescrição mais comuns foram omissão de medicamento regular (27%), formulação errada (19%) e dose errada (14%).(60) Neste aspecto, um terço das prescrições com erro(s) eram medicamentos não específicos para FC, que não podiam ser

prescritos usando o conjunto de cuidados (60). Com as intervenções, descreveram um aumento na utilização do conjunto de cuidados com FC, de 42% para 70%, juntamente com uma redução nas prescrições com >1 erro, de 43% para 27%. A categoria de maior gravidade observada neste estudo foi reduzida de 27% para 15%, considerando como erros que exigiram intervenção para evitar danos ou monitoramento extra (60).

Na implementação da melhoria de qualidade na RM na alta hospitalar, incluindo 42 pacientes com FC do Hospital Geral Distrital, identificaram diversos erros, desde regimes de medicação incompletos, omissão completa de todos os medicamentos, falta de peso nas cartas das crianças para orientar as dosagens seguras.(61) Para alcançar manter resultados a longo prazo, são necessários monitoramentos contínuos e estratégias de melhorias nos sistemas diários (61).

A RM ambulatorial, com intervenções multifacetadas, foi avaliada positivamente, em estudo de conduzido com 104 pacientes de cuidados primários na clínica Mayo, nos EUA, considerando a influência sobre os prestadores de saúde e os pacientes na redução das discrepâncias relacionadas à RM inadequada de medicamentos prescritos (62). As intervenções resultaram numa diminuição dos erros de prescrição de medicamentos de 88,9% das consultas na Fase 1 para 66% das consultas na Fase II ( $p = 0,005$ ) e de 98,2% das consultas na Fase I para 84% dos consultas na Fase II ( $p = 0,0134$ ) quando todos os medicamentos foram considerados.(62) Apesar de a maioria das discrepâncias ser pequena, o número médio de discrepâncias por paciente diminuiu mais de 50%, de 5,24 na Fase I para 2,46 na Fase II (62).

## 2.10 O PAPEL DO FARMACÊUTICO

O farmacêutico tem papel relevante no ambulatório, otimizando uso medicamentos e auxilia ao pacientes com uso domiciliar adequado (63). O cuidado centrado no paciente com assistência multiprofissional é recomendado pela *Cystic Fibrosis Foundation*, nos EUA,

incluindo o profissional farmacêutico, que possui habilidades relevantes na redução dos erros de medicação, melhor adesão a terapia e atendimento ao paciente (64). Os farmacêuticos já fazem parte da equipe multidisciplinar CF do Children's Hospital Los Angeles (CHLA) desde 2013 (63).

Nas últimas décadas, o avanço de novos tratamentos e ampliação do diagnóstico levaram ao aumento da expectativa de vida e, com um rápido aumento da população de adultos que vivem com a doença, estão mais presentes as complicações da FC e comorbidades associadas à idade (47). Consequentemente, os centros de tratamento especializados em FC fornecem o acesso à equipe multiprofissional e apoio multifacetado (29).

Em um centro de referência terciário para FC na Europa, cerca de cem pacientes eram atendidos e todas as prescrições foram revisadas pelo farmacêutico (65). O uso de ferramentas de gestão, como o diagrama de espinha de peixe e mapa do processo, resultaram no reconhecimento do desfecho primário e estratégia planejada (65). Os benefícios são a redução no tempo gasto com prescrições repetidas, otimização da segurança no uso de medicamentos e redução no risco de erros (65).

A complexidade e utilização de muitos medicamentos no tratamento da FC impactam no acompanhamento da terapêutica, onde a colaboração do farmacêutico clínico é relevante (5). Desta forma, o estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, realizado de janeiro a dezembro de 2014, avaliou o processo de RM para pacientes adultos e pediátricos com FC de admissão hospitalar ou ambulatorial, registrando o número de medicamentos domiciliares para cada paciente e o número de pacientes com medicamentos que não se alinham com os padrões das diretrizes para FC (5). Além destes parâmetros, documentaram o número de classes de medicamentos usadas e o número de IM graves detectadas por um site de interação medicamentosa online (UpToDate) (5). Os resultados registraram 105 pacientes adultos e 72 pacientes pediátricos, com um número médio de medicamentos reconciliados por farmacêuticos

clínicos de 17,4 (DP 6,7) para adultos e 13 (DP 4,6) para pacientes pediátricos, com número médio de discrepâncias das diretrizes por paciente de 1,61 (DP 1,2) para pacientes adultos e 0,63 (DP 0,9) para pacientes pediátricos (5).

Na avaliação do impacto das intervenções farmacêuticas na redução de custo ao sistema de saúde, a não adesão passou de 35,5% para 22,2% ( $p=0,001$ ) e indicação não tratada de 22,3% para 13,7% ( $p=0,009$ ) (66). Nestas intervenções quantitativamente foram distribuídas em 11 categorias, em detecção de ADE, seleção/otimização de antibióticos, terapia moduladora de CFTR, aconselhamento, descontinuação de um medicamento, otimização de medicamento/dose/duração, IM, RM, não adesão, MTM e indicação não tratada (66).

Na revisão farmacêutica de 746 medicamentos utilizados por pacientes, encontraram 62 (8,1%) discrepâncias, com uma média  $\pm$  desvio padrão (DP) de 1,7,  $\pm$  1,7 discrepâncias por encontro. Comparada a avaliação telefônica, esta teve duração média 19 minutos e a revisão do histórico de medicamentos pelo farmacêutico demonstrou menor número médio de medicamentos por encontro ( $15,4 \pm 5,9$  vs  $20,7 \pm 6,6$ ,  $p<0,001$ ) e maior número médio de discrepâncias identificadas ( $4,4 \pm 2,3$  vs  $1,7 \pm 1,7$ ,  $p<0,001$ ) (67).

A participação do farmacêutico na equipe de FC é importante também para o acompanhamento dos pacientes com FC (68). Em programa de educação medicamentosa, conduzido pelo farmacêutico, foi implementado um protocolo destinado a avaliação do histórico de medicamentos e potenciais IM, especialmente destinado a utilização de ivacaftor/lumacaftor (68).

A tendência é que a adesão ao tratamento diminua as taxas de internações e, conseqüentemente, os custos.(37) Em estudo de coorte observacional e retrospectivo, com a realização de um programa de gerenciamento de terapia baseado em farmácia clínica para pacientes com FC demonstrou associação de maior adesão à tobramicina inalatória e menores taxas de visitas a emergência do hospital.(37) As farmácias que oferecem gerenciamento de

terapia podem apoiar de forma mais eficaz os cuidados no tratamento da FC (69).

Elevada redução na adesão terapêutica foi observada durante a adolescência e a idade adulta, indicando que estratégias eficazes para promover uma melhor adesão provavelmente envolverão colaborações entre médicos, pacientes e famílias para identificar e abordar as barreiras à adesão (70,71). Nesta perspectiva, é emergente a necessidade de educação do paciente e serviços de apoio para pessoas que vivem com FC em regime ambulatorial, incluindo estratégias para otimizar a adesão terapêutica, reduzir o número de hospitalizações, aumentar a expectativa de vida e melhorar a qualidade de vida (8).

A colaboração do farmacêutico à equipe permite a redução no tempo de internação, assim como melhor gerenciamento da terapêutica, adesão ao uso adequado e melhoria do acesso dos medicamentos, sustentabilidade, comunicação, redução de erros e custos, discussão aprimorada com a equipe e redução do uso de várias farmácias (72). Neste contexto, com uma integração maior da farmácia também a nível ambulatorial, como espaço físico, demonstrou a otimização do acesso aos medicamentos para FC, aumento do peso corporal e o índice de massa corporal, redução dos tempos de submissão de autorização prévia, redução os prazos de entrega de medicamentos e reabastecimento rápido dos medicamentos (72).



### 3 JUSTIFICATIVA

O HCPA é centro de referência pediátrico e de adulto para tratamento da FC. A atuação da equipe multidisciplinar está associada a maior sobrevivência dos portadores de FC, sendo que o profissional farmacêutico clínico pode contribuir de diversas formas, como na elaboração de instrumentos e protocolos (3) e também estar próximo ao paciente com FC na RM, avaliação de IM relevantes e realização do acompanhamento farmacoterapêutico.

O impacto das intervenções relacionadas a medicamentos nas discrepâncias de medicamentos ainda é incerto devido a qualidade da evidência ser muito baixa, considerando a falta de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade. (12) A abordagem mais adequada sobre as correlações de resultados de saúde com discrepâncias é necessária, registrando o motivo do não alinhamento dos medicamentos do paciente com as diretrizes da FC e os resultados dos farmacêuticos clínicos que realizam intervenções (5).

A RM a nível ambulatorial é uma etapa necessária, com recomendações de ênfase nas implicações das discrepâncias direcionadas a este segmento, com intervenções e identificação de pacientes com alto risco para tais discrepâncias (73).

Esta pesquisa justifica-se na medida que o desenvolvimento de estratégias assertivas pode colaborar na integralidade do cuidado a pacientes com FC, contemplando a transição do cuidado do ambulatório para sua rotina diária e acompanhamento farmacoterapêutico prestado pelo centro de referência. Desta forma, a equipe multiprofissional pode desenvolver melhor as ações educativas voltadas para os pacientes com FC e o acompanhamento mais eficiente, reduzindo o risco de internações e menos custos ao sistema de saúde.

Assim, um inquérito ou um estudo transversal, realizando a RM, avaliando a ocorrência IM no tratamento de indivíduos adultos com FC em tratamento ambulatorial, é necessário para identificar possíveis falhas ou deficiências que possam ser evitadas ou corrigidas por intervenções farmacêuticas.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a RM ambulatorial em indivíduos adultos com FC, de forma a identificar a prevalência de discrepâncias no tratamento medicamentoso, estabelecendo suas associações com as características clínicas do paciente.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar a prevalência de IM, estabelecendo sua gravidade, no uso medicamentoso autorrelatado e descrito em prontuário, de pacientes adultos com FC em acompanhamento ambulatorial estabelecendo a origem (prescrição da equipe médica de FC, prescrições por atendimentos externos ou por uso advindo de automedicação) e a gravidade da interação.

Verificar o acesso aos medicamentos disponibilizados pelo sistema público, os medicamentos utilizados para tratamento da FC.

Verificar dificuldades de acesso dos pacientes aos medicamentos específicos para FC disponibilizados pelo SUS.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal, utilizando avaliação preferencialmente remota do processo de RM em pacientes adultos com FC em tratamento ambulatorial, e identificando as medicações utilizadas que não se alinham com a prescrição médica da equipe e com as diretrizes estabelecidas para o tratamento da FC. Foi realizada entrevista, preferencialmente remota e individualizada, por meio de uma ligação telefônica com a pesquisadora (por WhatsApp ou ligação comum), com utilização de roteiro de ligação telefônica, questionários padronizados pela pesquisadora. Além do relato do paciente ou cuidador sobre os medicamentos em uso, foram registradas informações clínicas presentes em prontuário eletrônico da equipe multiprofissional, evolução médica, receitas salvas. Na impossibilidade da entrevista remota, foi proposta uma entrevista presencial, após o período da pandemia de covid-19, por ocasião do dia em que vier para consulta ambulatorial. Esta entrevista foi realizada no ambulatório de pacientes adultos com Fibrose Cística, zona 12, HCPA, sexta-feira à tarde. A responsável pela condução da entrevista foi a farmacêutica Rafaela de Jesus Camara e bolsista estudante de medicina Maysa Tayane Santos Silva.

### 5.2 POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A população do estudo foi constituída por pacientes com FC, em acompanhamento há pelo menos 1 ano no ambulatório de FC de adultos do HCPA.

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou maior que 18 anos; diagnóstico de fibrose cística de acordo com critérios de consenso (38); acompanhamento há pelo menos 1 ano no ambulatório de FC de adultos do HCPA.

### 5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: abandono ou falha no acompanhamento ambulatorial no último ano; participação incompleta, desistência da entrevista remota ou presencial.

### 5.4 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS

#### **5.4.1 Revisão dos dados clínicos e de exames complementares de prontuário por ocasião da inclusão no estudo**

Os dados sobre as seguintes variáveis foram registrados, utilizando formulário padrão (Apêndices A), a partir da revisão do prontuário eletrônico do paciente, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

- Data de nascimento
- Sexo
- Etnia
- Idade do diagnóstico
- Presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto)
- Presença de outras mutações causadoras de fibrose cística
- IMC
- Avaliação pancreática: insuficiência ou suficiência pancreática.
- DMFC
- Histórico de pneumotórax
- História da hemoptise
- ABPA
- DIOS

- Doença hepática relacionada à FC.
- Transplante de fígado
- Infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*
- Infecção crônica por *Burkholderia cepacia*
- Infecção crônica por MSSA ou MRSA
- Infecção crônica por micobactérias não tuberculosas
- Uso de alfa dornase inalada
- Uso de colistimetato de sódio inalatório
- Uso de tobramicina inalatória
- Uso de azitromicina por via oral
- Uso de ivacaftor oral (Kalydeco®)
- Uso de lumacaftor / ivacaftor (Orkambi®)
- Paciente já listado para transplante de pulmão
- VEF1 em L e em percentagem do previsto
- CVF em L e em percentagem do previsto
- Relação VEF1/CVF – valor em percentagem e em percentagem do previsto
- Saturação periférica de oxigênio medida por oximetria de pulso em condições basais
- Distância percorrida no TC6M
- Saturação periférica de oxigênio medida por oximetria de pulso ao término do
- Escore ecográfico para envolvimento hepático (74)
- Número de internações hospitalares por exacerbação da doença pulmonar no último ano.
- Número de exacerbações que necessitaram uso de antibiótico (intravenoso ou oral) nos últimos 6 meses, considerando tratamentos hospitalares e domiciliares.

Neste estudo, a insuficiência pancreática foi definida como a utilização de enzimas pancreáticas. Se houve disponibilidade, a dosagem da elastase fecal foi registrada. A infecção crônica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, MSSA ou MRSA foi definida como a identificação em cultivo da referida bactéria em três ou mais amostras de escarros durante os 12 meses anteriores. DMFC foi identificado como a utilização de insulina.

#### 5.4.2 Avaliação pela Farmacêutica Clínica

Após o paciente ter aceitado participar do estudo e ter assinado o TCLE, foi agendada pela farmacêutica pesquisadora, uma entrevista por meio remoto .

Na rotina assistencial ambulatorial dos pacientes adultos com fibrose cística não há acompanhamento por farmacêutico clínico vinculado ao Serviço de Farmácia do HCPA. Somente os pacientes internados no hospital tem acompanhamento farmacêutico.

A primeira etapa foi realizada por entrevista via ligação telefônica por Whats App. ou ligação convencional, com duração aproximada de 30 minutos, utilizando um Questionário elaborado pela pesquisadora (Apêndice B) e Roteiro de ligação telefônica (Apêndice D).

Os dados da avaliação farmacêutica foram registrados no Questionário de Avaliação Farmacêutica (Apêndice B) e comparados com as informações de registros em prontuário eletrônico da equipe multiprofissional, evolução médica, receitas salvas e relato do paciente ou cuidador sobre os medicamentos em uso (Apêndice A).

As informações coletadas se referem a:

- Perfil Sociodemográfico: Idade, sexo, raça ou cor, renda familiar, nível de escolaridade
- Alergias prévias
- Idade do diagnóstico
- Comorbidades
- Acesso a(os) medicamentos no último ano
- Motivo das dificuldades de acesso
- Medicamentos utilizados, como são utilizados, frequência e horário da(s) administrações

Os medicamentos utilizados pelos pacientes com FC foram agrupados em prescritos pela equipe do ambulatório, prescritos por atendimento externo ou medicamentos utilizados por automedicação.

A análise de IM foi realizada com consulta a base de dados do UpToDate - Lexicomp® Drug Interactions (75), com classificação conforme a gravidade em: A – nenhuma interação conhecida; B – nenhuma ação necessária; C – monitorar o tratamento; D – considerar modificação no tratamento; X – evitar a combinação.

A conduta imediata adotada, caso seja identificada alguma interação medicamentosa, uso incorreto ou discrepância significativa no uso dos medicamentos prescritos pela equipe foi a comunicação do ocorrido para o médico responsável ou profissional de referência da equipe multidisciplinar de Fibrose Cística.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Athanazio RA, Tanni SE, Ferreira J, Dalcin PTR, Fuccio MB, Esposito C, Canan MGM, Coelho LS, Firmida MC AM, Marostica PJC, Monte LFV, Souza EL, Pinto LA, Rached SZ, Oliveira VGSB, Riedi CA DSFL. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol e Tisiol.* 2023;49(2):1–14.
2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira Reis F, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15–22.
3. Martins LA, Santos L dos. Com Fibrose Cística Na Internação Pediátrica Do Hospital De Clínicas De Porto Alegre. *Infarma.* 2006;13–8.
4. Athanazio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017; 43(3):219–45.
5. Louie J, Hong L, Garavaglia L, Pinal D, O'Brien C. Evaluation of Home Medication Reconciliation by Clinical Pharmacists for Adult and Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *Pharmacy.* 2018;6(3):91.
6. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2021 Annual Data Report. *Cyst Fibros Found Publ [Internet].* 2022; Available at: <https://www.idtheftcenter.org/post/identity-theft-resource-center-2021-annual-data-breach-report-sets-new-record-for-number-of-compromises/>
7. Cies JJ, Varlotta L. Clinical pharmacist impact on care, length of stay, and cost in pediatric cystic fibrosis (CF) patients. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(12):1190–4.
8. Abraham O, Li JS, Monangai KE, Feathers AM, Weiner D. The pharmacist's role in supporting people living with cystic fibrosis. *J Am Pharm Assoc.* 2018;58(3):246–9.
9. Meguerditchian AN, Krotneva S, Reidel K, Huang A TR. Medication reconciliation at admission and discharge: a time and motion study. *BMC Heal Serv Res.* 2013;21:13:485.
10. Etchells E, Fernandes O. Medication reconciliation: Ineffective or hard to implement? *BMJ Qual Saf.* 2018;27(12):947–9.
11. Mota DM. Avaliação farmacoeconômica: Instrumentos de medida dos benefícios na atenção farmacêutica. *Acta Farmaceutica Bonaerense.* 2003.



12. Redmond P, Te G, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Impact Medicat Reconcil Improv transitionsof care*. 2018;1(8):1–152.
13. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol y Hepatol*. 2016;39(1):36–42.
14. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344–399.
15. Di Sant’Agnese, P. A.; Darling, R.C., Perera, G. A.; Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549–63.
16. Gibson, L. E.; Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545–9.
17. Matthews LW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nudelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964;65(4):558–75.
18. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon NOA, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science (80- )*. 1989;245(4922):1066–73.
19. Knowles, M.; Stutts, M.; Spock, A.; Fisher, N.; Gatzky J.; Boucher R. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science (80- )*. 1983;221:1067–1070.
20. Quinton, P. M.; Bigman J. Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1983;308:1185–1189.
21. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al. ECFSPR Annual Report 2020. 2022; Available at:  
[https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR\\_Report\\_2020\\_v1.0%2807Jun2022%29\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%2807Jun2022%29_website.pdf)
22. GBEFC. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística - REBRAFC. 2020; Available at: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2020.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf)
23. Elborn JS. Personalised medicine for cystic fibrosis: treating the basic defect. *Eur Respir*

- Rev [Internet]. 1 de março de 2013;22(127):3 LP – 5. Available at: <http://err.ersjournals.com/content/22/127/3.abstract>
24. Boyd C, Auth RD, Blundin M, Banerjee D. Updates on the Management of Cystic Fibrosis: Development of Modulators and Advancement of Antibiotic Therapies. *R I Med J* (2013). 2021;104(7):20–5.
  25. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 18 de novembro de 2010;363(21):1991–2003.
  26. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–19.
  27. ANVISA. Aprovação de Trikafta (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor). [Internet]. 2022 [citado 21 de dezembro de 2022]. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/trikafta-r-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-novo-registro>
  28. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *Jama*. 2023;329(21):1859–71.
  29. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65–124.
  30. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450–3.
  31. Scotet V, L’hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11(6).
  32. Servidoni MF, Cristina C, Gomez S, Augusto F, Marson L, Aparecida A, et al. Sweat test and cystic fibrosis : overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo , Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(0648):121–8.
  33. Singh M, Rebordosa C, Bernholz J, Sharma N. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments. *Respirology*. 2015;20(8):1172–81.
  34. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–43.
  35. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American

- CF patients: Heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros.* 2007;6(3):194–208.
36. Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística. Registro Brasileiro De Fibrose Cística-Rebrafc - Relatório anual de 2019. 2019; Available at: [www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)
  37. Athanazio R, Silva Filho L, Vergara A, Ribeiro A, Riedi C, Procianoy E, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. 2017;43(3):219–45.
  38. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181:S4-S15.e1.
  39. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–78.
  40. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística. 2022; Available at: [www.gov.br/conitec](http://www.gov.br/conitec)
  41. LeGrys, V.A.; Yankaskas, J.R.; Quittell L.M.; Marshall B.C.; Mogayzel P. . J. Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 151(1):85–9.
  42. Cystic fibrosis mutation database (CFTR1). [Internet]. 2023 [citado 13 de setembro de 2023]. Available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
  43. CFTR2 variant list history | CFTR2 [Internet]. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins Medicine, and Sequenom Laboratories. 2023 [citado 13 de setembro de 2023]. Available at: <https://cftr2.org/>
  44. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: Expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell.* 2016;27(3):424–33.
  45. Navarro S. *Gastroenterología y Hepatología.* 2016;39(1):36–42.
  46. G. M. Cystic fibrosis. P [Internet]. *Pulmonology Advisor.* 2019. Available at: <https://www.pulmonologyadvisor.com/author/george-mansour-dsm/>
  47. Bruorton M, Goddard T. Drug treatment of cystic fibrosis. *Aust Prescr.* 2022;45(5):171–5.
  48. Ivacaftor prescribing information. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2023 [citado 28 de agosto de 2023]. p. 1-20. Disponível em: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf)
  49. Lumacaftor-ivacaftor prescribing information. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2022 [citado

- 28 de agosto de 2023]. p. 1–18. Disponível em: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_lumacaftor\\_%0Aivacaftor.pdf%0A](https://pi.vrtx.com/files/uspi_lumacaftor_%0Aivacaftor.pdf%0A)
50. Tezacaftor-ivacaftor prescribing information. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2023 [citado 28 de agosto de 2023]. p. 1–18. Disponível em: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_tezacaftor_ivacaftor.pdf)
51. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor prescribing information. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2023 [citado 28 de agosto de 2023]. p. 1–22. Disponível em: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf)
52. Hinds D, Sanders DB, Slaven J, Romero M, Davis SD, Stevens JC. Cystic fibrosis in El Salvador. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:402. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619080936&from=export>
53. CFF. Resolução n 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Conselho Federal de Farmácia (CFF). *Estud Gerenciales*. 2013;
54. Lindenmeyer LP, Goulart VP, Hegele V. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico - resultados de um estudo piloto. *Rev Bras Farmácia Hosp e Serviços Saúde*. 2013;4(4):51–5. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2013040408000469BR.pdf>
55. Santos CO dos, Lazaretto FZ, Lima LH, Azambuja MS, Millão LF. Reconciliação de medicamentos: processo de implantação em um complexo hospitalar com a utilização de sistema eletrônico. *Saúde em Debate*. 2019;
56. Fox A, Pontefract S, Brown D, Portlock J, Coleman J. Developing consensus on hospital prescribing indicators of potential harm for infants and children. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;451–60. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611305099&from=export>
57. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: A systematic review. *CMAJ*. 2005; 173 (5)
58. Schnipper JL, Mixon A, Stein J, Wetterneck TB, Kaboli PJ, Mueller S, et al. Effects of a multifaceted medication reconciliation quality improvement intervention on patient

- safety: Final results of the MARQUIS study. *BMJ Qual Saf.* 2018;
59. M. F, L. M, R. S, H. V. Evaluation of a Prior to Admission Medication List Risk Scoring Tool. *JACCP J Am Coll Clin Pharm.* 2021;4(12):1639.
  60. Vittery E, Bayliss E, Thomas M, Tse Y. Reducing prescribing errors: Making electronic prescribing work for our children with cystic fibrosis, with multi-discipline collaboration. *Arch Dis Child.* 2018;103:A152.
  61. Blaikie LA. Utilising quality improvement tools to improve the safety and quality of discharge letters for cystic fibrosis patients within a district general hospital. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:388.
  62. Varkey P, Cunningham J, Bisping S. Improving Medication Reconciliation in the Outpatient Setting. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007;33(5):286–92.
  63. Gajo M, Kim J, Keens TG. What is the impact of the pediatric pharmacist in a multidisciplinary cystic fibrosis clinic? *Pediatr Pulmonol.* 2018;53:452.
  64. Abraham O, Buechel M, Gay S, Szela L, Decker CA, Braun AT. Using A Work System Framework to Investigate Pharmacists' Roles in Cystic Fibrosis Management. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(3):270–6.
  65. Ludusan E, Walsh A, O'Grady E, Morgan M, Deignan S, Maye J, et al. Improving prescription process for cystic fibrosis patients attending a tertiary referral centre. *Eur J Pediatr.* 2019;178(11):1794.
  66. Tran H, Machen RR, Ingram E, McWilliams B. Impact of clinical pharmacist interventions on annual cost avoidance in a pediatric cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:375.
  67. McCrory BE, Siracusa C. Pharmacist-conducted medication history review in a pediatric cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(SUPPL 2):254.
  68. Pettit RS, Howenstine M. Ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) pharmacist-driven education program. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:482.
  69. Kirkham HS, Staskon F, Hira N, McLane D, Kilgore KM, Parente A, et al. Outcome evaluation of a pharmacy-based therapy management program for patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(6):720–7.
  70. Ferreira DP, De Miranda Chaves CRM, Da Costa ACC. Adherence of adolescents with cystic fibrosis to enzyme replacement therapy: Associated factors. *Cienc e Saude Coletiva.* 2019;24(12):4717–26.

71. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest*. 2014;146(1):142–51.
72. Zobel JT, Moss J, Heuser S, Roe L, Young DC. Understanding the expanding role of pharmacy services in outpatient cystic fibrosis care. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021;56(6):1378–85.
73. Kilcup M, Schultz D, Carlson J, Wilson B. Postdischarge pharmacist medication reconciliation: Impact on readmission rates and financial savings. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(1):78–84.
74. Williams SGJ, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995;
75. UptoDate. Lexicomp Drug Interactions. 2022 [citado 24 de maio de 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)

## 7 ARTIGO

### **Título**

Reconciliação de medicamentos e interações medicamentosas em ambulatório de Adultos com Fibrose Cística: Estudo Transversal.

Reconciliation of medications and drug interactions in an outpatient clinic for adults with cystic fibrosis: cross-sectional study.

### **Autores**

Rafaela de Jesus Camara<sup>1</sup>, Maysa Tayane Santos Silva<sup>2</sup>, Bruna Ziegler<sup>3</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Estudante de Graduação, Faculdade de Medicina, UFRGS.

<sup>3</sup> Fisioterapeuta, Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS.

<sup>4</sup> Médico, Professor Titular, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS; Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **Financiamento**

O estudo recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA, protocolo número 2020-0658).

Maysa Tayane Santos Silva recebeu Bolsa de Iniciação (Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PROBIC/FAPERGS) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, protocolo no. 36257.

### **Introdução**

A fibrose cística ou mucoviscidose é uma doença multissistêmica e genética autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção do gene da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR - do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que codifica uma proteína reguladora do canal aniônico de transporte de cloro e bicarbonato, localizado na membrana apical das células epiteliais de diversos órgãos (1). A incidência de fibrose cística no Brasil é estimada em 1:7.576 nascidos vivos, com prevalência em indivíduos caucasianos e com diferenças regionais, tendo valores mais elevados nos estados da região Sul (2).

O tratamento da fibrose cística objetiva impedir alterações pulmonares, manter um estado nutricional satisfatório, identificar e tratar precocemente as complicações associadas a progressão da doença (3). O manejo ambulatorial dos pacientes adultos exige a atuação de uma equipe interdisciplinar, em geral, composta de pneumologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos, gastroenterologistas e assistentes sociais (4).

O cuidado centrado no paciente com assistência multiprofissional é recomendado pela *Cystic Fibrosis Foundation*, nos EUA, incluindo o profissional farmacêutico, que possui habilidades relevantes na redução dos erros de medicação, melhor adesão a terapia e atendimento ao paciente (5). No Brasil, as atividades clínicas farmacêuticas são regulamentadas pela RDC 585/ 2013, sendo a reconciliação medicamentosa um processo realizado por um farmacêutico clínico a fim de obter informações acuradas e completas a respeito do uso das medicações pelo paciente, de forma a identificar discrepâncias ou potenciais problemas pelo uso inadequado das medicações (5–7). O farmacêutico tem papel relevante no ambulatório, otimizando uso medicamentos e auxiliando aos pacientes com uso domiciliar adequado (8).

O tratamento desta doença progressiva e complexa exige um grande número de medicações e, possivelmente, associado com um grande número de discrepâncias e interações medicamentosas (5,9). Os erros e discrepâncias no uso das medicações na fibrose cística são muito frequentes e podem se constituir em importante causa de eventos adversos, podendo afetar negativamente a segurança do paciente. A perpetuação desses erros pode resultar em interações medicamentosas, duplicação terapêutica, efeitos adversos não intencionais e custos adicionais. Esses erros podem passar despercebidos na prática clínica rotineira (10).

De acordo com a Sociedade Europeia de fibrose cística e com os padrões de cuidados em farmácia para farmacêuticos clínicos em fibrose cística do Reino Unido, a reconciliação de medicamentos é responsabilidade dos farmacêuticos, incluindo medicamentos usados no tratamento específico da fibrose cística, medicamentos destinados para outras condições clínicas, medicações relacionadas a estudos de pesquisa e medicamentos de venda livre. Este processo, em cada etapa da transição do cuidado na fibrose cística, contribui para obtenção de informações completas sobre o uso de medicamentos pelo paciente, permitindo identificar e resolver discrepâncias ou possíveis problemas relacionados com medicamentos (11).

Estudos avaliando a reconciliação medicamentosa ambulatorial em pacientes adultos com fibrose cística são escassos na literatura (11). Assim, um inquérito ou um estudo



transversal, realizando a reconciliação ambulatorial de medicamentos em adultos com fibrose cística, permitiria identificar a prevalência de discrepâncias nesse cenário. Secundariamente, poderia identificar também a prevalência de interações medicamentosas nessa situação. Essas informações poderiam nortear a equipe interdisciplinar para a necessidade de reconciliação medicamentosa ambulatorial, na busca de falhas ou deficiências que possam ser evitadas ou corrigidas por intervenções farmacêuticas.

O objetivo principal desse estudo foi avaliar a reconciliação medicamentosa ambulatorial em indivíduos adultos com fibrose cística, de forma a identificar a prevalência de discrepâncias no tratamento medicamentoso, estabelecendo suas associações com as características clínicas do paciente. Secundariamente, o estudo buscou identificar a prevalência de interações medicamentosas, estabelecendo sua gravidade. Também, o estudo buscou verificar dificuldades de acesso dos pacientes aos medicamentos específicos para fibrose cística disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde.

## **Métodos**

### *Delineamento*

Estudo transversal com coleta de dados prospectiva, realizado de março 2021 a agosto de 2022, avaliando a reconciliação medicamentosa ambulatorial em pacientes adultos com fibrose cística e suas associações com características clínicas. A reconciliação medicamentosa foi realizada por meio de entrevista virtual individualizada por meio do WhatsApp ou de forma presencial no ambulatório de fibrose cística, utilizando questionário padronizado elaborado pela pesquisadora. Também foram registradas informações clínicas extraídas do prontuário eletrônico do paciente. A necessidade de entrevista virtual foi decorrente do fato que o estudo coincidiu com pandemia de Covid-19 no Brasil. Após a liberação das atividades ambulatoriais presenciais, as entrevistas passaram também a ser presenciais.

### *População do Estudo*

A população do estudo foi constituída por pacientes adultos com fibrose cística, em acompanhamento há mais de 1 ano no ambulatório de fibrose cística de adulto do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou maior que 18 anos; diagnóstico de fibrose cística estabelecidos de acordo com critérios de consenso(11,12); acompanhamento há pelo menos 1 ano no ambulatório de fibrose cística de adultos do Serviço de Pneumologia Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os critérios de exclusão foram: abandono ou falha no acompanhamento ambulatorial no último ano; participação incompleta ou desistência da entrevista virtual ou presencial.

#### *Medidas e Instrumentos*

Após o paciente ter aceitado participar do estudo e ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi agendada entrevista virtual pelo *WhatsApp* (período de isolamento social em decorrência da pandemia de Covid-19) ou presencial (após o retorno das atividades ambulatoriais presenciais).

O prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi revisado e as características clínicas dos indivíduos foram registradas de acordo com questionário específico. Os seguintes dados clínicos foram registrados: data de nascimento, sexo, etnia, idade do diagnóstico de fibrose cística, presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto), presença de outras mutações causadoras de fibrose cística, índice de massa corporal (IMC), insuficiência pancreática, presença de diabetes relacionada à fibrose cística, histórico de pneumotórax, história da hemoptise, diagnóstico prévio de aspergilose broncopulmonar alérgica, doença hepática relacionada à fibrose cística, transplante de fígado, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, infecção crônica por *Burkholderia cepacia*, infecção crônica por *Staphylococcus aureus* – sensível à metilicina ou oxacilina (MSSA) ou resistente à metilicina ou oxacilina (MRSA), infecção crônica por micobactérias não tuberculosas, uso de alfa dornase, uso de colistimetato de sódio inalatório, uso de tobramicina inalatória, uso de azitromicina por via oral, uso de ivacaftor oral (Kalydeco®), uso de lumacaftor / ivacaftor (Orkambi®), em lista para transplante de pulmão, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) em L e em percentagem do previsto, capacidade vital forçada (CVF) em L e em percentagem do previsto, relação VEF<sub>1</sub>/CVF – valor em percentagem e em percentagem do previsto, saturação periférica de oxigênio medida por oximetria de pulso em condições basais, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), saturação periférica de oxigênio medida por oximetria de pulso ao término do TC6M, escore ecográfico para envolvimento hepático (13), número de internações hospitalares por exacerbação da doença pulmonar no último ano.

Nesse estudo, a insuficiência pancreática exócrina foi definida pela utilização de enzimas pancreáticas. A infecção crônica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, MSSA ou MRSA foi definida pela identificação em cultivo da referida bactéria em três ou mais amostras de escarros durante os 12 meses anteriores. A diabetes relacionada à fibrose cística foi identificada como a utilização de insulina.

O diagnóstico de fibrose cística foi revisado, a partir dos dados de prontuário, devendo estar de acordo com critérios de consenso (7,12): presença de uma ou mais característica fenotípicas, história familiar de fibrose cística ou teste de triagem neonatal positivo; mais evidência laboratorial de anormalidade da proteína CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no teste do suor (cloro  $\geq 60$  mEq/L) ou evidências de 2 mutações conhecidas como causadoras de fibrose cística, presentes em cada um dos genes da CFTR (genotipagem).

#### *Avaliação farmacêutica*

A avaliação para a reconciliação medicamentosa utilizou questionário padronizado que incluía as seguintes informações: alergias prévias, medicamentos em uso, frequência e horário da administração, modo de armazenamento/ acondicionamento dos medicamentos, origem da prescrição (médico do ambulatório de fibrose cística ou médico externo ao ambulatório de fibrose cística e automedicação).

A análise de interações medicamentosas foi realizada com consulta à base de dados do UpToDate - Lexicomp® Drug Interactions (14), classificando os achados nas seguintes classes: A – nenhuma interações medicamentosas conhecida; B – nenhuma ação necessária; C – monitorar o tratamento; D – considerar modificação no tratamento; X – evitar a combinação.

Qualquer diferença ou não alinhamento entre a lista de medicamentos que o paciente fazia uso no momento da entrevista e a prescrição médica do ambulatório fibrose cística ou de médico externo, considerando o proposto pelas diretrizes estabelecidas para o tratamento da fibrose cística, foi definida como discrepância. (14) Além disso, a identificação de interações medicamentosas tipo X ou D, independente da procedência (prescrição ambulatório fibrose cística, prescrição médica externa ou automedicação) foi considerada também discrepância medicamentosa. Embora as discrepâncias possam ser intencionais ou não intencionais, essa distinção não foi considerada no presente estudo.

O questionário abordava também como estava ocorrendo, no último ano, o acesso às medicações próprias da fibrose cística, dispensadas pela farmácia do estado, vinculada à Secretaria de Saúde do Estado (SES/RS) do Sistema Único de Saúde: enzimas pancreáticas, vitaminas do complexo A, D, E e K, ácido ursodesoxicólico, dornase alfa, tobramicina inalatória, colistimetato de sódio para uso inalatório e azitromicina. O acesso era classificado em acesso pleno, acesso parcial ou sem acesso às medicações. O principal motivo pelo não acesso ou acesso parcial deveria ser relatado: atraso na distribuição ou falta do medicamento na farmácia do Estado, ou outro, calculado para estudo descritivo de uma variável contínua que,

nessa pesquisa, foi o número de discrepâncias encontradas no processo de reconciliação medicamentosa. Assim, considerando a ocorrência de um número médio de discrepâncias por paciente de  $1,61 \pm 1,2$ , conforme relatado no estudo de Louie et al.(14) em que o processo de reconciliação medicamentosa foi realizado no domicílio em pacientes adultos com fibrose cística, estipulando uma amplitude total do intervalo de 1 (0,5 ponto acima e 0,5 ponto abaixo) com um nível de confiança de 95%, o tamanho de amostra exigido foi de 62 pacientes.

#### *Análise Estatística*

As informações obtidas foram digitadas em base de dados no programa Microsoft® Excel 365, sendo processados e analisados com auxílio do programa IBM SPSS Statistics 22.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo. Os dados quantitativos foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou como mediana (amplitude interquartílica – AI), conforme a distribuição dos mesmos. Os dados qualitativos foram expressos em número de casos (porcentagem).

A mediana das discrepâncias identificadas foi usada para dicotomizar a amostra para análise estatística. Assim, os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com o número de discrepâncias identificadas. O grupo 1 (baixa discrepância) foi pelos indivíduos com valores menores que a mediana de discrepâncias encontradas no estudo; e o grupo 2 (elevada discrepância) foi definido pelos indivíduos com valores  $\geq$  mediana de discrepâncias.

Para avaliar a comparação entre os 2 grupos foram utilizados para as variáveis categóricas o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para a comparação dos dados contínuos com distribuição normal foi utilizado o teste t de Student e para a comparação de dados contínuos sem distribuição normal ou de dados ordinais foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

#### *Ética*

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com número de protocolo 2020-0658 e pela Plataforma Brasil com número de protocolo de CAAE 40645 820.5.0000.5327. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes por ocasião do recrutamento no estudo. Essa pesquisa clínica preencheu todas as exigências das diretrizes internacionais e nacionais para estudos clínicos em seres humanos (Declaração de Helsinki e Plataforma Brasil).

### **Resultados**

Durante o período do estudo, de março 2021 a agosto de 2022, 150 indivíduos com fibrose cística estavam em acompanhamento no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Noventa e nove desses pacientes foram alvo de abordagem da equipe de pesquisa para serem convidados a participarem do estudo: 38 convidados por telefone ou por *WhatsApp*; e 61 de forma presencial no ambulatório. Dos 38 pacientes abordados por *WhatsApp*, 11 aceitaram participar do estudo; enquanto dos 61 pacientes abordados de forma presencial, 54 aceitaram participar, totalizando 65 pacientes incluídos. (Ver Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo).

Dos 65 indivíduos do estudo, 26 (40%) apresentaram uma ou nenhuma discrepância, enquanto 39 (60%) tiveram mais de duas discrepâncias medicamentosas. A mediana de discrepâncias foi 2 com amplitude interquartílica (AI) de 3.

A Tabela 1 mostra as características clínicas dos indivíduos estudados. Assim, dos 65 pacientes incluídos no estudo, 38 (58,5%) eram do sexo feminino e 27 (41,5%) eram do sexo masculino; 64 (98,5%) eram de etnia caucasiana; e a média de idade era de  $28,2 \pm 9,8$  anos. A mediana da idade do diagnóstico de fibrose cística foi de 1,4 anos. A média de IMC era  $22,2 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>; 48 (72,3%) eram portadores da variante F508del (13 em homozigose e 34 heterozigose). A média da CVF era  $74,9 \pm 21,4\%$  do previsto, do VEF<sub>1</sub> era  $60,8 \pm 24,8\%$  do previsto e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF de  $71,5 \pm 15,2\%$ . A média da SpO<sub>2</sub> foi  $95,2 \pm 2,3\%$  e a média da distância percorrida no TC6M foi  $507,0 \pm 98,0$  m. A Tabela 1 mostra também a comparação entre grupos de discrepância reconciliação medicamentos. Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 (1 ou nenhuma discrepância) e o grupo 2 (2 ou mais discrepâncias).

A Tabela 2 mostra o uso de medicações e comparação quanto às discrepâncias na reconciliação medicamentosa. A mediana de utilização de medicamentos para os 65 portadores de FC foi de 9, sendo que 35 (53,8) pacientes usavam medicamentos por prescrição somente pelo ambulatório de fibrose cística, enquanto 30 (46,2%) utilizavam medicamentos prescritos também em atendimento externo. Cinquenta e dois pacientes (80,0%) realizavam automedicação.

O número de medicações utilizadas foi significativamente maior no grupo no 2 ou mais discrepâncias, em comparação ao grupo com 0 a 1 discrepância (mediana de 11,0 *versus* 7,5 discrepâncias,  $p=0,003$ ). A origem da prescrição (somente no ambulatório de fibrose cística *versus* ambulatório de fibrose cística e de médico externo) não diferiu significativamente

( $p=0,204$ ) entre os dois grupos. A presença de automedicação foi significativamente maior no grupo com 2 ou mais discrepâncias, em comparação ao grupo com 0 a 1 discrepância (92,3% versus 61,5%,  $p=0,006$ ).

A Tabela 3 apresenta as interações medicamentosas encontradas no estudo e a comparação quanto aos 2 grupos de discrepâncias na reconciliação medicamentosa. Dos 65 pacientes estudados, 62 (95,2%) apresentaram alguma forma de interações medicamentosas (de B, C, D ou X), com um total de 530 interações medicamentosas e com média de  $8,2 \pm 7,1$  interações medicamentosas. Catorze pacientes (21,5%) apresentaram interações medicamentosas do tipo X (evitar) e 26 (40%) apresentaram interações medicamentosas do tipo D (considerar modificações). A média de interações medicamentosas foi maior no grupo 2, em comparação ao grupo 1, para todas as interações medicamentosas ( $p<0,05$ ), lembrando que a interações medicamentosas do tipo X é critério para definição de discrepância medicamentos.

A Tabela 4 apresenta a análise entre interações medicamentosas classificadas como X ou D e origem do uso medicamentoso. A presença prescrição externa, comparada com a prescrição exclusiva do ambulatório de fibrose cística, se associou significativamente com o maior número de interações medicamentosas tipo X e D; respectivamente, 20 (64,5%) *versus* 11 (35,5%),  $p=0,010$ . A presença automedicação não se associou significativamente com o maior número de interações medicamentosas tipo X e D ( $p=0,094$ ).

A análise do autorrelato dos pacientes quanto ao acesso aos medicamentos específicos do tratamento da fibrose cística (dornase-alfa, pancreatina, vitaminas do complexo ADEK, tobramicina inalatória e colistimetato) fornecidos pelo SUS mostrou que 15 pacientes (23% da amostra) relataram ter acesso pleno às medicações, enquanto 48 pacientes (68%) relataram ter acesso parcial e 3 (4,5%) relataram não ter acesso a pelo menos um dos medicamentos. O principal motivo relatado pelo não acesso ou acesso parcial foi o atraso na distribuição ou falta do medicamento na farmácia do estado. Dentre as medicações fornecidas pelo SUS, o colistimetato sódico para nebulização e o polivitamínico DEKAS foram os mais citados na questão de dificuldade de acesso, seguidos pela de dornase-alfa e tobramicina inalatória.

### **Discussão**

Neste estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, realizado em um único Centro de Referência de fibrose cística no sul do Brasil, de março de 2021 a agosto de 2022, a avaliação do processo de reconciliação de medicamentos em nível ambulatorial de 65 pacientes adultos com fibrose cística identificou que 54 pacientes (83,1%) tiveram pelo menos 1

discrepância, variando de 1 a 14 discrepância por paciente. As variáveis que se associaram com o maior número de discrepâncias medicamentosas foram: o maior número de medicações utilizadas para o tratamento da (mediana de 11,0 no grupo 2 *versus* 7,5 discrepâncias no grupo 1,  $p=0,003$ ); e a presença de automedicação (92,3% no grupo 2 *versus* 61,5% no grupo 1,  $p=0,006$ ).

Além disso, dos 65 pacientes estudados, 62 (95,2%) apresentaram alguma forma de interações medicamentosas (de B, C, D ou X), sendo que 14 pacientes (21,5%) apresentaram interações medicamentosas do tipo X (evitar) e 26 (40%) apresentaram interações medicamentosas do tipo D (considerar modificações). A prescrição externa ao ambulatório de fibrose cística, se associou ao maior número de interações medicamentosas tipo X e D ( $p=0,010$ ).

Cinquenta e um pacientes (72,5%) relataram ter dificuldade de acesso no SUS a pelo menos um dos medicamentos. O principal motivo relatado para essa dificuldade foi o atraso na distribuição ou falta do medicamento na farmácia do Estado.

A reconciliação medicamentosa consiste em um processo para obtenção de uma lista completa e mais precisa possível de todos os medicamentos que o paciente esteja fazendo uso (incluindo nome, dosagem, frequência e via de administração).(15) Essas informações serão comparadas com as prescrições médicas realizadas na assistência médica ambulatorial ou hospitalar.(16,17) A partir dessa análise, o farmacêutico clínico avalia as prescrições e, ao detectar discrepâncias relevantes clinicamente, realiza contato com a equipe multiprofissional buscando sempre otimizar a farmacoterapia do paciente.(16,17)

A reconciliação medicamentosa ambulatorial em indivíduos com doença crônica ainda é uma prática desafiadora para ser implementada, pois apresenta inúmeras barreiras como falta de padronização do processo, falta de tecnologias de informação para integrar informações dos diferentes níveis de atenção e insuficiência de recursos humanos.(16,17) Na fibrose cística, a natureza progressiva da doença faz com que a carga de tratamento seja muito grande, exigindo uso de elevado número de medicamentos (18), dando margem à possibilidade de inúmeras interações medicamentosas e discrepâncias. Mesmo assim, também existem barreiras e dificuldades para a sua implantação na prática clínica. (18)

São muito escassos na literatura estudos sobre reconciliação medicamentosa na fibrose cística. O estudo mais significativo sobre o tema foi o de Louie et al.(19–21), publicado em 2018. Consiste em um estudo multicêntrico (4 centros norte-americanos), transversal com

coleta retrospectiva de dados, envolvendo 105 pacientes adultos e 72 pediátricos. A denominada reconciliação foi realizada por farmacêuticos clínicos de dezembro a janeiro de 2014. O número médio de medicamentos conciliados no estudo foi 17,4 para adultos e 13 para pacientes pediátricos. A média de discrepâncias medicamentosas identificadas foi de 1,61 em adultos e 0,63 em crianças. A média de interações medicamentosas graves foi de 1,63 para adultos e 0,57 em crianças. A média de idade dos adultos foi de  $29,8 \pm 3,0$  anos. Semelhante ao nosso estudo, o delineamento foi transversal e foi identificado elevado número de discrepâncias medicamentosas, também associadas ao maior número de medicações em uso. Ainda que o nosso estudo tenha sido realizado em um único centro, incluímos um número significativo de 65 pacientes. O nosso estudo teve a vantagem de ter a coleta de dados prospectiva.

O aumento da sobrevida e da qualidade de vida observado em pacientes com fibrose cística nas últimas décadas se associou proporcionalmente ao aumento do número de medicações utilizadas para a doença. Nesse sentido, estudos descrevem que a mediana do número de medicações utilizadas para tratamento de adultos com fibrose cística foi de 7 (variando de 0 a 20 medicações), semelhante ao descrito em nosso estudo (mediana de 9 medicações com AI de 5). Além disso, tem sido demonstrado que essa polifarmácia (uso de 5 ou mais drogas) se associa com erros de uso, reações adversas e interações medicamentosas (19–21). Fato bem demonstrado no presente estudo, pela associação entre o maior número de medicações utilizadas com maior número de discrepâncias medicamentosas e elevado número de interações medicamentosas.

Uma grande proporção das interações medicamentosas clinicamente significantes está relacionada com o metabolismo pelas enzimas citocromo P-450 (CYP450). As enzimas CYP450 são encontradas em muitas células, mas estão mais concentradas nos hepatócitos. A atividade das drogas sobre as enzimas CYP450 pode resultar tanto na indução como na inibição da enzima. A indução causa aumento do metabolismo de outra droga, usualmente levando a uma redução de exposição e conseqüente redução da eficácia clínica. Por outro lado, se o substrato enzimático é uma pró-droga que requer metabolismo para um ou mais metabólitos ativos, a indução da enzima CYP450 pode resultar em aumento dos níveis de metabólitos ativos, potencialmente resultando em toxicidade. Alternativamente, a inibição enzimática da CYP450 resulta em aumento das concentrações dos substratos das drogas, potencialmente levando a toxicidade. Alguns medicamentos utilizados na fibrose cística apresentam significativas interações com as enzimas CYP450. Dentre elas, as drogas utilizadas para tratamento das



micobactérias não tuberculosas (rifampicina e claritromicina) e os antifúngicos azólicos são as mais envolvidas.(14) No presente estudo, 62 pacientes (95,2%) apresentaram alguma forma de interações medicamentosas, com um total de 530 interações medicamentosas. Catorze pacientes (21,5%) apresentaram interações medicamentosas do tipo X (evitar) e 26 (40%) apresentaram interações medicamentosas do tipo D (considerar modificações), não sendo analisada os medicamentos associados com as interações medicamentosas.

Avanços farmacogenômicos recentes levaram ao desenvolvimento de terapia direcionada a agentes modificadores da CFTR. Tem sido demonstrado que o tratamento com os moduladores da CFTR está associado a significativa melhora nos desfechos clínicos. Entretanto, essas medicações acrescentam risco de aumento significativo nas interações medicamentosas. (19) As interações medicamentosas com os moduladores da CFTR ocorrem pelo mecanismo de metabolismo do CYP450, com medicamentos indutores da CYP3A4 (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) e medicamentos inibidores da CYP3A4 (antifúngicos azólicos, amiodarona, eritromicina, claritromicina, ritonavir). (22,23) Por ocasião de nosso estudo, apenas 7 pacientes (10,8%) estavam usando o ivacaftor e 6 (9,2%) usavam a terapia tripla (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor). Mesmo assim, devemos lembrar que com a utilização cada vez mais ampla desses moduladores da proteína CFTR, é necessário maior cuidado no risco de interações medicamentosas, especialmente quanto as automedicações e atendimentos externos por diversas especialidades.

O presente estudo tem algumas limitações a serem consideradas. Em primeiro lugar, é um estudo transversal e, assim, não permite que se estabeleça uma sequência temporal entre a reconciliação medicamentosa e as demais variáveis em estudo. Em segundo lugar, o estudo foi realizado em um centro único, o qual fornece assistência para o sistema público de saúde. Em terceiro lugar, o tamanho amostral é relativamente pequeno, o que limita o poder estatístico da amostra. Em quarto lugar, a coleta de dados coincidiu com a pandemia de Covid-19 que limitou parcialmente a abordagem presencial dos pacientes.

Em conclusão, esse estudo identificou elevada prevalência de discrepâncias (83%) no processo de reconciliação medicamentosa do tratamento ambulatorial de indivíduos adultos com fibrose cística. A presença de discrepâncias se associou com o número de medicações utilizadas e com a presença de automedicação. Secundariamente, foi observado que 21,5% dos pacientes apresentaram interações medicamentosas graves, as quais se associaram com a prescrição externa ao ambulatório de fibrose cística.

Os achados desse estudo sugerem que a reconciliação medicamentosa ambulatorial em adultos com fibrose cística é de importância clínica. Estudos adicionais evolutivos são necessários para documentar o impacto dessas discrepâncias e interações medicamentosas em desfechos clínicos da doença. Também são necessários ensaios clínicos analisando o efeito da realização de reconciliação medicamentosa de forma sistematizada e periódica sobre os desfechos da doença em adultos.

### Referências

1. Athanazio RA, Tanni SE, Ferreira J, Dalcin PTR, Fuccio MB, Esposito C, Canan MGM, Coelho LS, Firmida MC AM, Marostica PJC, Monte LFV, Souza EL, Pinto LA, Rached SZ, Oliveira VGSB, Riedi CA DSFL. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol e Tisiol* [Internet]. 2023;49(2):1–14.
2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira Reis F, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15–22.
3. Martins LA, Santos L dos. Com Fibrose Cística Na Internação Pediátrica Do Hospital De Clínicas De Porto Alegre. *Infarma*. 2006;13–8.
4. Athanazio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-245
5. Louie J, Hong L, Garavaglia L, Pinal D, O'Brien C. Evaluation of Home Medication Reconciliation by Clinical Pharmacists for Adult and Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *Pharmacy*. 2018;6(3):91.
6. CFF. Resolução n 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Conselho Federal de Farmácia (CFF). 2013.
7. Redmond P, Tc G, Mcdonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Impact Medicat Reconcil Improv transitionsof care*. 2018;1(8):1–152.
8. Abraham O, Li JS, Monangai KE, Feathers AM, Weiner D. The pharmacist's role in supporting people living with cystic fibrosis. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2018;58(3):246–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.01.006>
9. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2021 Annual Data Report. *Cyst Fibros Found Publ* [Internet]. 2022; Available at: <https://www.idtheftcenter.org/post/identity-theft-resource-center-2021-annual-data-breach-report-sets-new-record-for-number-of-compromises/>
10. Cies JJ, Varlotta L. Clinical pharmacist impact on care, length of stay, and cost in pediatric cystic fibrosis (CF) patients. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(12):1190–4.
11. Meguerditchian AN, Krotneva S, Reidel K, Huang A TR. Medication reconciliation at admission and discharge: a time and motion study. *BMC Heal Serv Res* [Internet]. 2013;21:13:485.
12. Etchells E, Fernandes O. Medication reconciliation: Ineffective or hard to implement? *BMJ Qual Saf*. 2018;27(12):947–9.
13. Mota DM. Avaliação farmacoeconômica: Instrumentos de medida dos benefícios na

- atenção farmacêutica. *Acta Farm. Bonaerense*. 2003; 22(1): 73-80.
14. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol y Hepatol (English Ed [Internet])*. 2016;39(1):36–42.
  15. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344–399.
  16. Di Sant’Agnese, P. A.; Darling, R.C., Perera, G. A.; Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549–63.
  17. Gibson, L. E.; Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545–9.
  18. Matthews LW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nudelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964;65(4):558–75.
  19. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon NOA, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science (80- )*. 1989;245(4922):1066–73.
  20. Knowles, M.; Stutts, M.; Spock, A.; Fisher, N.; Gatzky J.; Boucher R. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science (80- )*. 1983;221:1067–1070.
  21. Quinton, P. M.; Bigman J. Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1983;308:1185–1189.
  22. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al. ECFSPR Annual Report 2020. 2022;
  23. GBEFC. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística - REBRAFC. 2020; Available at: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2020.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf)

## LISTA DE FIGURAS

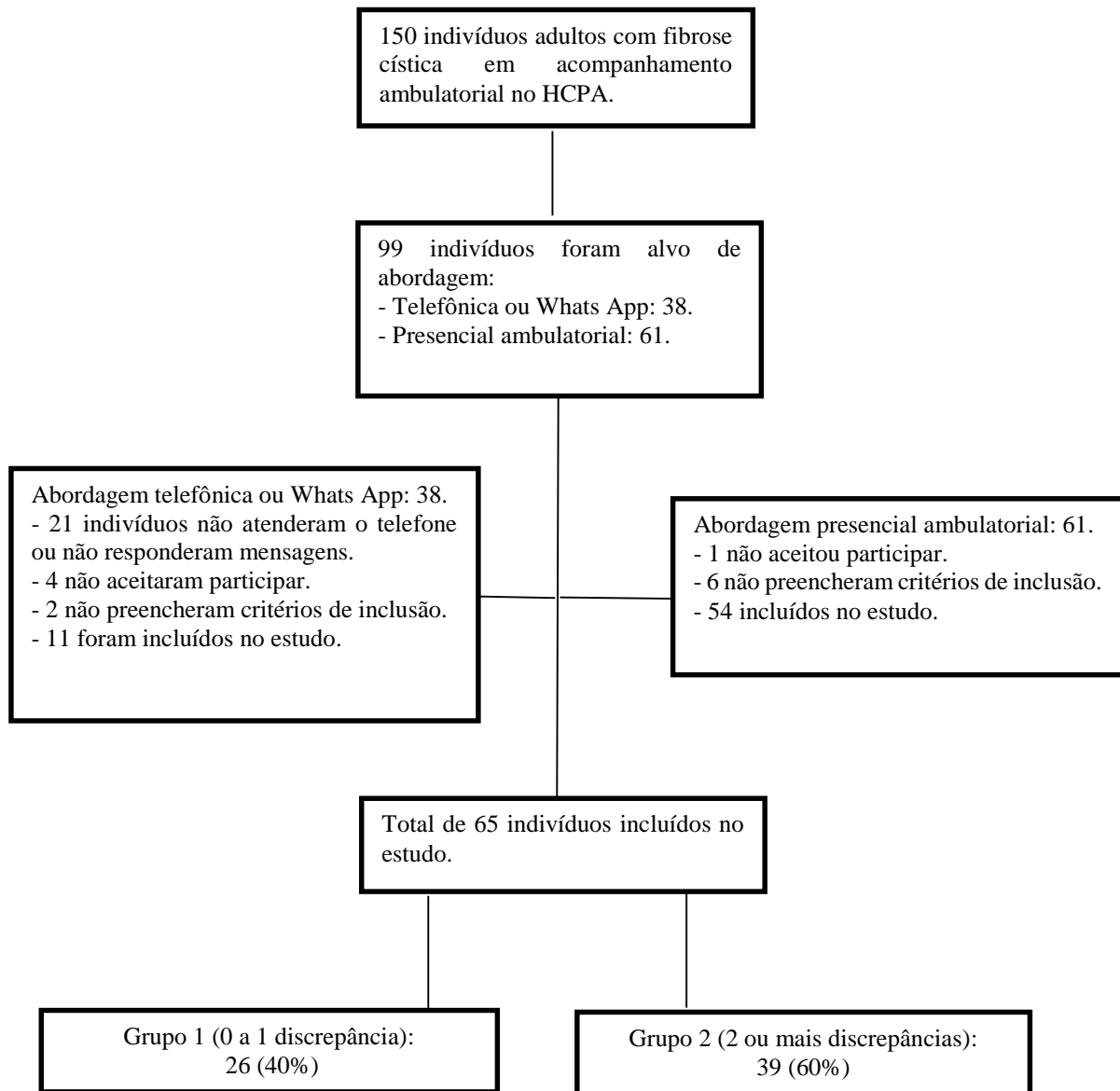


Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo.

## TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos incluídos no estudo e a comparação quanto às discrepâncias na reconciliação medicamentosa.

|   | Total<br>N=65 | 0 a 1<br>discrepâncias<br>N=26 (40%) | 2 ou mais<br>discrepâncias<br>N=39 (60%) | p     |
|---|---------------|--------------------------------------|--|-------|
| Idade (em anos), média ± DP                   | 28,2 ± 9,8    | 29,5 ± 12,1                          | 27,3 ± 8,0                               | 0,418 |
| Sexo, n (%)                                   |               |                                      |  |       |
| Feminino                                      | 38 (58,5)     | 14 (53,8)                            | 24 (61,5)                                | 0,719 |
| Masculino                                     | 27 (41,5)     | 12 (46,2)                            | 15 (38,5)                                |       |
| Etnia   |               |                                      |  |       |
| Caucasiano                                    | 64 (98,5)     | 26 (100,0)                           | 38 (97,4)                                | 0,600 |
| Não caucasiano                                | 1 (1,5)       | 0 (0)                                | 1 (2,6)                                  |       |
| Escolaridade (Ensino), n (%)                  |               |                                      |  | 0,623 |
| Fundamental completo ou incompleto            | 5 (7,7)       | 1 (3,8)                              | 4 (10,3)                                 |       |
| Médio completo ou incompleto                  | 20 (30,8)     | 8 (30,8)                             | 12 (30,8)                                |       |
| Superior completo ou incompleto               | 40 (61,5)     | 17 (65,4)                            | 23 (59)                                  |       |
| Renda familiar, n (%)                         |               |                                      |  | 0,834 |
| 1 – 3 salários-mínimos                        | 35 (53,8)     | 14 (53,8)                            | 21 (53,8)                                |       |
| > 3 – 5 salários-mínimos                      | 17 (26,2)     | 6 (23,1)                             | 11 (28,2)                                |       |
| > 5 salários-mínimos                          | 13 (20,0)     | 6 (23,1)                             | 7 (17,9)                                 |       |
| Idade diagnóstico (anos), mediana (AI)        | 1,4 (9,0)     | 4,5 (19,0)                           | 1,0 (8,5)                                | 0,468 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média ± DP          | 22,2          | 22,1 ± 3,7                           | 22,3 ± 3,1                               | 0,836 |
| Diagnóstico F508del                           |               |                                      |  | 0,903 |
| Homozigose                                    | 13 (20,0)     | 5 (19,2)                             | 8 (20,5)                                 |       |
| Heterozigose                                  | 34 (52,3)     | 13 (50,0)                            | 21 (53,8)                                |       |
| Outros  | 18 (27,7)     | 8 (30,8)                             | 10 (25,6)                                |       |
| Insuficiência pancreática, n (%)              | 51 (78,5%)    | 19 (73,1)                            | 32 (82,1)                                | 0,389 |
| DRFC, n (%)                                   | 12 (18,5)     | 4 (15,4)                             | 8 (20,5)                                 | 0,602 |
| Pneumotórax, n (%)                            | 4 (6,2)       | 1 (3,8)                              | 3 (7,7)                                  | 0,527 |
| Hemoptise maciça, n (%)                       | 12 (18,5)     | 2 (7,7)                              | 10 (25,6)                                | 0,103 |
| Doença hepática, n (%)                        | 14 (21,5)     | 6 (23,1)                             | 8 (20,5)                                 | 1,000 |
| Transplante hepático, n (%)                   | 2 (3,1)       | 0 (0)                                | 2 (3,1)                                  | 0,356 |
| Transplante pulmonar, n (%)                   | 4 (6,2)       | 2 (50,0)                             | 2 (50,0)                                 | 0,528 |
| Infecção crônica <i>P. aeruginosa</i> , n (%) | 38 (52,5)     | 16 (61,5)                            | 22 (56,4)                                | 0,878 |
| Infecção crônica <i>S. aureus</i> , n (%)     | 45 (69,2)     | 20 (76,9)                            | 25 (64,1)                                | 0,411 |
| Infecção crônica <i>B. cepacia</i> , n (%)    | 14 (21,5)     | 7 (26,9)                             | 7 (17,9)                                 | 0,579 |
| MNT,  | 5 (7,7)       | 0 (0)                                | 5 (100,0)                                | 0,078 |
| ABPA  | 13 (20,0)     | 5 (38,5)                             | 8 (61,5)                                 | 1,000 |
| Dornase alfa                                  | 62 (95,4)     | 26 (100,0)                           | 36 (92,3)                                | 0,269 |
| Pancrelipase                                  | 51 (78,5)     | 19 (73,1)                            | 32 (82,1)                                | 0,579 |
| Colistimetato sódico inalatório               | 44 (67,7)     | 20 (76,9)                            | 24 (61,5)                                | 0,304 |
| Tobramicina inalatória                        | 29 (44,6)     | 12 (46,2)                            | 17 (43,6)                                | 1,000 |
| Azitromicina                                  | 48 (73,8)     | 17 (65,4)                            | 31 (79,5)                                | 0,327 |
| Ácido Ursodesoxicólico                        | 24 (36,9)     | 9 (34,6)                             | 15 (38,5)                                | 0,958 |
| Ivacaftor, n (%)                              | 7 (10,8)      | 5 (71,4%)                            | 2 (28,6)                                 | 0,106 |
| Moduladores CFTR (terapia tripla), n (%)      | 6 (9,2)       | 2 (33,3)                             | 4 (66,7)                                 | 1,000 |
| CVF (% previsto), média ± DP                  | 74,9 ± 21,4   | 72,3 ± 19,9                          | 76,6 ± 22,4                              | 0,434 |
| VEF <sub>1</sub> (% previsto), média ± DP     | 60,8 ± 24,8   | 56,1 ± 25,7                          | 63,9 ± 24,1                              | 0,226 |
| VEF <sub>1</sub> / CVF (%), média ± DP        | 71,5 ± 15,2   | 69,0 ± 15,5                          | 73,2 ± 14,9                              | 0,282 |
| SpO <sub>2</sub> (%), média ± DP              | 95,2 ± 2,3    | 94,7 ± 2,9                           | 95,6 ± 1,8                               | 0,168 |
| TC6M (m), média ± DP                          | 507,0 ± 98,0  | 513,7 ± 71,5                         | 502,1 ± 114,4                            | 0,663 |

Os dados são apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas, teste de Student ou teste U Mann-Whitney para variáveis contínuas. DP: desvio padrão, AI: amplitude interquartilica, IMC: índice de massa corporal; DRFC: diabetes relacionada à fibrose cística; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; MNT: micobactéria não tuberculosa; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio por oxímetro de pulso; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos.

Tabela 2. Uso de medicações e comparação quanto às discrepâncias na conciliação medicamentosa.

|   | <b>Total<br/>n=65</b> | <b>0 a 1<br/>discrepâncias<br/>n=26 (40%)</b> | <b>2 ou mais<br/>discrepâncias<br/>n=39 (60%)</b> | <b>p</b> |
|---|-----------------------|---|---|----------|
| <b>Número medicações usadas, mediana (AI)</b> | 9,0 (5)               | 7,5 (5,0)                                     | 11,0 (5,0)  | 0,003    |
| <b>Tipo de prescrição, n (%)</b>              |                       |   |   | 0,204    |
| Somente ambulatório FC                        | 35 (53,8)             | 17 (65,4)                                     | 18 (46,2)   |          |
| Ambulatório FC e externa                      | 30 (46,2)             | 9 (34,6)                                      | 21 (53,8)   |          |
| <b>Automedicação, n (%)</b>                   |                       |   |   | 0,006    |
| Sim   | 52 (80,0%)            | 16 (61,5)                                     | 36 (92,3)   |          |
| Não   | 13 (20,0)             | 10 (38,5)                                     | 3 (7,7)   |          |

Os dados são apresentados como n (%) ou mediana (intervalo interquartilico).

Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas ou teste U Mann-Whitney para variáveis contínuas.

n: número de casos, AI: amplitude interquartilica, FC: fibrose cística.

Tabela 3. Interações medicamentosas e comparação quanto às discrepâncias na conciliação medicamentosa.

|  | <b>Total<br/>n=65</b> | <b>0 a 1<br/>discrepâncias<br/>n=26 (40%)</b> | <b>2 ou mais<br/>discrepâncias<br/>n=39 (60%)</b> | <b>p</b> |
|--|-----------------------|---|---|----------|
| <b>Pacientes com IM, n (%)</b>                     |                       |   |   | 0,559    |
| Sim  | 62 (95,2)             | 24 (92,3)                                     | 38 (97,4)   |          |
| Não  | 3 (4,6)               | 2 (7,7)                                       | 1 (2,6)   |          |
| <b>IM, média ± DP</b>                              | 8,2 ± 7,1             | 4,7 ± 4,7                                     | 10,5 ± 7,6  | 0,001    |
| <b>Pacientes com IM classificação D e X, n (%)</b> |                       |   |   | < 0,001  |
| Sim  | 31 (47,7)             | 4 (15,4)                                      | 27 (69,2)   |          |
| Não  | 34 (52,3)             | 22 (84,6)                                     | 12 (30,8)   |          |
| <b>IM classificação D e X, média ± DP</b>          | 1,1 ± 2,0             | 0,2 ± 0,4                                     | 1,7 ± 2,4   | < 0,001  |
| <b>Pacientes com IM classificação X, n (%)</b>     |                       |   |   | 0,002    |
| Sim  | 14 (21,5)             | 0 (0)   | 14 (35,9)   |          |
| Não  | 51 (78,5)             | 26 (100,0)                                    | 25 (64,1)   |          |
| <b>IM classificação X, média ± DP</b>              | 0,3 ± 0,6             | 0 ± 0   | 0,4 ± 0,7   | < 0,001  |
| <b>Pacientes com IM classificação D, n (%)</b>     |                       |   |   | 0,002    |
| Sim  | 26 (40,0)             | 4 (15,4)                                      | 22 (56,4)   |          |
| Não  | 39 (60,0)             | 22 (84,6)                                     | 17 (43,6)   |          |
| <b>IM classificação D, média ± DP</b>              | 0,8 ± 1,7             | 0,2 ± 0,34                                    | 1,3 ± 2,1   | 0,002    |
| <b>Pacientes com IM classificação C, n (%)</b>     |                       |   |   | 0,075    |
| Sim  | 55 (84,6)             | 19 (73,1)                                     | 36 (92,3)   |          |
| Não  | 10 (15,4)             | 7 (26,9)                                      | 3 (7,7)   |          |
| <b>IM classificação C, média ± DP</b>              | 4,6 ± 5,3             | 2,8 ± 4,0                                     | 5,9 ± 5,8   | 0,022    |
| <b>Pacientes com IM classificação B, n (%)</b>     |                       |   |   | 0,411    |
| Sim  | 52 (80,0)             | 19 (73,1)                                     | 33 (84,6)   |          |
| Não  | 13 (20,0)             | 7 (26,9)                                      | 6 (15,4)  |          |
| <b>IM classificação B, média ± DP</b>              | 2,4 ± 2,3             | 1,7 ± 1,8                                     | 2,9 ± 2,4   | 0,03     |

IM: Interações Medicamentosas. Classificação das IM: B – nenhuma ação necessária; C – monitorar o tratamento; D – considerar modificação no tratamento; X – evitar a combinação. n: número de casos, DP: desvio padrão.

Os dados são apresentados como n (%) ou média ± DP.

Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas ou teste t para amostras independentes para variáveis contínuas.

Tabela 4. Análise das interações medicamentosas classificadas como X ou D e origem do uso medicamentoso.

| <b>Origem da indicação de uso</b>           | <b>IM X ou D (sim)</b> | <b>P</b> |
|---|------------------------|----------|
| <b>Ambulatório</b>                          |                        | 0,010    |
| Ambulatório FC somente, n (%)               | 11 (35,5)              |          |
| Ambulatório FC e atendimento externo, n (%) | 20 (64,5)              |          |
| <b>Automedicação</b>                        |                        | 0,094    |
| Sim, n (%)                                  | 28 (90,3)              |          |
| Não, n (%)                                  | 24 (70,6)              |          |

IM: interação medicamentosa, FC: fibrose cística, n: número de casos.

## 8 CONCLUSÕES

Neste estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, realizado em um único Centro de Referência de FC no sul do Brasil, de março de 2021 a agosto de 2022, a avaliação do processo de RM em nível ambulatorial de 65 pacientes adultos com FC identificou que 54 pacientes (83,1%) tiveram pelo menos 1 discrepância, variando de 1 a 14 discrepância por paciente. Na análise realizada em dois grupos, grupo 1 (0 a 1 discrepância) e grupo 2 (2 ou mais discrepâncias), as variáveis que se associaram com o maior número de discrepâncias medicamentosas foram: o maior número de medicações utilizadas para o tratamento da (mediana de 11,0 no grupo 2 versus 7,5 discrepâncias,  $p=0,003$ ); e a presença de automedicação (92,3% no grupo 2 versus 61,5% no grupo 1,  $p=0,006$ ).

Além disso, dos 65 pacientes estudados, 62 (95,2%) apresentaram alguma forma de interação ( B, C, D ou X), sendo que 14 pacientes (21,5%) apresentaram IM do tipo X (evitar) e 26 (40%) apresentaram IM do tipo D (considerar modificações). A prescrição externa ao ambulatório de FC, se associou ao maior número de IM tipo X e D ( $p=0,010$ ).

Em conclusão, esse estudo identificou elevada prevalência de discrepâncias (83%) no processo de RM do tratamento ambulatorial de indivíduos adultos com FC. A presença de discrepâncias se associou com o número de medicações utilizadas e com a presença de automedicação. Secundariamente, foi observado que 21,5% dos pacientes apresentaram IM graves, as quais se associaram com a prescrição externa ao ambulatório de FC.



## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RM na transição do cuidado ambulatorial é relevante para identificar as discrepâncias que podem colocar em risco os pacientes, corroborando a práticas seguras de assistência à saúde. O trabalho conjunto do profissional farmacêutico clínico aliada à equipe multiprofissional e o engajamento dos portadores adultos de FC buscam a melhor alternativa personalizada de tratamento no contexto da condição clínica apresentada, histórico clínico e genótipo.

Os achados desse estudo sugerem que a conciliação medicamentosa ambulatorial em adultos com FC é de importância clínica e deve incluir uma avaliação preliminar de IM. Estudos adicionais evolutivos são necessários para documentar o impacto dessas discrepâncias e IM em desfechos clínicos da doença. Também são necessários ensaios clínicos analisando o efeito da realização de conciliação medicamentosa de forma sistematizada e periódica sobre os desfechos da doença em adultos.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE INFORMAÇÕES EM PRONTUÁRIO

Prontuário: \_\_\_\_\_

Número do caso (paciente): \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Sexo: (1) Feminino (2) Masculino (3) Outro

Etnia: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena (6) Outra

Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Presença da mutação F508del (homozigoto ou heterozigoto): (1) Sim (2) Não

Presença de outras mutações causadoras de fibrose cística: (1) Sim (2) Não

Descrição de outras mutações causadoras de fibrose cística: \_\_\_\_\_

Índice de massa corporal (IMC): \_\_\_\_\_

Avaliação pancreática: (1) insuficiência (2) suficiência pancreática.

Dosagem da elastase fecal: \_\_\_\_\_

Diabetes relacionada à FC (DMFC): (1) Sim (2) Não

Histórico de pneumotórax: (1) Sim (2) Não

História da hemoptise: (1) Sim (2) Não

Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA): (1) Sim (2) Não

Síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS): (1) Sim (2) Não

Doença hepática relacionada à FC: (1) Sim (2) Não

Transplante de fígado: (1) Sim (2) Não

Infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*: (1) Sim (2) Não

Infecção crônica por *Burkholderia cepacia*: (1) Sim (2) Não

Infecção crônica por *Staphylococcus aureus* – sensível à oxacilina ou meticilina (MSSA) ou resistente à oxacilina ou meticilina (MRSA): (1) Sim (2) Não

Infecção crônica por micobactérias não tuberculosas: (1) Sim (2) Não

Uso de alfa dornase inalada: (1) Sim (2) Não

Uso de colistimetato de sódio inalatório: (1) Sim (2) Não

Uso de tobramicina inalatória: (1) Sim (2) Não

Uso de azitromicina por via oral: (1) Sim (2) Não

Uso de ivacaftor oral (Kalydeco®): (1) Sim (2) Não

Uso de lumacaftor / ivacaftor (Orkambi®): (1) Sim (2) Não

Paciente já listado para transplante de pulmão: (1) Sim (2) Não

Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em L e em porcentagem do previsto: \_\_\_\_\_

Capacidade vital forçada (CVF) em L e em percentagem do previsto: \_\_\_\_\_

Relação VEF1/CVF – valor em percentagem e em percentagem do previsto:

\_\_\_\_\_

Saturação periférica de oxigênio medida por oximetria de pulso em condições basais:

\_\_\_\_\_

Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M): \_\_\_\_\_

Saturação periférica de oxigênio medida por oximetria de pulso ao término do TC6M:

\_\_\_\_\_

Escore ecográfico para envolvimento hepático:

Número de internações hospitalares por exacerbação da doença pulmonar no último ano:

## APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA

Prontuário: \_\_\_\_\_

Número do caso (paciente): \_\_\_\_\_

*Perfil do paciente*

Qual a sua idade? \_\_\_\_\_

Qual o seu sexo? (1) Feminino (2) Masculino (3) Outro Se outro, qual? \_\_\_\_\_

Qual a cor ou raça você se identifica? (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena (6) Outra (7) Prefere não responder

Qual a sua renda familiar?

- menos de um salário mínimo
- um a dois salários mínimos
- mais de dois salários mínimos

Qual o seu nível de escolaridade?

- Ensino fundamental incompleto
- Ensino fundamental completo
- Ensino médio completo
- Ensino superior completo
- Especialização/ mestrado /doutorado

Qual a idade que você foi diagnosticado? \_\_\_\_\_

Possui alergia a produto ou medicamento? (1) Sim (2) Não

Se possui, a qual: \_\_\_\_\_

Possui outros diagnósticos (comorbidades)? \_\_\_\_\_

Você teve acesso ao(s) medicamento(s) no último um ano?

- (1) Total acesso
- (2) Acesso parcial
- (3) Sem acesso

Se em algum momento não teve acesso, qual o motivo?

- (1) Atraso no recebimento ou falta do medicamento fornecido pelo Estado
- (2) Esqueceu de buscar o medicamento fornecido pelo Estado
- (3) Dificuldade financeira
- (4) Outro \_

Qual (is) o(s) medicamento(s)?

---

---

Qual(is) os medicamento(s) você utiliza que são prescritos pelo centro de referência? Qual, em que frequência e horário você utiliza? Qual a validade e em que lugar você o(s) guarda?

| Medicamento | Dose/via de administração | Frequência/<br>Horário | Validade | Armazenamento |
|-------------|---------------------------|------------------------|----------|---------------|
|             |                           |                        |          |               |
|             |                           |                        |          |               |
|             |                           |                        |          |               |
|             |                           |                        |          |               |
|             |                           |                        |          |               |
|             |                           |                        |          |               |
|             |                           |                        |          |               |

Você utiliza outro(s) medicamento(s) prescrito(s) por outro(s) médico(s)? Qual, em que frequência e horário você utiliza? Qual a validade e em que lugar você o(s) guarda?

| Medicamento | Dose/via de administração | Frequência/Horário | Validade | Armazenamento |
|-------------|---------------------------|--------------------|----------|---------------|
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |

Você utiliza algum(ns) medicamento(s) por conta própria (automedicação) para dores em geral, dor de cabeça, azia, alergia, irritação no olho, nariz ou pele, ou por outro motivo? Qual, em que frequência e horário você utiliza? Qual a validade e em que lugar você o(s) guarda?

| Medicamento | Dose/via de administração | Frequência/Horário | Validade | Armazenamento |
|-------------|---------------------------|--------------------|----------|---------------|
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |

Você utiliza algum(ns) fitoterápico(s), flori(s), homeopático(s), chá(s) ou plantas medicinal(is)? Qual, em que frequência e horário você utiliza? Qual a validade e em que lugar você o(s) guarda?

| Medicamento | Dose/via de administração | Frequência/Horário | Validade | Armazenamento |
|-------------|---------------------------|--------------------|----------|---------------|
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |
|             |                           |                    |          |               |

## APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### AValiação Farmacêutica de Pacientes Adultos com Fibrose Cística em Tratamento Ambulatorial

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 40645 820.5.0000.5327

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é realizar, de forma remota, uma avaliação do uso de medicações, outros procedimentos e qualidade de vida em pacientes adultos com Fibrose Cística (FC) em tratamento ambulatorial acompanhados há pelo menos um ano.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estamos realizando esse convite, pois você já foi atendido pelo ambulatório do hospital para acompanhamento do tratamento de fibrose cística.

Se você aceitar o convite, a sua participação na pesquisa poderá acontecer de duas formas, de acordo com a sua disponibilidade. Você poderá participar de forma totalmente remota ou de forma presencial, quando vier na sexta-feira à tarde para alguma consulta ambulatorial, que já tenha sido agendada pela equipe assistente.

Abaixo descrevemos as duas opções de participação:

- Se você tiver disponibilidade de participar de forma remota, você responderá, durante uma ligação telefônica com a pesquisadora (por WhatsApp ou ligação comum), dois questionários com cerca de 36 perguntas sobre o uso de medicação e como você utiliza estas medicações, além de perguntas sobre outros cuidados envolvendo sua saúde. Esta ligação deve durar aproximadamente 30 minutos. Após, será enviado no seu contato, de preferência (Whats App. ou e-mail), o link do formulário do google que irá direcionar você a responder a 50 perguntas sobre qualidade de vida, que envolve questões sobre como você se sente e realiza seus cuidados de saúde. O tempo para responder este questionário é em média de 20 minutos.
- OU:
- Caso você não possa participar da entrevista de forma remota, você poderá responder os mesmos questionários pessoalmente quando vier para a sua consulta ambulatorial. Esta entrevista será realizada no ambulatório de pacientes adultos com Fibrose Cística, zona 12, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sexta-feira à tarde. A responsável pela condução da entrevista será a pesquisadora farmacêutica Rafaela de Jesus Camara, e terá duração aproximada de 50 minutos.

Além das respostas aos questionários, a participação na pesquisa também envolve autorização



para consultar algumas informações adicionais registradas no seu prontuário eletrônico como: perfil sociodemográfico, resultados de exames, informações clínicas sobre diagnóstico, tratamento e exames, informações sobre medicação. Também serão coletadas informações junto à Farmácia do Estado referente aos últimos 90 dias, incluindo nome do medicamento, quantidade e data da retirada.

Caso seja identificada alguma possibilidade de interação medicamentosa, uso incorreto ou diferença significativa no uso dos medicamentos prescritos pela equipe, pedimos sua autorização para que esta informação seja compartilhada com o médico responsável ou profissional de referência da equipe multidisciplinar de Fibrose Cística.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são associados a possibilidade de quebra de confidencialidade dos dados, desconforto pelo tempo de resposta ao questionário, ou algum constrangimento pelo conteúdo das perguntas, que envolvem aspectos de sua intimidade. A equipe de pesquisa tomará os cuidados para que isso não ocorra, respeitando a decisão de desistência da participação da pesquisa a qualquer momento e utilizando sempre um código de identificação ao invés do nome dos participantes. Este estudo é apenas observacional, não havendo nenhuma intervenção adicional ou alteração no seu tratamento devido à participação. Não são conhecidos benefícios diretos pela participação na pesquisa. Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são de conhecer o comportamento terapêutico e qualidade de vida dos pacientes adultos com Fibrose Cística que estão em acompanhamento pelo ambulatório do hospital, de forma a melhor planejar as orientações do farmacêutico e da equipe multiprofissional, e beneficiar futuramente os pacientes atendidos neste ambulatório.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, pelo telefone (51) 3359- 8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, email cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo.

Sugerimos que você, participante, armazene este arquivo eletrônico (salvar imagem ou arquivo em pdf) ou ainda imprima este Termo.

---

Assinatura (se presencial)  
Porto Alegre, (dia/mês/ano)

## APÊNDICE D - ROTEIRO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DE PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA EM TRATAMENTO AMBULATORIAL

Projeto número GPPG ou CAAE: 40645 820.5.0000.5327

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é RAFAELA DE JESUS CAMARA, sou farmacêutica e pesquisadora do projeto que está sendo realizado pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Poderia falar com o Sr/ a Sra \_\_\_\_\_

Estou ligando para convidar o senhor (a) a participar desta pesquisa, pois verificamos que você realiza acompanhamento do tratamento no Serviço de Pneumologia do HCPA.

O objetivo da pesquisa é realizar, de forma remota, uma avaliação do uso de medicações, outros procedimentos e qualidade de vida em pacientes adultos com Fibrose Cística (FC) em tratamento ambulatorial acompanhados há pelo menos um ano.

Se você aceitar o convite, a sua participação na pesquisa poderá acontecer de duas formas, de acordo com a sua disponibilidade. Você poderá participar de forma totalmente remota (duração aproximada de 30 minutos mais o tempo de preenchimento do questionário, em torno de 20 minutos) ou de forma presencial, quando vier na sexta-feira à tarde para alguma consulta ambulatorial, que já tenha sido agendada pela equipe assistente.

Opções de participação:

- Se você tiver disponibilidade de participar de forma remota, você responderá, durante uma ligação telefônica com a pesquisadora (por WhatsApp ou ligação comum), dois questionários com cerca de 36 perguntas sobre o uso de medicação e como você utiliza estas medicações, além de perguntas sobre outros cuidados envolvendo sua saúde. Esta ligação deve durar aproximadamente 30 minutos. Após, será enviado no seu contato, de preferência (Whats App. ou e-mail), o link do formulário do google que irá direcionar você a responder a 50 perguntas sobre qualidade de vida, que envolve questões sobre como você se sente e realiza seus cuidados de saúde. O tempo para responder este questionário é em média de 20 minutos.

OU:

- Caso você não possa participar da entrevista de forma remota, você poderá responder os mesmos questionários pessoalmente quando vier para a sua consulta ambulatorial. Esta entrevista será realizada no ambulatório de pacientes adultos com Fibrose Cística, zona 12, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sexta-feira à tarde. A responsável pela condução da entrevista será a pesquisadora farmacêutica Rafaela de Jesus Camara, e terá duração aproximada de 50 minutos.

Além das respostas aos questionários, a participação na pesquisa também envolve autorização para consultar algumas informações adicionais registradas no seu prontuário eletrônico e informações sobre retirada de medicamentos junto à Farmácia do Estado.

Caso seja identificada alguma possibilidade de interação medicamentosa, uso incorreto ou diferença significativa no uso dos medicamentos prescritos pela equipe pedimos sua autorização para que esta informação seja compartilhada com o médico responsável ou profissional de referência da equipe multidisciplinar de Fibrose Cística.

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, enviarei o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto, de preferência por whats app., onde constam as informações detalhadas.

Contato para envio do TCLE:

email: \_\_\_\_\_

Whatsapp

mensagem

Você gostaria de participar:  Sim

Não

Em caso de concordância inicio as perguntas. No encerramento das perguntas, ressalto que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo enviado.

Se aceitar, mas preferir responder por telefone em outro momento:

Retorno em (data e horário)\_\_\_\_\_

Se não aceitar, agradeço pelo tempo e atenção.

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante: \_\_\_\_\_

Número do caso (paciente): \_\_\_\_\_

Dia da ligação: \_\_\_\_\_

Hora da ligação: \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Rafaela de Jesus Camara

Assinatura do Pesquisadora: \_\_\_\_\_

## ANEXO - CARTA DE APROVAÇÃO



### HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

#### Carta de Aprovação

**Projeto**

2020/0658

**Pesquisadores:**

**PAULO DE TARSO ROTH DALCIN**

RAFAELA DE JESUS CAMARA

BRUNA ZIEGLER

**Número de Participantes:** 62

**Título:** AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DE PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA EM TRATAMENTO AMBULATORIAL

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

09/02/2021



Assinado digitalmente por:  
**PATRICIA ASHTON PROLLA**

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação  
17/02/2021 08:09:19

externo:bcpe.edu.br/pequisa/publico/cedestrappaisconferencia/arquivo.shtml?co