

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

SAMANTHA ZAMBERLAN LEYRAUD

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA E FATORES CLÍNICOS
E NUTRICIONAIS ASSOCIADOS**

Porto Alegre
2023

SAMANTHA ZAMBERLAN LEYRAUD

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA E FATORES CLÍNICOS
E NUTRICIONAIS ASSOCIADOS**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Paulo José Cauduro Maróstica

Porto Alegre

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Zamberlan Leyraud, Samantha
AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA E FATORES
CLÍNICOS E NUTRICIONAIS ASSOCIADOS / Samantha
Zamberlan Leyraud. -- 2023.
63 f.
Orientador: Paulo José Cauduro Maróstica.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Fibrose Cística. 2. Pediatria. 3. Adesão ao
tratamento. 4. Desnutrição . 5. Exacerbação. I.
Cauduro Maróstica, Paulo José, orient. II. Título.

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

SAMANTHA ZAMBERLAN LEYRAUD

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA E FATORES CLÍNICOS
E NUTRICIONAIS ASSOCIADOS**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Paulo José Cauduro Maróstica

Porto Alegre, 18 de dezembro de 2023

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Elenara da Fonseca Andrade Procianoy
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Professor Diogo Pilger
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora Vera Lúcia Bosa
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Dedico essa dissertação a todos os pacientes com fibrose
cística e seus familiares. A todos que lutaram e ainda lutam pela qualidade de*

vida destes. Dedico também a todos os profissionais envolvidos, à equipe multiprofissional do hospital, fontes de inspiração e orgulho.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e à equipe de Pneumologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que me proporcionaram muitos momentos de aprendizado e enraizaram um amor pela Fibrose Cística.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço, em especial, algumas pessoas que se destacaram ao longo desta caminhada.

Ao Professor Paulo José Cauduro Maróstica, meu orientador durante todo o processo, por me guiar e transmitir todo seu conhecimento e amor pela Fibrose Cística, por ser exemplo de ser humano. Deixo registrado aqui o meu agradecimento àquele que estava lá no dia do meu nascimento, e por um acaso veio tornar-se meu orientador.

Aos médicos contratados da equipe e toda equipe multiprofissional, por estarem juntos comigo nesta caminhada, por se dedicarem aos pacientes e darem o seu máximo.

Ao Professor Tiago Severo Garcia da radiologia pela receptividade e auxílio na coleta de dados.

À Vania Naomi Hirakata pela colaboração na análise estatística.

À Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul por me permitir a realização deste trabalho, foi fundamental para complementar e dar qualidade ao estudo.

À minha família, em especial ao meu marido Michel que me deu o melhor presente da vida que é ser mãe, aos meus pais e irmãos pela paciência e por sempre estarem ao meu lado em todos os momentos.

Aos pacientes e familiares aos quais dedico essa pesquisa e espero que um dia esses resultados possam trazer algum benefício.

Por fim, a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste estudo.

*“A melhor coisa do futuro é que ele chega
à razão de um dia de cada vez”.*

Abraham Lincoln

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, mais frequente em caucasianos, causada por mutação no gene que codifica a proteína reguladora de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Uma falha na CFTR induz o organismo a produzir secreções mais viscosas que obstruem, principalmente, o pulmão, pâncreas e o ducto biliar. A doença pulmonar crônica, a insuficiência pancreática e a desnutrição afetam muitos pacientes com FC, por isso a adesão ao tratamento é fundamental. Uma elevada adesão, reduz a morbidade e mortalidade, além de reduzir os custos em saúde por diminuir as internações e gastos com medicamentos. **Objetivos:** Avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes pediátricos com FC e associar às variáveis socioeconômicas, clínicas e nutricionais. **Métodos:** Estudo transversal, incluindo pacientes entre 0 a 18 anos com diagnóstico de FC. Para a avaliação da adesão foram utilizados o questionário de autorrelato *Brief Medication Questionnaire (BMQ)* e as retiradas dos medicamentos na farmácia em um período de 12 meses. Calculou-se a média da taxa de posse de medicamentos (CMPR) para cada paciente, classificando em dois grupos: elevada adesão (≥ 0.8) e moderada/baixa adesão (< 0.8). Foram obtidos os escores de Shwachman-Kulczycki, de Bhalla, a espirometria e o diagnóstico nutricional. **Resultados:** Dos 85 pacientes, 37,6% aderem ao tratamento conforme o BMQ, e 64% conforme o CMPR. Pela análise geral, houve associação entre CMPR com escore clínico ($p=0,013$), de Bhalla ($p=0,02$) e com melhor diagnóstico nutricional ($p=0,045$). Dividindo os grupos por faixa etária, no grupo entre 0-5 anos foi obtida associação entre fator socioeconômico da família com o CMPR ($p=0,017$), e com o BMQ (0,008) e no grupo entre 6-18 anos associação entre o CMPR e escore-Z do IMC ($p=0,017$), e SK ($p=0,025$), e associação entre adesão pelo BMQ e barreira de crença ($p=0,022$). **Conclusões:** A adesão ao tratamento com medicamentos pelo autorrelato foi menor do que a adesão pela retirada dos medicamentos na farmácia. O escore clínico de Shwachman-Kulczycki, Bhalla e o melhor diagnóstico nutricional foram correlacionados diretamente com o CMPR. Observou-se influência do fator socioeconômico em pacientes menores (< 6 anos), e para os maiores (≥ 6 anos) das barreiras de crenças.

Palavras-chave: Fibrose cística. Pediatria. Adesão ao tratamento. Desnutrição. Exacerbação.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease, more frequent in caucasians, caused by a mutation in the gene that encodes the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR). A failure in CFTR induces the body to produce more viscous secretions that mainly obstruct the lung, pancreas and bile duct. Chronic lung disease, pancreatic insufficiency and malnutrition affect many patients with CF, so adherence to treatment is essential. High adherence reduces morbidity and mortality, in addition to reducing health costs by reducing hospitalizations and medication costs. **Objectives:** To evaluate adherence to drug treatment in pediatric patients with CF and to associate it with clinical and nutritional variables. **Methods:** Cross-sectional study, including patients aged 0 to 18 years diagnosed with CF. To assess adherence, the Brief Medication Questionnaire (BMQ) self-report questionnaire and medication withdrawals from the pharmacy over a 12-month period were used. The average medication possession rate (CMPR) was calculated for each patient, classifying them into two groups: high adherence (≥ 0.8) and moderate/low adherence (< 0.8). The Shwachman-Kulczycki and Bhalla scores, spirometry and nutritional diagnosis were obtained. **Results:** Of the 85 patients, 37.6% adhered to treatment according to the BMQ, and 64% according to the CMPR. According to the general analysis, there was an association between CMPR and clinical score ($p=0.013$), Bhalla score ($p=0.02$) and better nutritional diagnosis ($p=0.045$). Dividing the groups by age group, in the group between 0-5 years old an association was obtained between the family's socioeconomic factor with the CMPR ($p=0.017$), and with the BMQ (0.008) and in the group between 6-18 years old an association between the CMPR and BMI Z-score ($p=0.017$), and SK ($p=0.025$), and association between adherence to the BMQ and opinion barrier ($p=0.022$). **Conclusions:** Adherence to medication treatment through self-reporting was lower than adherence through medication collection at the pharmacy. The Shwachman-Kulczycki, Bhalla clinical score and the best nutritional diagnosis were directly correlated with the CMPR. Note the influence of the socioeconomic factor in younger patients (< 6 years), and for older patients (≥ 6 years) of trust barriers.

Keywords: Cystic fibrosis. Pediatrics. Adherence to treatment. Malnutrition. Exacerbation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil socioeconômico, clínico e nutricional de crianças e adolescentes com Fibrose Cística em um centro de referência no Sul do Brasil, n = 85	43
Tabela 2 – Variáveis clínicas e categóricas do grupo entre 0 a 5 anos associados ao CMPR	45
Tabela 3 – Variáveis clínicas e categóricas do grupo entre 0 a 5 anos associados ao BMQ	46
Tabela 4 – Associação entre as variáveis categóricas do grupo entre 6 a 18 anos pelo método BMQ	47
Tabela 5 – Correlação entre a adesão ao tratamento pela retirada dos medicamentos na farmácia e as variáveis clínicas do grupo entre 6 a 18 anos	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AME	Sistema de Administração de Medicamentos
BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
Cl ⁻	Cloreto
CMPR	Média da taxa de posse de medicamentos composto
CVF	Capacidade Vital Forçada
DHFC	Doença hepática associada à Fibrose Cística
ENaC	Canal epitelial de sódio
ESP	Escola de Saúde Pública
E/I	Estatura por idade
FC	Fibrose Cística
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	Índice de Massa Corporal por idade
MPR	Taxa de posse de medicamentos
P/I	Peso por idade
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SK	Escore de Shwachman-Kulczycki
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo/Capacidade Vital Forçada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 FISIOPATOLOGIA	17
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
2.3 TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA.....	18
2.4 ADESÃO AO TRATAMENTO: DEFINIÇÕES E FATORES ASSOCIADOS	19
2.5 BARREIRAS PARA A ADESÃO AO TRATAMENTO	21
2.6 A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA.....	22
3 JUSTIFICATIVA	24
4 HIPÓTESE(S)	25
5 OBJETIVOS	26
5.1 GERAL	26
5.2 ESPECÍFICOS	26
6 METODOLOGIA	27
6.1 DELINEAMENTO	27
6.2 LOCAL.....	27
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	27
6.4 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS	27
6.5 VARIÁVEIS ANALISADAS	29
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	30
REFERÊNCIAS	31
7 RESULTADOS	36
7.1 ARTIGO 1.....	36
8 CONCLUSÕES	37

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	39
APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO (TALE).....	41
APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	43
ANEXO A – BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE VERSÃO EM PORTUGUÊS	44
ANEXO B – AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA	45
ANEXO C – ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI.....	46
ANEXO D – ESCORE DE BHALLA	47

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva que ocorre mais frequentemente em caucasianos e é causada por mutações no gene que codificam a proteína reguladora de condutância transmembrana da fibrose cística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR). Esse gene encontra-se no braço longo do cromossomo 7. Atualmente, existem mais de 2000 mutações nesse gene, sendo a F508del a mais comum (CASTELLANI *et al.*, 2008; BERGERON *et al.*, 2019).

A proteína CFTR encontra-se na membrana apical das células epiteliais e funciona como um canal de cloreto, responsável pela regulação do fluxo iônico. Quando este canal não está funcionando adequadamente há redução na secreção de cloreto e aumento na absorção de sódio, alterando a viscosidade dos fluidos excretados e ocasionando obstrução dos ductos dos órgãos afetados. Uma falha na CFTR pode afetar vários sistemas do organismo, resultando em manifestações pulmonares, gastrointestinais, nas glândulas sudoríparas, entre outros. As complicações mais relatadas são as bronquiectasias, infecções respiratórias crônicas e recorrentes, insuficiência pancreática, obstrução intestinal, deficiência de vitaminas e desnutrição (ELBORN *et al.*, 2016).

Dentre estas complicações, a doença pulmonar crônica afeta muitos pacientes com FC. A terapia inclui, comumente, a administração de broncodilatadores, agentes mucolíticos inalatórios para facilitar a expectoração, antibióticos inalatórios para supressão de organismos colonizadores como *Pseudomonas aeruginosa*, bem como corticosteroides inalatórios para casos de asma associada, antibiótico oral com ação anti-inflamatória e outros medicamentos conforme necessidade e gravidade da doença (ATHANAZIO *et al.*, 2017). A FC não tem cura, mas diversas terapias estão sendo desenvolvidas nas últimas décadas para aliviar os sintomas. Além das citadas acima, podem ser utilizados moduladores da CFTR (por exemplo, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) e em alguns casos considera-se o transplante pulmonar (FAJAC & DE BOECK, 2017). Atualmente, os moduladores ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor, ivacaftor + tezacaftor e a combinação tripla de elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor foram aprovados para uso no Brasil, mas

somente o ivacaftor vem sendo fornecido pela secretaria de saúde do Rio Grande do Sul (ANVISA, 2023; Farmácia Digital, 2023).

Além da doença pulmonar, outra comorbidade frequente em pacientes com FC é a insuficiência pancreática ocasionada pela obstrução dos ductos pancreáticos o que impede a secreção das enzimas pancreáticas. O tratamento para esta complicação é a terapia de reposição enzimática que é frequentemente utilizada, assim como uma dieta rica em proteínas, calorias e gorduras para otimizar os parâmetros nutricionais. Ainda, uma suplementação com vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D, E e K, é essencial para este perfil de paciente. Outra complicação é a doença hepatobiliar a qual é manejada com ácido ursodesoxicólico, porém seu uso é controverso na literatura (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Dados do registro brasileiro de fibrose cística (REBRAFC) de 2020 notificaram 6.112 pacientes com FC no Brasil, sendo 14 destes estrangeiros. O Estado do Rio Grande do Sul possui 634 pacientes registrados conforme o Estado de nascimento, dado somente inferior a Minas Gerais (711) e a São Paulo (1523). Estes números têm aumentado a cada ano, e uma observação importante é de que a população com FC no Brasil é predominantemente pediátrica, sendo a média de idade 13,28 (\pm 11,5) (REBRAFC, 2020).

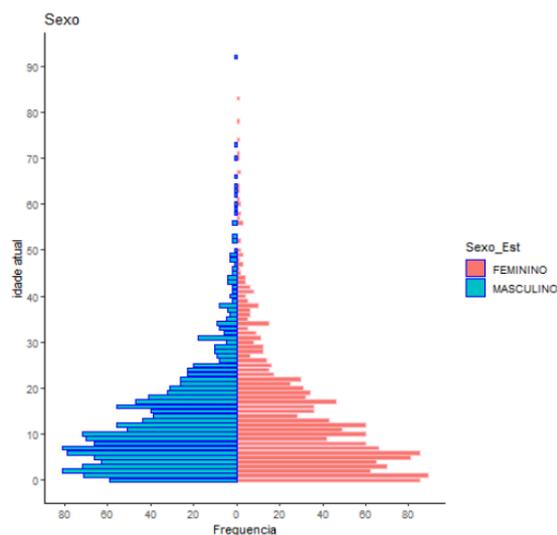


Figura 1 – Pirâmide de distribuição etária de indivíduos com FC no Brasil

Fonte: REBRAFC (2020).

A adesão ao tratamento de pacientes crônicos é fundamental, desde a fase inicial que exige comprometimento do cuidador até as fases subsequentes, para garantir o tratamento adequado e contribuir para que o paciente chegue na fase adulta com maior qualidade e expectativa de vida. Um estudo realizado nos Estados Unidos em pacientes pediátricos com FC mostrou que uma elevada adesão ao tratamento, reduz a morbidade e mortalidade, além de reduzir os custos em saúde por diminuir as internações e uso de medicamentos (QUITTNER *et al.*, 2014).

Entre os fatores citados na literatura que estão relacionados a problemas na adesão ao tratamento de pacientes pediátricos com FC enquadra-se a falta de acesso ao medicamento, a complexidade do tratamento, dificuldade de engolir os comprimidos, problemas sociais, presença ou ausência de sintomas, vergonha de administrar os medicamentos em locais públicos, falta de entendimento sobre os benefícios dos medicamentos, efeitos adversos da farmacoterapia, além das crenças de cada família (MODI & QUITTNER, 2006; GEORGE *et al.*, 2010; NARAYANAN *et al.*, 2017).

Estudos de adesão têm suas limitações devido a indisponibilidade de um questionário validado para mensurar essa variável em pacientes especificamente com FC. A adesão ao tratamento pode ser verificada através de métodos diretos ou indiretos. O método indireto inclui questionários aplicados ao paciente, cuidador ou profissional de saúde, registro de dispensação de medicamentos pela farmácia e, também o registro de doses por dispositivos eletrônicos ou também a realização de um diário pelo paciente. Já, o método direto inclui dosagens séricas de medicamentos ou produtos da sua metabolização. O método indireto baseado em autorrelato do paciente é mais viável, porém pode superestimar a adesão, enquanto o método direto nem sempre tem aplicação viável (Al-HASSANY *et al.*, 2019).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA

O gene CFTR foi descoberto em 1989, em Toronto, pelo pesquisador Lap-Chee Tsui e seu time. A partir deste achado, a estrutura e função deste gene vem sendo descritos na literatura, assim como as diferentes classes de mutações e seu impacto sobre o fenótipo (BERGERON *et al.*, 2019).

A função primária da proteína CFTR é regular o transporte de cloreto (Cl^-) através das membranas apicais. O transporte de bicarbonato (HCO_3^-) também ocorre através do canal CFTR, influenciando o pH das células epiteliais superficiais e do muco. No entanto, o canal CFTR atua indiretamente na regulação de outros canais de íon. Atua inibindo o canal epitelial de sódio (ENaC) o que influencia no transporte do $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$. Também influencia o canal de cloreto ativado pelo cálcio e o canal de retificação por saída de cloreto (BERGERON *et al.*, 2019; MALL, 2020).

De acordo com as mutações genéticas do indivíduo, o canal CFTR pode estar ausente ou não funcionando adequadamente. As variantes identificadas no CFTR foram divididas em 6 classes, sendo as classes I, II e III associadas às manifestações mais graves da doença.

- Classe I – afeta a síntese da proteína CFTR, resultando na ausência desta proteína.
- Classe II – a proteína CFTR é destruída antes mesmo de chegar às células epiteliais. Uma pequena amostra da CFTR anormal chega ao epitélio, mas não funciona adequadamente. Podemos destacar a mutação F508del como exemplo.
- Classe III – envolve a redução da abertura do canal.
- Classe IV – reduz a condutância do canal CFTR, o fluxo de cloreto e bicarbonato é reduzido.
- Classe V – produz um número reduzido de proteína CFTR normal e funcional.
- Classe VI – gera instabilidade da proteína CFTR na membrana apical das células epiteliais (BERGERON *et al.*, 2019; SHTEINBERG *et al.*, 2021).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A proteína CFTR anormal ou ausente causa acúmulo de muco espesso, que bloqueia as vias aéreas, leva a episódios repetidos de infecção e inflamação e resulta em danos aos pulmões. A doença pulmonar é a causa mais comum de mortalidade em pessoas com FC (FLUME *et al.*, 2007; ENDRES & KONSTAN, 2022).

Indivíduos com FC também têm muco espesso no pâncreas, o que limita a liberação de enzimas digestivas e leva à dificuldade de digestão dos alimentos, má absorção de nutrientes e baixo ganho de peso. Além disso, danos ao pâncreas podem levar ao desenvolvimento de diabetes relacionada à FC. Pessoas com FC podem ter diarreia crônica e episódios de constipação (ENDRES & KONSTAN, 2022).

Outras partes do corpo também podem ser afetadas. A maioria dos homens com FC é infértil e as mulheres com FC podem ter dificuldade em engravidar. As pessoas com FC geralmente têm sinusite crônica. Além disso, as pessoas com FC correm maior risco de desidratação em climas quentes devido ao funcionamento anormal de suas glândulas sudoríparas (ENDRES & KONSTAN, 2022).

2.3 TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

A maioria dos pacientes com FC utiliza medicamentos inalatórios diariamente para fluidificar o muco. Antibióticos orais e inalatórios podem ser prescritos para ajudar a controlar a infecção, enquanto antibióticos intravenosos são usados para tratar exacerbações (ENDRES & KONSTAN, 2022). A terapia com alfadornase está relacionada a melhora da função pulmonar em pessoas com fibrose cística e redução de exacerbações pulmonares, sendo os eventos adversos mais frequentes a alteração da voz e erupção cutânea (YANG & MONTGOMERY, 2021). Como adjuvante no tratamento, a solução salina hipertônica inalatória tem sido utilizada como terapia para aumentar a hidratação da secreção da superfície das vias aéreas em pacientes com FC, melhorando a depuração mucociliar (DONALDSON *et al.*, 2006).

Em relação à nutrição, grande parte dos indivíduos com FC requer uma alimentação de alto teor energético, utilizam suplementos vitamínicos lipossolúveis e

medicamentos de reposição de enzimas pancreáticas em cada refeição (ENDRES & KONSTAN, 2022).

Quanto aos moduladores CFTR, a primeira classe de medicamentos destinados a tratar a causa subjacente da FC, foram disponibilizados em 2011. Os moduladores CFTR têm efeitos sobre proteínas CFTR anormais dentro das células e melhoram o transporte de cloro. Nos EUA, estima-se que 90% das pessoas com FC tenham mutações no gene CFTR que podem responder a moduladores CFTR. Esses medicamentos melhoram a função pulmonar, o ganho de peso e a qualidade de vida, diminuem os episódios de infecção, e espera-se que melhorem a sobrevida. Em casos mais acentuados, um transplante pulmonar duplo pode ser uma opção para alguns pacientes com doença pulmonar avançada devido à FC (ENDRES & KONSTAN, 2022).

O papel do ácido ursodesoxicólico no tratamento e prevenção da doença hepática associada à FC (DHFC) grave é controverso (Ooi *et al.*, 2011). A DHFC grave com hipertensão portal ocorre em apenas 3-5% dos pacientes com FC, sugerindo que a maioria dos pacientes com FC com testes bioquímicos com anormalidades no fígado não progridem para uma DHFC clinicamente significativa (BARLETT *et al.*, 2009). As diretrizes recomendam o uso de ácido ursodesoxicólico para todos indivíduos com FC que têm pelo menos dois dos seguintes itens: hepatomegalia e/ou esplenomegalia; bioquímica hepática anormal em pelo menos 3 determinações consecutivas durante 12 meses; e evidência em ultrassonografia de envolvimento hepatobiliar ou hipertensão portal (DEBRAY *et al.*, 2011). O tratamento com ácido ursodesoxicólico tem sido associado a melhora bioquímica (COLOMBO *et al.*, 1992), mas benefícios em desfechos clinicamente relevantes de hipertensão portal, falha no fígado, transplante de fígado ou sobrevivência não foram relatados (Ooi *et al.*, 2011).

2.4 ADESÃO AO TRATAMENTO: DEFINIÇÕES E FATORES ASSOCIADOS

Medir a adesão é um processo complexo e, atualmente, numerosos métodos têm sido utilizados. Melhorar a adesão medicamentosa pode ter maior influência na saúde da população do que qualquer nova descoberta médica. A adesão às terapias prescritas para pacientes com doenças crônicas pode prevenir ou retardar o

aparecimento de complicações, reduzir os riscos de hospitalizações e diminuir os custos de saúde (BROWN *et al.*, 2016). Uma baixa adesão ao tratamento resulta em aumento da morbidade e mortalidade, redução da qualidade de vida e aumento da utilização dos cuidados de saúde (QUITTNER *et al.*, 2014).

Um estudo que englobou os principais pilares do tratamento da FC (nutrição, fisioterapia respiratória, exercícios físicos, terapia de reposição enzimática e terapia inalatória) mostrou que as taxas de adesão são geralmente baixas e variadas dependendo do tipo de tratamento a ser avaliado e o método de avaliação empregado: nutrição 22,2-97,5%, fisioterapia respiratória 33,3-91,2%, exercícios físicos 56,8-88%, terapia de reposição enzimática 27,4-96,5% e medicamentos inalatórios 31,6-85% (O'DONOHUE & FULLEN, 2014).

A adesão ao tratamento de pacientes com FC é complexa, pois envolve diferentes áreas, não só a de medicamentos, e apresenta variações conforme os achados na literatura. Em um estudo de Quittner *et al.* (2014) foi obtida uma taxa global bastante baixa (<50%), além de estratificar a adesão conforme o uso de cada medicamento: 57% alfadornase, 51% tobramicina, 50% azitromicina, 42% colistimetato e 40% solução salina hipertônica. Dependendo da quantidade de medicamentos prescritos, há variação na adesão ao tratamento. Quanto menos tratamentos prescritos, melhor a taxa de adesão dos pacientes com FC (MODI & QUITTNER *et al.*, 2006).

Atualmente, a adesão ao tratamento com medicamentos para o pulmão é de 50%. Estudo recente tem relacionado a baixa adesão ao tratamento medicamentoso com aumento do tempo da internação, alto custo com as exacerbações respiratórias, aumento das hospitalizações, aumento do número de exacerbações respiratórias que requer antibióticos intravenosos e menor função pulmonar basal (EAKIN & RIEKERT *et al.*, 2017).

Estudo desenvolvido por Wertz *et al.* (2011) comparou o número de ciclos realizados com tobramicina e os custos em saúde, conclui-se que o aumento dos custos das prescrições no grupo com alta adesão foi compensado por reduções no número de internações. Os ciclos com tobramicina estão relacionados com menos consultas médicas e hospitalizações. Em outro estudo, indivíduos que receberam mais do que quatro ciclos de tobramicina inalatória tiveram menos hospitalizações e

uma maior adesão esteve relacionada com menos custos ambulatoriais. Este mesmo estudo mostrou uma redução de 60% no risco de hospitalização para pessoas que aderiram ao tratamento, e mostrou uma relação entre o baixo uso de medicamentos crônicos e o aumento de exacerbações que requerem terapia intravenosa (BRIESACHER *et al.*, 2011). Em relação a alfadornase, a adesão é geralmente baixa entre os pacientes com FC e uma adesão elevada está associada com a redução do tempo de internação (NASR *et al.*, 2013).

Resultados do estudo de Modi e Quittner (2006) indicam que intervenções para melhorar a adesão devem ser focadas nas identificações de barreiras para cada paciente individualmente.

2.5 BARREIRAS PARA A ADESÃO AO TRATAMENTO

Existem várias barreiras para a adesão ao tratamento como fatores relacionados ao custo de algum tratamento, via de administração, complexidade da farmacoterapia, atraso nos processos administrativos de autorização de aquisição dos medicamentos, fatores individuais como a depressão, crenças sobre medicamentos, conhecimento, tempo para gerenciar e organizar o tratamento no domicílio, comunicação pobre entre paciente e equipe, e tratamento não planejado. Além disso, a adesão parece diminuir com o aumento da idade do indivíduo, pacientes adolescentes aderem menos ao tratamento medicamentoso em relação aos pacientes menores. Assim como pacientes que estão iniciando a vida adulta, devido a fatores como o início de carreira, relacionamentos pessoais, transição da equipe de saúde (NARAYANAN *et al.*, 2017).

Em relação a barreiras específicas da doença, os pais ou cuidadores de crianças com FC identificam comportamentos de oposição, esquecimento e dificuldades no gerenciamento do tempo, por exemplo no tratamento da desobstrução das vias aéreas e frequência de uso das enzimas. Além disso, as crianças enfrentam dificuldade em engolir comprimidos dependendo da idade e na aceitação da palatabilidade dos medicamentos (MODI & QUITTNER, 2006).

Outra barreira identificada na literatura está relacionada a fisioterapia respiratória que envolve a falta de interesse, motivação, tempo, cansaço,

compromisso e de reconhecimento dos benefícios dos exercícios respiratórios (QUITTNER *et al.*, 2014; SANTUZZI *et al.*, 2020).

2.6 A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA

Um bom estado nutricional no período da infância está relacionado com uma melhor função pulmonar, sendo importante as intervenções nutricionais precoces para evitar perda da capacidade pulmonar (SANDERS *et al.*, 2015) e progressão da doença pulmonar o que pode reduzir, conseqüentemente, a frequência e a gravidade das exacerbações na FC (STALLINGS *et al.*, 2008; HOLLANDER *et al.*, 2014). Além disso, um bom estado nutricional também é considerado um importante marcador prognóstico de sobrevida (FOGARTY *et al.*, 2012).

A nutrição é um dos pilares do tratamento da FC, sendo descrito na literatura inicialmente que uma dieta rica em gordura, hipercalórica, e uma reposição adequada de enzimas pancreáticas estão associadas a maior sobrevida (COREY *et al.*, 1988). Diversos estudos têm evidenciado a importância da nutrição para pacientes com FC, observando-se que a relação do estado nutricional com função pulmonar estava correlacionada com a massa muscular (CHAVES *et al.*, 2015; ALVAREZ *et al.*, 2016) e que a estatura estava associada com sobrevida, sugerindo que déficit de crescimento, especialmente em fases iniciais da vida tinham repercussões no desenvolvimento pulmonar (BEKER *et al.*, 2001).

Em 2002, os consensos de nutrição já recomendavam que os pacientes deveriam manter a relação do peso para estatura (P/E) ou o índice de massa corporal para idade (IMC/I) igual ou superior ao percentil 25 (BOROWITZ; BAKER; STALLINGS, 2002; SINAASAPPEL *et al.*, 2002). No entanto, em 2008, Stallings e colaboradores, relacionando os dados dos registros americanos de FC de 2005, observaram forte associação do estado nutricional com função pulmonar estabelecendo a meta do P/E ou IMC/I acima ou igual ao percentil 50 para lactentes e crianças e adolescentes de 2 a 18 anos, respectivamente (STALLINGS *et al.*, 2008).

Com base nesse estudo, as diretrizes de FC passaram a recomendar que os pacientes com FC alcancem padrão de crescimento semelhante à mediana da

população sadia (BOROWITZ *et al.*, 2009; LAHIRI *et al.*, 2016; TURCK *et al.*, 2016; VAN DER HAAK *et al.*, 2019).

Dieta hipercalórica, hiperproteica e rica em gorduras tem sido recomendada para esses pacientes e está associada com melhor crescimento, função pulmonar e sobrevida (SAVANT & MCCOLLEY, 2019). Por outro lado, a preocupação com sobrepeso, obesidade e suas consequências têm sido tema de estudos nos últimos anos (DEL CIAMPO; SAWAMURA; MACHADO FERNANDES, 2013).

3 JUSTIFICATIVA

Este estudo foi motivado pelo fato de não haver relatos em nosso centro de referência em FC de avaliação da adesão a terapia de reposição enzimática, vitaminas e outros medicamentos em pacientes pediátricos. Além disso, faltam estudos que utilizem questionários validados de adesão em pacientes pediátricos com FC e correlacionem com o escore clínico de Shwachman-Kulczycki e o escore radiológico de Bhalla. A quantificação da baixa adesão às recomendações terapêuticas é interessante para desenvolver estratégias junto a equipe multiprofissional para melhorar a adesão ao tratamento e a do paciente.

Estudos mostram que a adesão ao tratamento é importante na sobrevivência do paciente. A adesão é relativamente ruim em pacientes pediátricos com doença pulmonar, como a fibrose cística, devido à intensidade e complexidade do regime terapêutico. Essa falta de adesão ao tratamento contribui para o prolongamento do tempo de internação, maior ocorrência de exacerbações pulmonares e perda da função pulmonar, podendo levar a óbito (NARAYANAN *et al.*, 2017).

4 HIPÓTESE(S)

Supomos que:

- a) a taxa de adesão medicamentosa é baixa.
- b) a adesão pode estar reduzida por pouco suporte da rede familiar.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes pediátricos, incluindo todas as faixas etárias (0 a 18 anos), com fibrose cística atendidos em um centro de referência no sul do Brasil.

5.2 ESPECÍFICOS

- Verificar o perfil socioeconômico do paciente;
- Correlacionar as variáveis independentes, adesão ao tratamento medicamentoso e frequência de retirada dos medicamentos, com as variáveis dependentes, nutricionais e clínicas.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Estudo observacional, transversal.

6.2 LOCAL

Ambulatório de Pneumologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos neste estudo pacientes pediátricos com diagnóstico de FC de 0 a 18 anos em acompanhamento no ambulatório de pneumologia infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Os pacientes que não retiram os medicamentos na farmácia do Estado do Rio Grande do Sul foram excluídos deste estudo pelo fato do sistema de registro da farmácia ser dentro do Estado do Rio Grande do Sul.

Atualmente, são acompanhados aproximadamente 120 pacientes pela equipe de FC pediátrica do HCPA. O n estimado foi de 85 indivíduos para um coeficiente de correlação mínimo de 0,3 entre as variáveis independentes (adesão ao tratamento e frequência de retirada dos medicamentos) e os desfechos clínico-nutricionais.

6.4 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Os pacientes elegíveis foram convidados a participar do estudo no momento do *check-up* anual no período de outubro de 2021 a outubro de 2022. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável e do termo de assentimento para pacientes maiores de 10 anos, foi aplicado um questionário validado e traduzido em português para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso, o *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) que foi respondido pelo cuidador e/ou paciente acima de 10 anos de idade (anexo A), e um questionário

socioeconômico (anexo B). O BMQ é um questionário validado, mas não específico para FC visto que não foi encontrado na literatura um instrumento para a doença, e foi escolhido por avaliar três níveis de problemas relacionados a adesão: potencial não adesão, barreiras de crenças e barreiras de recordação (SVARSTAD *et al.*, 1999; BEN *et al.*, 2012; ABEP, 2020).

Posteriormente foi preenchido o instrumento de coleta (apêndice C) pelas informações dos prontuários do paciente e verificada a frequência das retiradas dos medicamentos na farmácia do Estado, consultando o sistema de administração de medicamentos (AME) para os seguintes medicamentos: ácido ursodesoxicólico, alfadornase, enzimas pancreáticas, polivitamínico, colistimetato inalatório, tobramicina inalatória e/ou outro. Este sistema possibilita ao farmacêutico, verificar a data e a quantidade de medicamento (número de cápsulas, comprimidos, ampolas ou frascos) fornecidos por mês na unidade de referência do paciente. O registro foi obtido dos últimos doze meses que antecedem a inclusão do paciente neste estudo. Utilizou-se os dados do AME para calcular a taxa de posse de medicamentos (MPR), dividindo-se o número de dias do medicamento fornecido durante o período observado pelo número de dias no período observado. A MPR foi calculada para cada medicamento e, em seguida, calculou-se a média de um MPR composto (CMPR) para cada paciente. O CMPR foi categorizado como baixa (<0,50), moderada (0,50-0,80) ou alta (>0,80) adesão ao tratamento (QUITTNER *et al.*, 2014).

Quanto aos parâmetros nutricionais, foi realizada a avaliação antropométrica do paciente pelo nutricionista da equipe como rotina. Os dados coletados na consulta foram peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I) e índice de massa corporal para idade (IMC/I), usando-se como critério o escore-Z e o percentil de acordo com os padrões de crescimento da OMS. Os pacientes foram classificados de acordo com o diagnóstico nutricional (desnutrição, risco nutricional, eutrófico, risco para sobrepeso ou sobrepeso) (DE ONIS & ONYANGO, 2008).

O estado clínico do paciente foi avaliado pelo médico pneumologista através do escore de Shwachman-Kulczycki (SK). O escore SK (anexo C) é dividido em quatro domínios (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos) que são pontuados entre 5 e 25, de acordo com o grau de comprometimento. O escore SK vai

até 100 pontos, sendo os escores mais altos associados a melhor condição clínica (SHWACHMAN & KULCZYCKI, 1958; FREIRE *et al.*, 2008).

Para aqueles pacientes com tomografia computadorizada disponível foi aplicado o escore de Bhalla (anexo D), avaliado pelo médico radiologista (BHALLA *et al.*, 1991; FOLESCU *et al.*, 2012).

A função pulmonar foi avaliada pela espirometria do paciente conforme dados médicos mais atuais. Foi verificada a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e razão VEF1/CVF.

Em relação a colonização bacteriana, verificou-se o último escarro do paciente ou swab de orofaringe, sendo considerados colonizados cronicamente de acordo com os critérios de Lee, os pacientes com mais de duas amostras positivas para *Pseudomonas aeruginosa* no período de 6 meses (LEE *et al.*, 2004).

6.5 VARIÁVEIS ANALISADAS

- Adesão ao tratamento medicamentosa;
- Frequência das retiradas dos medicamentos na farmácia do Estado;
- Peso para idade (P/I);
- Estatura para idade (E/I);
- Índice de massa corporal para idade (IMC/I);
- Colonização bacteriana (escarro ou swab de orofaringe);
- Escore de Shwachman-Kulczycki (SK);
- Escore de Bhalla;
- Capacidade vital forçada (CVF);
- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1);
- Razão VEF1/CVF;
- Data da última internação por exacerbação respiratória;
- Paciente em uso de antibiótico no momento atual.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram compilados e organizados em uma planilha Excel e, posteriormente, submetidos e analisados no programa de estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. Os dados foram armazenados em computador pessoal e no Google Drive.

As variáveis quantitativas foram calculadas pela média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. O teste qui-quadrado foi utilizado para as amostras independentes, como a frequência de retirada dos medicamentos (classificada em dois grupos: alta adesão ou moderada/baixa adesão) e a adesão aos medicamentos (adesão/não adesão). Para as correlações das variáveis independentes com as demais variáveis foi realizada uma análise multivariável. Foi realizada correlação entre adesão ao tratamento e dados da espirometria (VFE1, CVF e VFE1/CVF), correlação entre adesão ao tratamento e escore SK, correlação entre adesão ao tratamento e escore de Bhalla, correlação entre adesão ao tratamento e desfechos nutricionais (P/I, E/I e IMC/I)

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido por meio da plataforma Brasil, e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e teve a coparticipação da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS). A SES/RS foi incluída como coparticipante do estudo, sendo este estudo encaminhado e aprovado também pelo comitê de ética da escola de saúde pública do RS (ESP/SES-RS). Número do CAAE: 43446721000005327.

REFERÊNCIAS

- ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. **Critério de classificação econômica Brasil**, 2020. Disponível em: <http://www.abep.org/criterioBr/01_cceb_2020.pdf>. Acesso em: 18 outubro 2021.
- AL-HASSANY, Linda; KLOOSTERBOER, Sanne M; DIERCKX, Bram; et al. Assessing methods of measuring medication adherence in chronically ill children—a narrative review. **Patient Preference and Adherence**, v. Volume 13, p. 1175–1189, 2019.
- ALVAREZ, J. A.; ZIEGLER, Thomas R.; MILLSON, E. C.; et al. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. **Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 447–452, 2016.
- ATHANAZIO, R. A.; SILVA FILHO, L. V. R. F.; VERGARA, A. A.; et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.
- BARTLETT, J. R. Genetic Modifiers of Liver Disease in Cystic Fibrosis. **JAMA**, v. 302, n. 10, p. 1076, 2009.
- BEKER, L. T.; RUSSEK-COHEN, E.; FINK, R. J. Stature as a Prognostic Factor in Cystic Fibrosis Survival. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 101, n. 4, p. 438–442, 2001.
- BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 279–289, 2012.
- BHALLA, M.; TURCIOS, N.; APONTE, V.; et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. **Radiology**, v. 179, n. 3, p. 783–788, 1991.
- BOROWITZ, D.; BAKER, R. D.; STALLINGS, V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis: **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 246–259, 2002.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Site da ANVISA**, 2023. Consulta de medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=26205>. Acesso em: 02 set. 2023.
- BRIESACHER, B. A.; QUITTNER, A. L.; SAIMAN, L.; et al. Adherence with tobramycin inhaled solution and health care utilization. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 11, n. 1, p. 5, 2011.

BROWN, M. T.; BUSSELL, J.; DUTTA, S.; et al. Medication Adherence: Truth and Consequences. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 351, n. 4, p. 387–399, 2016.

CASTELLANI, C.; CUPPENS, H.; MACEK, M.; et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 3, p. 179–196, 2008.

CHAVES, C. R. M. M.; CUNHA, A. L. P.; COSTA, A. C.; et al. Estado nutricional e distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes com Fibrose Cística. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 11, p. 3319–3328, 2015.

COLOMBO, C.; CASTELLANI, M. R.; BALISTRERI, W. F.; et al. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis and associated liver disease. **Hepatology**, v. 15, n. 4, p. 677–684, 1992.

CONWAY, S. P.; POND, M. N.; HAMNETT, T.; et al. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 51, n. 1, p. 29–33, 1996.

COREY, M.; MCLAUGHLIN, F. J.; WILLIAMS, M.; et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 41, n. 6, p. 583–591, 1988.

DALCIN, P. T. et al. Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2007;33:663-70.

DEBRAY, D.; KELLY, D.; HOUWEN, R.; et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, p. S29–S36, 2011.

DEL CIAMPO, I. R. L.; SAWAMURA, R.; MACHADO FERNANDES, M. I. Cystic fibrosis: From protein-energy malnutrition to obesity with dyslipidemia. **Iranian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 605–606, 2013.

DE ONIS, M.; ONYANGO, A. W. WHO child growth standards. **Lancet**, [s. l.], v. 371, v. 2008/01/22, n. 9608, p. 204, 2008.

DONALDSON, S. H.; KNOWLES, M. R. Mucus Clearance and Lung Function in Cystic Fibrosis with Hypertonic Saline. **The New England Journal of Medicine**, 2006.

ELBORN, J. S. Cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2519–2531, 2016.

FAJAC, I.; DE BOECK, K. New horizons for cystic fibrosis treatment. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 170, p. 205–211, 2017.

Farmácia digital. **Site da Farmácia Digital RS**. Consultar e solicitar medicamentos. Disponível em: <https://farmaciadigital.rs.gov.br/consultar>. Acesso em: 02 set. 2023.

FLUME, P. A.; O'SULLIVAN, B. P.; ROBINSON, K. A.; et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n. 10, p. 957–969, 2007.

FOGARTY, A. W.; BRITTON, J.; CLAYTON, A.; et al. Are Measures of Body Habitus Associated With Mortality in Cystic Fibrosis? **Chest**, v. 142, n. 3, p. 712–717, 2012.

FOLESCU, T. W.; MARQUES, E. A.; BOECHAT, M. C. B.; et al. Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2012.

FREIRE, I. D. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2008.

GENTZSCH, M.; MALL, M. A. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 154, n. 2, p. 383–393, 2018.

GEORGE, M.; RAND-GIOVANNETTI, D.; EAKIN, M. N. et al. Perceptions of barriers and facilitators: Self-management decisions by older adolescents and adults with CF. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 9, n. 6, p. 425–432, 2010.

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)**. Relatório anual de 2020. Disponível em: <http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

HOLLANDER, F. M.; VAN PIERRE, D. D.; DE ROOS, N. M.; et al. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in Cystic Fibrosis patients before and after lung transplantation. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 13, n. 2, p. 212–218, 2014.

LAHIRI, T.; HEMPSTEAD, S. E.; BRADY, C.; et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. **Pediatrics**, v. 137, n. 4, p. e20151784, 2016.

LEE, T. W. R.; BROWNLEE, K. G.; DENTON, M.; et al. Reduction in prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection at a regional pediatric cystic fibrosis center: Reduction of Chronic *P. aeruginosa* Infection. **Pediatric Pulmonology**, v. 37, n. 2, p. 104–110, 2004.

MALL, M. A. ENaC inhibition in cystic fibrosis: potential role in the new era of CFTR modulator therapies. **European Respiratory Journal**, p. 2000946, 2020.

MCBENNETT, K. A.; DAVIS, P. B.; KONSTAN, M. W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. **Pediatric Pulmonology**, v. 57, n. S1, 2022.

Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25733>>. Acesso em: 26 abr. 2023.

MODI, A. C.; QUITTNER, A. L. Barriers to Treatment Adherence for Children with Cystic Fibrosis and Asthma: What Gets in the Way? **Journal of Pediatric Psychology**, v. 31, n. 8, p. 846–858, 2006.

NARAYANAN, S.; MAINZ, J. G.; GALA, S.; et al. Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 11, n. 2, p. 129–145, 2017.

NASR, S. Z.; CHOU, W.; VILLA, K. F.; et al. Adherence to dornase alfa treatment among commercially insured patients with cystic fibrosis. **Journal of Medical Economics**, v. 16, n. 6, p. 801–808, 2013.

O'DONOHUE, R.; FULLEN, B. M. Adherence of Subjects With Cystic Fibrosis to Their Home Program: A Systematic Review. **Respiratory Care**, v. 59, n. 11, p. 1731–1746, 2014.

OOI, C. Y.; NIGHTINGALE, S.; DURIE, P. R.; et al. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-associated liver disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 11, n. 1, p. 72–73, 2012.

QUITTNER, A. L.; ZHANG, J.; MARYNCHENKO, M.; et al. Pulmonary Medication Adherence and Health-care Use in Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 146, n. 1, p. 142–151, 2014.

SANDERS, D. B.; FINK, A.; MAYER-HAMBLETT, N.; et al. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. **The Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 5, p. 1081-1088.e1, 2015.

SAVANT, A. P.; MCCOLLEY, S. A. Cystic fibrosis year in review 2018, part 1. **Pediatric Pulmonology**, v. 54, n. 8, p. 1117–1128, 2019.

SHTEINBERG, M.; HAQ, I. J.; POLINENI; et al. Cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 397, p. 2195-2211, 2021.

SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L. L. Long-Term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis: Studies Made Over a Five- to Fourteen-Year Period. **A.M.A. Journal of Diseases of Children**, v. 96, n. 1, p. 6, 1958.

STALLINGS, V. A.; STARK, L. J.; ROBINSON, K. A.; et al. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 5, p. 832–839, 2008.

SVARSTAD, B. L.; CHEWNING, B. A.; SLEATH, B. L.; et al. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Education and Counseling**, v. 37, n. 2, p. 113–124, 1999.

TURCK, D. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, 2016.

VAN DER HAAK, N.; KING, S. J.; CROWDER, T.; et al. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. **Journal of Cystic Fibrosis**, 2020.

WERTZ, D. A.; CHANG, C.; STEPHENSON, J. J.; et al. Economic impact of tobramycin in patients with cystic fibrosis in a managed care population. **Journal of Medical Economics**, v. 14, n. 6, p. 759–768, 2011.

YANG, C.; MONTGOMERY, M. Dornase alfa for cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 3, 2021. Disponível em: <<https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd001127.pub5>>. Acesso em: 18 out. 2023.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1

8 CONCLUSÕES

A adesão à farmacoterapia dos pacientes pediátricos com FC é baixa devido à complexidade do tratamento, às barreiras de acesso, de recordação e de crenças negativas. Além disso, um percentual significativo de pacientes deixou de utilizar algum medicamento recomendado pela equipe médica, sendo necessária a implementação de ferramentas para melhorar a adesão ao tratamento e o uso correto dos medicamentos nesta população. Apesar do estado clínico da maioria dos pacientes estar entre o estado bom e excelente nesta faixa etária entre 0 a 18 anos, aqueles com desnutrição/risco nutricional ou com um SK desfavorável devem servir de alerta para uma possível intervenção da equipe multiprofissional na adesão à farmacoterapia.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo encontrou dados de adesão ao tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes com FC que estão de acordo com os achados na literatura. Além disso, ficou evidente o impacto da adesão ao tratamento em relação a nutrição do paciente com FC. Porém, mais estudos são necessários para avaliar a adesão, principalmente às dietas ou fórmulas, conforme faixa etária e em diferentes centros.

Obviamente, conforme a idade do paciente, há progressão da doença e isso faz parte do espectro da doença, devendo-se pensar maneiras e intervenções para melhorar a adesão ao tratamento, impactando na qualidade de vida dos pacientes. Esse estudo tem como principal limitação o fato de ter sido um estudo transversal, bem como a avaliação realizada ser somente do tratamento com os medicamentos, não sendo avaliada a adesão à fisioterapia, exercícios físicos e dieta. Como pontos fortes, pode-se citar ter sido utilizado dois instrumentos para avaliação da adesão, sendo um questionário já bem consolidado e validado.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

No do projeto: 2021-0070

CAAE: 43446721000005327

Título do Projeto “**Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes com Fibrose Cística e fatores clínicos e nutricionais associados**”

Convite a participar do estudo

Gostaríamos de convidar o paciente pelo qual você é responsável a participar do presente estudo que deseja avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso, perfil socioeconômico, função pulmonar e estado nutricional dos pacientes com fibrose cística (FC), em acompanhamento no ambulatório de pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A avaliação consiste na aplicação de um questionário para avaliação da adesão à terapia medicamentosa (*Brief Medication Questionnaire* - BMQ) e de uma avaliação socioeconômica.

Procedimentos do estudo

Após a assinatura deste termo, a pesquisadora aplicará um questionário de adesão terapêutica e avaliação socioeconômica. Os demais dados do paciente serão coletados do prontuário, como:

- Avaliação nutricional: realizada junto a consulta da Nutrição no ambulatório da zona 04 com medidas de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC).
- Espirometria: exame realizado de rotina nos pacientes com FC. É um método, simples, rápido, indolor e não invasivo e que pode apresentar desconforto mínimo. Será verificada a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e razão VEF1/CVF.
- Imagens radiológicas de tórax solicitadas conforme o perfil do paciente e necessidade. Para aqueles pacientes com tomografia computadorizada disponível será aplicado o escore de Bhalla.

Posteriormente será verificada a frequência das retiradas dos medicamentos na farmácia do Estado, consultando o sistema de administração de medicamentos (AME) para os seguintes medicamentos: ácido ursodesoxicólico, alfadornase, enzimas pancreáticas, polivitamínico, colistimetato inalatório, tobramicina inalatória e/ou outro.

Benefícios, riscos e/ou desconfortos associados à participação no estudo

Os pacientes deste estudo não terão benefício individual com o preenchimento dos questionários. O potencial benefício que o trabalho vai proporcionar para o grupo

de pacientes com FC será através do aumento do conhecimento sobre o assunto estudado.

Não são conhecidos riscos pela participação do estudo. O preenchimento do questionário de adesão e do questionário socioeconômico leva em média 15 minutos e poderá ter um potencial desconforto relacionado a alguma pergunta do questionário pela verificação da adesão ao tratamento medicamentoso e situação socioeconômica.

Voluntariedade

A participação no estudo é totalmente voluntária. Caso você não queira que o paciente pelo qual você é responsável participe do estudo, ou deseje desistir após o início, não haverá alteração no tratamento.

Ressarcimento

Não está previsto qualquer pagamento pela participação do paciente pelo qual você é responsável na pesquisa. Da mesma forma ele(a) também não terá qualquer custo com os procedimentos realizados durante a pesquisa.

Confidencialidade

O nome do paciente pelo qual você é responsável não será identificado quando da divulgação dos resultados, assim como as informações obtidas serão vinculadas a presente pesquisa.

Esclarecimentos e contatos

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados. O pesquisador responsável por esta pesquisa é o Prof. Paulo José Cauduro Maróstica, do Serviço de Pneumologia Pediátrica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que pode ser encontrado pelo telefone (51) 3359-8241, e estará à disposição para esclarecimento de dúvidas. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado pelo e-mail cep@hcpa.edu.br ou telefone (51) 3359-7640, das 8 às 17 horas, em caso de dúvidas sobre seus direitos enquanto participante de pesquisa.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a participação do paciente sob minha responsabilidade nesta pesquisa, pois fui informado (a), de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que serão realizados. O termo de consentimento será assinado em duas vias, uma ficando com o responsável do participante e a outra com o pesquisador.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do responsável

Nome do pesquisador que aplicou o termo

Assinatura

Local e data

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO (TALE)

No do projeto: 2021-0070
 CAAE: 43446721000005327

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **“Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes com Fibrose Cística e fatores clínicos e nutricionais associados”**. Queremos saber sobre a adesão ao seu tratamento com os medicamentos da fibrose cística, verificar a sua função pulmonar e o seu estado nutricional.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. As crianças que irão participar desta pesquisa têm de 0 a 18 anos de idade. Esta pesquisa será realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e inclui o preenchimento de um questionário para avaliação da adesão à terapia com seus medicamentos e uma avaliação socioeconômica. Os demais dados serão coletados do seu prontuário, como: peso, estatura e índice de massa corporal (IMC); dados da espirometria; imagens radiológicas de tórax. Posteriormente será verificada a retirada dos seus medicamentos no último ano na farmácia do Estado.

Este estudo é considerado seguro, mas é possível ocorrer cansaço ou aborrecimento ao responder os questionários, ou o risco de quebra de sigilo. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones que tem no final deste texto. Mas há coisas boas que podem acontecer como proporcionar para o grupo de pacientes com fibrose cística, o aumento no conhecimento sobre o assunto estudado. Medidas serão tomadas para reduzir os riscos de aborrecimento e cansaço ao responder os questionários, garantindo local reservado e liberdade para não responder questões constrangedoras. O pesquisador estará atento aos seus sinais de desconforto.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em uma revista científica após finalizar o estudo, mas sem identificar as crianças que participaram.

O pesquisador responsável por esta pesquisa é o Professor Paulo José Cauduro Maróstica, do Serviço de Pneumologia Pediátrica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que pode ser encontrado pelo telefone (51) 3359-8241, e estará à disposição para esclarecimento de dúvidas.

Eu _____ aceito participar da pesquisa. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

 Assinatura do participante da pesquisa

 Pesquisador que aplicou o termo

 Assinatura do pesquisador

Local e data

APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Data: ___/___/___

Nome do Paciente: _____ Prontuário: _____
 Data de nascimento: ___/___/___ Sexo: () M () F Raça: _____
 Responsável: _____ () Mãe () Pai () outro: _____
 Idade do diagnóstico: _____ Procedência: _____
 Identificação Genética: () sim () não Mutações: _____
 Outras comorbidades: _____

1. Colonização bacteriana:

() Nenhuma () MSSA () MRSA () *Pseudomonas aeruginosa*
 () *Burkholderia cepacia* () outro: _____

2. Avaliação antropométrica:

Idade: _____ Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

	Percentil	Escore-Z
P/I		
E/I		
IMC		

Diagnóstico Nutricional:

() Desnutrição () Risco Nutricional () Eutrófico () Risco para Sobrepeso
 () Sobrepeso

3. Avaliação Pulmonar:

VEF1: _____ CVF: _____ VEF1/CVF: _____

Exacerbação Pulmonar: Uso de antibiótico: () Sim () Não

Período: ___/___/___ a ___/___/___

Número de dias: _____

Última Internação: () Sim () Não

Período: ___/___/___ a ___/___/___

Número de dias: _____

ANEXO A – BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE VERSÃO EM PORTUGUÊS

1) Quais as medicações que você usou na ÚLTIMA SEMANA? *Entrevistador: Para cada medicação anote as respostas no quadro abaixo:*

Se o entrevistado não souber responder ou se recusar a responder coloque NR

NA ÚLTIMA SEMANA

a) Nome da Medicação e dosagem	b) Quantos dias você tomou este remédio	c) Quantas vezes por dia você tomou este remédio?	d) Quantos comprimidos você tomou em cada vez	e) Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido?	f) Como esta medicação funciona para você? 1=Funciona Bem 2=Funciona Regular 3=Não Funciona bem

2) Alguma das suas medicações causa problemas para você? (0) Não (1) Sim

a) Se o entrevistado respondeu SIM, por favor, liste os nomes das medicações e o quanto elas o incomodam

Medicação	Quanto esta medicação incomodou você?				De que forma você é incomodado por ela?
	Muito	Um pouco	Muito pouco	Nunca	

3) Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus medicamentos.

O quanto é difícil para você:	Muito Difícil	Um pouco Difícil	Não muito difícil	Comentário (Qual medicamento)
a) <u>Abrir ou fechar a embalagem</u>				
b) <u>Ler o que está escrito na embalagem</u>				
c) <u>Lembrar de tomar todo remédio</u>				
d) <u>Conseguir o medicamento</u>				
e) <u>Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo</u>				

Escore de problemas encontrados pelo BMQ

DR - REGIME (questões 1a-1e)	1=sim	0= não
DR1. O R falou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?	1	0
DR2. O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?	1	0
DR3. O R relatou alguma falha de dias ou de doses?	1	0
DR4. O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?	1	0
DR5. O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?	1	0
DR6. O R respondeu que "não sabia" a alguma das perguntas?	1	0
DR7. O R se recusou a responder a alguma das questões?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA POTENCIAL NÃO ADESÃO soma:		Regime
DC - CRENÇAS		
DC1. O R relatou "não funciona bem" ou "não sei" na resposta 1g?	1	0
DC2. O R nomeou as medicações que o incomodam?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA RASTREAMENTO POSITIVO PARA BARREIRAS DE CRENÇAS soma:		Crenças
DRE - RECORDAÇÃO		
DRE1. O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 ou mais vezes/dia)?	1	0
DRE2. O R relata "muita dificuldade" ou "alguma dificuldade" em responder a 3c?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA ESCORE POSITIVO PARA BARREIRAS DE RECORDAÇÃO soma:		Record

R= respondente NR= não respondente

Fonte: Ben *et al.* (2012).

ANEXO B – AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louça	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora-roupas	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do Chefe da Família	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7

Serviços Públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

Classificação		
Classe	Pontos	Renda Média
1-A	45-60	22.716,99
2-B1	38-44	10.427,74
3-B2	29-37	5.449,60
4-C1	23-28	3.042,47
5-C2	17-22	1.085,91
6-D-E	0-16	813,56

Fonte: Associação brasileira de empresas de pesquisa – ABEP (2020).

ANEXO C – ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Graduação	Pontos	Atividade Geral	Exame Físico	Nutrição	Achados Radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola, vai à escola regularmente.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e estatura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus. Campos pulmonares limpos	
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema	Peso e altura entre percentis 15 e 20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispnéia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente produtiva. Retração torácica. Enfisema moderado. Pode haver deformidade do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa diminuição da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
Severo (40 ou menos)	5	Ortopneia. Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipneia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3/4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstructivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

Fonte: Freire *et al.* (2008).

ANEXO D – ESCORE DE BHALLA

Parâmetros na TCAR	Escore			
	0	1	2	3
Gravidade das bronquiectasias	Ausente	Lúmen discretamente maior que o vaso adjacente	Lúmen 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente	Lúmen 3 vezes maior que o vaso adjacente
Espessamento das paredes brônquicas	Ausente	Espessamento da parede da via aérea igual ao vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea menor ou igual a duas vezes o vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea duas vezes maior que o vaso adjacente
Extensão das bronquiectasias (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Extensão da formação de tampões mucosos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Saculações/abscessos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Gerações de divisões brônquicas envolvidas (bronquiectasias/tampões mucosos)	Ausente	Até 4ª geração	Até 5ª geração	Até 6ª geração e distal
Número de bolhas	Ausente	Unilateral	Bilateral (não > 4)	> 4
Enfisema (SBP)	Ausente	1-5	> 5	
Colapso/consolidação	Ausente	Subsegmentar	Segmentar/lobar	
Padrão de atenuação em mosaico ^b	Ausente	1-5	> 5	
Aprisionamento de ar ^b	Ausente	1-5	> 5	
Nódulo acinar ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	
Espessamento de septos intralobulares ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (> 1 lobo)
Infiltrado em vidro fosco ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (> 1 lobo)

SBP: Segmentos Broncopulmonares.

Fonte: Folescu *et al.* (2012).