

O IMPACTO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA VIDA DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Ricardo Sousa de Almeida¹
Isabella Andrade Louzada Barreto da Silva²
Manoel Rodrigues Bugalho Bisneto³
Ana Carla Lírio Pires⁴
Cristiane Metzker Santana de Oliveira⁵

RESUMO: Levando em conta que os indivíduos com fibrose cística são submetidos a tratamento medicamentoso complexo, pesquisa-se sobre o impacto do tratamento farmacológico na vida dos pacientes com fibrose cística., com o intuito de promover o conhecimento a respeito das implicações do tratamento medicamentoso da mucoviscidose . Para tanto, é necessário conceituar a fibrose cística e as suas repercussões clínicas, relacionar o tratamento farmacológico da fibrose cística com a qualidade de vida do paciente e evidenciar a importância do farmacêutico clínico no suporte ao paciente fibrocístico. Realiza-se, então, uma pesquisa de revisão de literatura. Diante disso, verifica-se que apesar dos avanços notórios no tratamento que contribuíram para maior sobrevida, o tratamento, em certo aspecto, tem apresentado alguns ônus para os pacientes por estar se tornando ainda mais complexo e oneroso, juntamente com os avanços. Nesse contexto, o fator qualidade de vida passa a ganhar mais evidência tanto em meio a pacientes, quanto entre os profissionais de saúde. Nesse contexto a necessidade aperfeiçoar o tratamento diminuindo sua carga e impactos negativos, ganha espaço. Dessa forma é reforçada a importância de incluir o farmacêutico, de forma ativa, na equipe de tratamento desses pacientes, pelas diversas capacidades desse profissional à respeito da gestão do tratamento, fator crucial para sobrevida e qualidade de vida do paciente com fibrose cística.

Palavras-chave: Fibrose cística. Tratamento medicamentoso. Atuação do farmacêutico.

ABSTRACT: Taking into account that individuals with cystic fibrosis undergo complex drug treatment, research is carried out on the impact of drug treatment on the lives of patients with cystic fibrosis, with the aim of promoting knowledge about the implications of drug treatment for mucoviscidosis . Therefore, it is necessary to conceptualize cystic fibrosis and its clinical repercussions, to relate the pharmacological treatment of cystic fibrosis with the patient's quality of life and to highlight the importance of the clinical pharmacist in supporting the cystic fibrosis patient. A literature review research is then carried out. In view of this, it appears that despite the notable advances in treatment that contributed to greater survival, the treatment, in a certain way, has presented some burdens for patients because it is becoming even more complex and costly, along with the advances. In this context, the quality of life factor starts to gain more evidence both among patients and among health professionals. In this context, the need to improve treatment by reducing its burden and negative impacts, gains space. In this way, the importance of actively including the pharmacist in the treatment team for these patients is reinforced, due to the different capacities of this professional regarding treatment management, a crucial factor for survival and quality of life of patients with cystic fibrosis.

Keywords: Cystic fibrosis. Drug treatment. Pharmacist's role.

¹Farmácia, Universidade Salvador (UNIFACS)

²Farmácia, Universidade Salvador (UNIFACS)

³Farmácia, Universidade Salvador (UNIFACS)

⁴Farmácia, Universidade Salvador (UNIFACS)

⁵ Doutoranda em Ciências farmacêutica UFBA, Mestre em Ciências Farmacêuticas UFBA, Farmacêutica UFBA.

INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC) ou Mucoviscidose é uma doença autossômica recessiva, o que significa que a pessoa poderá expressar a enfermidade, na probabilidade de 25%, caso seu pai e sua mãe sejam portadores de mutação no gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR, Regulador de Condutância de Transmembrana na Fibrose Cística). 1; 2 Essa Mutação afeta a proteína reguladora da condutância transmembrana, ocasionando desequilíbrio na concentração de cloro e sódio das glândulas exócrinas. 3

A Mucoviscidose é gerada por alteração genética, tornando as secreções mais espessas e viscosas, o que por sua vez ocasiona uma cascata de reações, obstruindo pulmões, ductos pancreáticos, ductos biliares, vasos deferentes, causando por vezes má absorção de lipídios, diabetes relacionada à Fibrose Cística (DRFC), constipação, infecções pulmonares crônicas e infertilidade masculina. 4 Contudo, as maiores taxas de morbidade e mortalidade estão associadas a doença pulmonar causada pela depuração mucociliar ineficiente, desregulação da resposta imune e recorrentes infecções causando dano progressivo as vias aéreas. 5

Existem 6 classes de mutações da FC, de um total de mais de 1.700 mutações já identificadas, sendo que cada classe está ligada a um diferente nível de gravidade da doença. 6 Dentre todas as mutações a F508del é disparadamente a mais prevalente, essa é uma mutação de classe II onde há defeitos no dobramento e no transporte da proteína. 7

Foi em 1949 que a comunidade médica descreveu a FC de forma global e oficial pela primeira vez. Na atualidade, existem mais de 70.000 pessoas com fibrose cística ao redor do mundo, com incidência variável dependendo da etnia e raça. 8; 9 Sendo que no Brasil, segundo o Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística (GBEFC) 2019, por meio do principal registro documental sobre o assunto, descreve a disposição dos indivíduos fibrocísticos segundo a região de nascimento da seguinte forma: Sudeste 2.692 (46,6%), Sul 1.275 (22,09%), Nordeste 1.004 (17,39%), Centro-Oeste 359 (6,22%), Norte 212 (3,67%), sem informação 217 (3,76 %) e 14 (0,002%) estrangeiros. REBRAFC 2019. 10

No Registro de pacientes de 2021 da Cystic Fibrosis Foundation (CFF) foi destacado que: Dos nascidos entre 1997 e 2001 a mediana de sobrevida é de 33 anos, já para nascidos entre 2017 e 2021 é previsto que 50% alcancem os 53 anos ou mais. Naturalmente compreendendo que para uma análise individualizada existem diversos fatores que podem contribuir para uma maior longevidade ou pior previsão. Entre tais, como fatores negativos estão a própria gravidade da mutação e o acesso inadequado ao tratamento. 11

No que diz respeito a maior longevidade e qualidade de vida (QV) o diagnóstico tem papel fundamental também por possibilitar o início do devido tratamento e contribuir para mitigação de complicações. No Brasil, a triagem neonatal (TN) - mais especificamente o teste do pezinho, coberto pelo Sistema Único de Saúde, seguido pelo teste do suor (TS) dosando cloro e sódio, formam o principal, porém não o único processo diagnóstico da Fibrose Cística; 12

No contexto de uma doença de acometimento multissistêmico e progressivo, para a qual não há cura, a terapia medicamentosa se destaca tanto pelos benefícios que traz - por exemplo, pelo ganho em sobrevida e qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS), quanto por seu perfil oneroso e complexo para pacientes, familiares e profissionais de saúde envolvidos no cuidado das pessoas com mucoviscidose, repercutindo também em aspectos emocionais, sociais e econômicos. 13; 14; 15; 16; 17; 18

Em estudo realizado por Sawicki et al. 2009, por meio do CF Questionnaire-Revised (CFQ-R) com adultos fibrocísticos - foi indicado que esses indivíduos usam em média 7 (entre 0 a 20) medicamentos por dia, com o tratamento ocupando em média, pouco menos que 2 horas diárias, contabilizando o tempo de nebulização e desobstrução das vias aéreas. 19 Já de acordo com estudo realizado em 2016, no centro de referência do Rio Grande do Sul, foi indicado que o paciente fibrocístico usa em média 6,5 medicamentos (variação entre 02 e 16). 10 Dos quais, são algumas das principais opções no tratamento da FC e suas complicações : Medicação inalatória: broncodilatadores (Beta 2 agonista curta ação e Beta 2 agonista longa ação) , corticosteroides inalatórios, Antibióticos inalatórios (tobramicina inalatória 300mg e colimicina), Mucolítico (Alfadornase), Soluções Salinas; Medicação de uso oral: Enzimas Pancreáticas, Suplementos Nutricionais, azitromicina, inibidores da bomba de prótons, Acido Ursodesoxicólico, Corticosteroide, bloqueadores de H₂; Oxigenioterapia e Insulina. Sendo entre tais opções as vias de administração mais utilizadas: oral, inalatória, intranasal e subcutânea. 20

Dentre os avanços em eficácia e precisão de tratamento, os moduladores de CFTR - novas drogas que tem sido relacionadas a uma melhor qualidade de vida (QV) e sobrevida, vêm obtendo grande destaque por irem além do combate a sintomas, atuando diretamente na proteína defeituosa. 21; 22 Entretanto, essas terapias ainda não são acessíveis para grande parte da população fibrocística no Brasil. 23

Ademais, o tratamento farmacológico não deve ser um sinal de alerta apenas por conta do tempo requerido do paciente e da quantidade de medicamentos usados, ainda que

tais pontos já sejam notavelmente dispendiosos, pois para um paciente inserido em uma realidade de uso contínuo de polifarmácia (uso igual ou maior a 4 medicamentos simultaneamente), os riscos de interações medicamentosas se tornam cada vez mais altos em proporção direta com o número de medicamentos utilizados, gerando uma necessidade de suporte diferenciado para esse perfil de pacientes.^{19; 24; 25}

Além da complexidade do tratamento estão entre os fatores relatados como causas da má adesão ao tratamento: falta de tempo, esquecimento, idade adulta emergente em pessoas de 18 a 25 anos, depressão, baixo nível socioeconômico, efeitos adversos, momentos de transições sociais na vida, como as da adolescência.²⁶ Sendo considerável reforçar que a baixa adesão contribui para piora, a ocorrência de exacerbações pulmonares, ocasionando por vezes ausência ao trabalho ou escola, também devido ao maior número e duração de internações hospitalares que envolvem isolamento e por fim pior prognóstico.^{27; 28}

Em meio a todos os desafios enfrentados, o ideal para o paciente fibrocístico é que ele receba suporte multidisciplinar, no contexto ambulatorial e hospitalar, contribuindo para melhor QV e sobrevida. Segundo os padrões americanos nos cuidados à FC a equipe multidisciplinar deve incluir os especialistas enfermeiros, médicos, nutricionistas, assistentes sociais, terapeutas respiratórios e coordenadores de programas. Com os farmacêuticos como membros recomendados a equipe.²⁹ Contudo, em boa parte das equipes de tratamento de fibrose cística o farmacêutico não tem sido incluído.^{o6}

Esse artigo tem como objetivo geral Promover o conhecimento a respeito das implicações do tratamento medicamentoso da Mucoviscidose. Possuindo como objetivos específicos Conceituar a fibrose cística e as suas repercussões clínicas, Relacionar o tratamento farmacológico da Fibrose Cística com a qualidade de vida do paciente e Evidenciar a importância do farmacêutico clínico no suporte ao paciente fibrocístico.

METODOLOGIA

O Trabalho em questão trata-se de uma revisão de literatura. Nas buscas realizadas foram encontrados 1.000 artigos, por meio das plataformas Scielo, Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico. Nesse total foram aplicados critérios de exclusão como artigos repetidos, artigos com fuga de tema e trabalhos de conclusão de curso, contendo como filtro de pesquisa dos anos 2005 a 2022, também considerando idiomas como inglês, português e espanhol. Com isso foram excluídas 900 publicações. Já como critério de inclusão foram selecionados os artigos de acordo com o tema de interesse, usando os descritores de pesquisa “Tratamento

da Fibrose Cística”, “Farmacêutico e Fibrose Cística”, “Cystic Fibrosis Treatment”, “Pharmaceuticals and cystic fibrosis”, por meio da leitura do título e do resumo, de forma a selecionar as publicações que não se adequassem aos critérios de exclusão, desse modo 100 artigos foram selecionados e lidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fibrose cística e as suas repercussões clínicas

Na FC há uma cascata de acontecimentos (figura 1). Na fisiopatologia do acometimento pulmonar, por meio da disfunção do canal CFTR, O canal ENaC passa a atuar irregularmente, apresentando elevada absorção de sódio, favorecendo a formação de muco mais espesso, que por sua vez causa obstruções e na região pulmonar contribui sequencialmente para formação de bronquiectasias, colaborando para um ciclo vicioso entre infecções bacterianas e inflamação crônica ocasionando perda gradativa da função pulmonar. 30 Em outro aspecto, também na FC é possível citar que o pH torna-se geralmente oito vezes mais ácido devido à ausência de ânions Cl^- e HCO_3^- no espaço extracelular, por conseqüência, no intestino, a ação das enzimas pancreáticas é prejudicada, com a insuficiência pancreática presente entre 60~80% dos nascidos com FC. 31; 32 Em outros termos, nos pacientes fibrocísticos ocorre a perda de secreção de cloreto ocasionando alterações nas pressões osmóticas e eletroneutralidade, resultando em absorção excessiva de sódio e água; 33 Ademais, as ações relacionados a resposta imune inata também são afetadas contribuindo para a doença pulmonar. 34

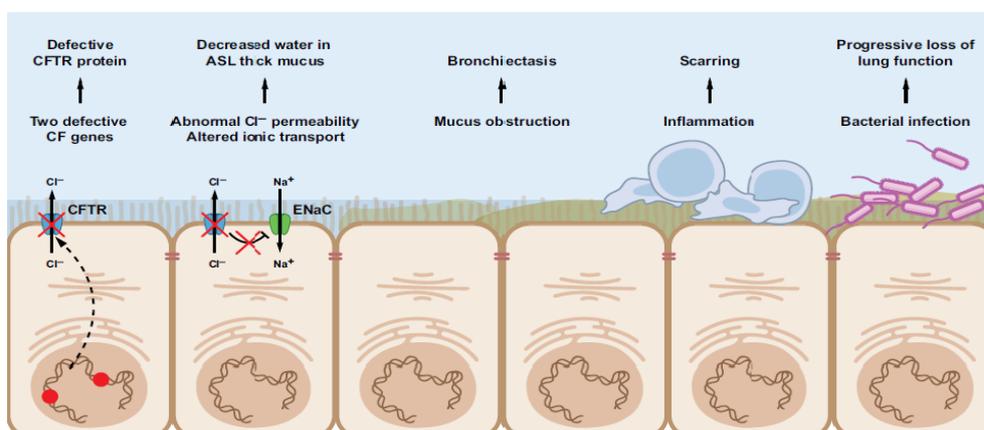


Figura 1: O processo característico de acometimento pulmonar na fibrose cística passa pela formação do muco mais espesso que o normal, em resultado da falha no canal CFTR que induz a inadequada secreção de ânions dependentes do canal, causando resposta inflamatória e comprometimento da resposta imune no epitélio brônquico, criando ambiente favorável a infecções agudas e colonização bacteriana crônica no pulmão. AMARAL, Margarida D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *Journal of internal medicine*, v. 277, n. 2, p. 155-166, 2015. 35.

A mutação nomeada F508del, além de ser a mais comum da FC, foi a primeira a ser identificada. Nela há a deleção de 3 pares de base (adenosina-timina-timina) no éxon 10 do gene CFTR, originando a perda do aminoácido fenilalanina na posição 508. 36; 37 Essa é uma mutação de classe II, as mutações dessa classe são caracterizadas pela proteína que é sintetizada, porém por ser dobrada inadequadamente é alvo de degradação antes de atingir a superfície da célula – o que lhe impossibilita de exercer sua função natural de transporte, alteração também descrita como - defeito de tráfego. 7; 38

A apresentação mais frequente da fibrose cística é indicada pela insuficiência pancreática que causa má digestão e absorção de gorduras e pela obstrução crônica das vias aéreas com colonização principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. 32 A sintomatologia pode variar dependendo de fatores genéticos, faixa etária e idade em que ocorreu o diagnóstico e consequente início de tratamento. 39

Entre as diferentes etapas da vida, a manifestação clínica mais frequente é a tosse crônica. Além disso, os recém-nascidos são acometidos por íleo meconial, icterícia neonatal prolongada (colestática) vômitos recorrentes, esteatorreia, baixo ganho pondero-estatural e desnutrição. Ocorrendo também em lactantes: pneumonias recorrentes, prolapso retal e síbilos de forma recorrente ou crônica. 40

Ademais, outros sinais e sintomas a serem observados são: aumento da tosse, alteração em consistência e volume do escarro, perda de peso e diminuição de apetite. Também porque esses são indicativos de exacerbação da condição pulmonar em FC que possui grande influência no que diz respeito à sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. 41 Sendo digno de reforço que as manifestações citadas servem como esboço, não sendo possível englobar todas as possibilidades para uma doença tão abrangente em suas manifestações, mesmo não se detendo em possíveis implicações como diabetes relacionada a FC (DRFC) 42, osteoporose 43 e câncer de intestino ligados a FC 44, depressão e ansiedade – que afetam também seus pais/cuidadores 45, além de outras apresentações mais incomuns. 46; 47

Relacionar o tratamento farmacológico da Fibrose Cística com a qualidade de vida do paciente

Um dos tópicos de principal destaque relativos a Pessoas com fibrose cística (PcFC), diz respeito ao tratamento a que elas são submetidas. Por vezes tal tópico é visto pela ótica dos avanços no tratamento e resultados associados e em outros momentos por uma

abordagem mais crítica, com discussões referindo-se a complexidade da terapêutica medicamentosa, relacionando-se com QVRS e indevida adesão ao tratamento. 48 Dessa forma, em alguns aspectos o tratamento passa paradoxalmente a afetar de forma negativa a Qualidade de Vida dos pacientes. Logo, uma das linhas de estudo em evidência tem se baseado em considerar o nível de importância das diferentes opções medicamentosas de tratamento em comparação a sobrecarga causada à vida desses pacientes, ponderando a chegada de novas opções terapêuticas (como moduladores CFTR) no intuito de simplificar o tratamento da FC mantendo os avanços em sobrevida e elevando a qualidade de vida dos pacientes. 49; 50

A relevância da evolução do tratamento da FC, como no uso da antibioticoterapia em exacerbações, pode ser mensurável, por exemplo, ao levar em conta o crescimento acentuado da expectativa de vida nas últimas décadas. Sendo que antes a FC era associada à infância, porém atualmente o número de pacientes que alcançam a vida adulta é cada vez maior, com taxas de sobrevida média na faixa dos 40 anos em países desenvolvidos. 51; 52; 53 O tratamento que tem contribuído para tais avanços, inclui de forma rotineira antibióticos inalatórios, orais e intravenosos, antiinflamatórios, broncodilatadores, agentes que contribuem para a eliminação da secreção das vias aéreas (dornase alfa inalatória, solução salina hipertônica, n-acetilcisteína e manitol), moduladores CFTR, enzimas pancreáticas, suplementação nutricional e vitamínica lipossolúvel (A,D,E e K), fisioterapia respiratória e em certos casos transplante pulmonar. 54; 55

Como supracitado o manejo no tratamento da FC é realizado por meio de diferentes “ferramentas” de tratamento. Os Mucolíticos e procedimentos de desobstrução das vias aéreas visam conter a elevada produção de muco, já antiinflamatórios e antibióticos combatem a inflamação e reduzem as infecções pulmonares. Os moduladores CFTR atuam direto nos defeitos do gene e na expressão da proteína CFTR. O transplante pulmonar, assim como o de outros órgãos impactados pela FC, que podem chegar ao nível de falência, torna-se a principal opção terapêutica. Em referência a forma de administração, a inalatória é a favorita em contraste a administrações intravenosa, oral ou transdérmica, pois essas sofrem com a degradação metabólica das drogas, causando menor biodisponibilidade e maior toxicidade sistêmica. Além do que, a terapia inalatória é adequada ao ambiente domiciliar. 56; 57 Ainda sim, é possível ressaltar que medicamentos aerossóis sofrem contaminação microbiana. Pós secos de outra forma, não apresentam esses mesmos problemas e superam a

solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade, ainda que com o contraponto do broncoespasmo ocasionado. 58

O Tratamento com enzimas pancreáticas é padrão para pacientes com má absorção de gorduras. A terapia de reposição enzimática deve ser associada a uma dieta calórica, rica em gorduras, sendo reconhecido que o estado nutricional do paciente fibrocístico possui direta relação com a função pulmonar e o prognóstico do paciente. 59; 60

Seguindo a vertente de analisar carga de tratamento, relacionada a outros domínios como QVRS [CAMERON, Rory A. et al. 2022] traz em seu estudo, a perspectiva dos pacientes a respeito desse tema. Tal estudo além de indicar que pacientes dão mais importância aos tratamentos que tem ligação mais explícita referidas a sobrevida e função pulmonar e em sua maioria priorizavam tais atributos, o estudo demonstrou também que uma parcela das PcFC estariam dispostas a abrir mão de determinado grau de certos domínios (como expectativa de vida ou função pulmonar) em troca de 20% de melhora em qualidade de vida ou por tratamentos menos demorados e que causassem menor sobrecarga. Indicando que adicional a expectativa de vida e função pulmonar a carga de tratamento também deve ser considerada no manejo do tratamento da pessoa com FC, levando em conta características e interesses individuais das PcFC. 61

A carga de tratamento é afetada por diversos fatores, que vão além da complexidade e da duração diária do tratamento, tempo de convívio com a doença e com as responsabilidades do tratamento. 62 Nesse contexto, alguns pacientes enfrentam maior carga de tratamento que outros. No Brasil os pacientes necessitam realizar solicitação judicial para adquirirem medicamentos moduladores, tendo em vista os altos custos dessa terapia de precisão - custo que não cabe no orçamento dos pacientes. Por conseguinte, ocorrendo de pacientes falecerem sem conseguir acesso a essas medicações. 63

Evidenciar a importância do farmacêutico clínico no suporte ao paciente fibrocístico

Ainda que o tratamento da Mucoviscidose seja custoso, os melhores resultados de saúde em FC são obtidos quando há uma adequada adesão ao tratamento. 64 Com a reconhecida carga da doença e diversos fatores associados a FC além de ser desafiadora aos pacientes e cuidadores, desafia também aos profissionais de saúde, tanto que faz-se necessário o suporte multidisciplinar as PcFC. 65; 66; 67 Entre os diferentes membros recomendados a composição da equipe multidisciplinar está o farmacêutico que entre outras funções atua para melhorar a adesão do paciente ao tratamento, fator de grande relevância

em qualquer tratamento medicamentoso e que na FC tem destaque especial devido a toda complexidade envolvida na terapêutica desses indivíduos. 68; 69

O termo “adesão ao tratamento” refere-se a medida de compatibilidade entre o que é orientado pelo profissional de saúde e aquilo que é executado pelo paciente, no contexto terapêutico. Considerando fatores como tempo de tratamento diário longo e grande quantidade de medicamentos usados durante toda a vida é reconhecido que nem sempre os pacientes de FC alcançam um nível satisfatório de adesão, ainda que esse fato esteja associado a um pior prognóstico, dessa forma sendo uma das questões chave em FC. 19; 70 Inclusive é um conhecimento já bem consolidado que a pior adesão entre pacientes é encontrada na faixa etária de transição da adolescência para idade adulta 71, indicado que esse perfil de pacientes necessita de um suporte especial nesse quesito, tanto da família quanto dos profissionais de saúde, como o farmacêutico. 72; 73 Dentre os medicamentos com baixa adesão relatada estão os antibióticos inalados e nebulizados, com 31 a 53% de adesão. 74

Um dos fatores que ampliam a complexidade do manejo do tratamento em FC refere-se aos riscos de interações medicamentosas. Afinal com o acréscimo de novos medicamentos ao tratamento se elevam também os potenciais de interações medicamentosas. Jordan, C. L., Noah, T. L., & Henry, M. M. (2016) em seu estudo, reforçam alguns pontos justificando a participação dos farmacêuticos no cuidado rotineiro dos pacientes com FC, em especial devido a capacidade desses profissionais de lidar com as complexas e possíveis interações medicamentosas relativas ao tratamento de FC. Algumas dessas interações podem alterar a biodisponibilidade da medicação inibindo ou induzido CYP450. Tornando necessária a substituição do medicamento usado ou ajuste de dose com o objetivo de evitar a toxicidade e obter a eficácia do tratamento, que deve ser monitorado. Nesse contexto, sendo indicada atenção diferenciada a prescrição de moduladores CFTR, Ivacaftor e lumacaftor e ivacaftor, antifúngicos azólicos e rifampicina quando utilizados com outros medicamentos. 75

Na literatura são encontradas descrições das diferentes atividades realizadas pelo farmacêutico nos cuidados ao paciente com FC, que somadas dão maior compreensão da função do farmacêutico e de seus potenciais. Dessa maneira, são algumas das ações a serem realizadas pelo farmacêutico: Garantir uma terapia medicamentosa segura, apropriada e custo-efetiva, obter histórico de medicação completo e preciso, instruir pacientes e cuidadores a respeito da melhor forma de administrar medicações inalatórias e em ordem adequada, aconselhar e monitorar a respeito de efeitos adversos e interações medicamentosas

potenciais e reais, prover informações sobre a dosagem de antibióticos intravenosos, recomendação sobre combinações de medicamentos orais que podem reduzir o número de prescrições, interpretar dados farmacocinéticos (PK) e realizar cálculos e aconselhamentos referentes a regimes de dosagens ideais para aminoglicosídeos e outros antibióticos usados na mucoviscidose, colaborar para a formação de outros profissionais de saúde, revisar a literatura a respeito de terapias atuais e futuras e identificar os fatores de risco do paciente. 76; 77

Resultados obtidos por meio de diferentes estudos indicam os benefícios obtidos por meio do suporte farmacêutico integrado a equipe de atendimento as PcFC, salientando a importância da inclusão e participação desse profissional na gestão do tratamento desses pacientes. Entre esses ganhos estão: melhor adesão e atenuação de hospitalizações, maior eficiência no acesso as medicações e menos problemas relacionados a medicamentos. 78; 79 Ainda que todos os resultados não estejam atrelados a um profissional em específico e sim a uma colaboração em grupo, na adesão ao tratamento por exemplo, abordando a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) os farmacêuticos como líderes de ações também obtiveram resultados notáveis . 80

CONCLUSÃO

Com a evolução do processo diagnóstico, tratamento e apoio multidisciplinar atualmente o paciente com Fibrose Cística pode viver notavelmente mais e melhor do que em décadas atrás. Com os avanços científicos e pesquisas em andamento as expectativas para o futuro são ainda mais promissoras, com novas terapias ainda mais precisas, até que seja alcançada a cura dessa condição. No entanto, FC ainda é referida como uma condição com pesada carga multifatorial incluindo sintomas físicos, danos emocionais, funcionalidade por vezes prejudicada, isolamento social e sobrecarga relativa ao tratamento, além do mais nem todos os pacientes são elegíveis ou possuem acesso aos moduladores CFTR. Nesse sentido, a literatura também tem abordado a importância de simplificar tratamentos com intuito de permitir aos pacientes melhor Qualidade de Vida. Para isso, também tem sido evidenciada a importância do farmacêutico como membro crucial da equipe multidisciplinar contribuindo entre outros pontos para que o paciente possa obter uma terapia efetiva e segura, além de colaborar para redução de custos em saúde.

REFERÊNCIAS

1. GAVIOLI EM, Guardado N, Haniff F, Deiab N, Vider E. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46:286-294. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13329>
2. NOËL, S.; SERMET-GAUDELUS, I. Mucoviscidosis: fisiopatología, genética, aspectos clínicos y terapéuticos. **EMC-Pediatria**, v. 55, n. 1, p. 1-23, 2020.
3. REYNA SL, Holbrook J, Griffiths HHJ, Peckham D, Mcdermott MF. Dysregulated signalling pathways in innate immune cells with cystic fibrosis mutations. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77:4485-503.
doi: 10.1007/s00018-020-03540-9
4. RATJEN FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care.* 2009;54(5):595-605. <https://doi.org/10.4187/aarco427>
5. SCHULTZ, André; STICK, Stephen. Early pulmonary inflammation and lung damage in children with cystic fibrosis. **Respirology**, v. 20, n. 4, p. 569-578, 2015.
6. BELL, Scott C. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 65-124, 2020.
7. BURGNER, Elizabeth B.; MOSS, Richard B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. **Current opinion in pediatrics**, v. 30, n. 3, p. 372, 2018.
8. CHEN Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models ExpMed.* 2021;4:220-232. <https://doi.org/10.1002/ame2.12180>
9. AZEVEDO, Maria Fátima Menezes, Juliana Alves Guimarães, and Vera Lúcia Mendes de Paula Pessoa. "Adesão ao tratamento medicamentoso em adolescentes com fibrose cística." *Boletim Informativo Geum* 8.3 (2017): 1
10. GRUPO Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística - REBRAFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2019. [Internet]. 2019. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2019.pdf>. Acesso em: 16 set 2022
11. 2021 CYSTIC Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights Bethesda, Maryland ©2022 Cystic Fibrosis
12. SERVIDONI, Maria Fátima et al. Teste do suor e fibrose cística: panorama da realização do teste em centros públicos e privados do estado de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 121-128, 2017.
13. MACDONALD, Marilyn et al. Experiences of adults with cystic fibrosis in adhering to medication regimens: a qualitative systematic review. **JBI Evidence Synthesis**, v. 14, n. 5, p. 258-285, 2016.

14. SIMMONDS, Nicholas J. Cystic fibrosis in the 21st century. **International Journal of Clinical Reviews**, 2011.
15. BALFOUR, Louise et al. Development and psychometric validation of a cystic fibrosis knowledge scale. **Respirology**, v. 19, n. 8, p. 1209-1214, 2014.
16. CHEVREUL, Karine et al. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 3, p. 384-391, 2015.
17. JESSUP, Melanie et al. Parental experience of information and education processes following diagnosis of their infant with cystic fibrosis via newborn screening. **Journal of pediatric nursing**, v. 31, n. 3, p. e233-e241, 2016.
18. ABBOTT, Janice et al. Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 2, p. 299-303, 2019.
19. SAWICKI, Gregory S.; SELLERS, Deborah E.; ROBINSON, Walter M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. **Journal of cystic fibrosis**, v. 8, n. 2, p. 91-96, 2009.
20. TONELLO, Mônica Lopes et al. Discrepâncias entre os registros de prontuário acerca da farmacoterapia de pacientes pediátricos com fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, v. 37, n. 3, 2017.
21. PARANJAPE, Shruti M.; MOGAYZEL JR, Peter J. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. **Paediatric respiratory reviews**, v. 25, p. 64-72, 2018.
22. VENDRUSCULO, Fernanda Maria; DONADIO, Márcio Vinícius Fagundes; PINTO, Leonardo Araújo. Conquistas em relação à sobrevida de pacientes com fibrose cística no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 2021.
23. BOYLE, Michael P.; DE BOECK, Kris. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 2, p. 158-163, 2013.
24. HOVSTADIUS, Bo; PETERSSON, Göran. Factors leading to excessive polypharmacy. **Clinics in geriatric medicine**, v. 28, n. 2, p. 159-172, 2012.
25. ALHAWASSI, Tariq M. et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 2079, 2014.
26. NARAYANAN, Siva 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.

27. FAINT, Nicholas R. et al. Investigating self-efficacy, disease knowledge and adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 53, n. 5, p. 488-493, 2017.
28. PAKHALE, S. et al. Lost in translation? How adults living with Cystic Fibrosis understand treatment recommendations from their healthcare providers, and the impact on adherence to therapy. **Patient Education and Counseling**, v. 99, n. 8, p. 1319-1324, 2016.
29. ABRAHAM, Olufunmilola et al. The pharmacist's role in supporting people living with cystic fibrosis. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 58, n. 3, p. 246-249, 2018.
30. CUTTING, Garry R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. **Nature Reviews Genetics**, v. 16, n. 1, p. 45-56, 2015.
31. DERICHS, Nico. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. **European Respiratory Review**, v. 22, n. 127, p. 58-65, 2013.
32. CASTELLANI, Carlo; ASSAEL, Baroukh M. Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular and molecular life sciences**, v. 74, n. 1, p. 129-140, 2017.
33. CANTIN, André M. et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: pathogenesis and therapy. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 4, p. 419-430, 2015.
34. MAISONNEUVE, Patrick et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 2, p. 122-129, 2013.
35. AMARAL, Margarida D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. **Journal of internal medicine**, v. 277, n. 2, p. 155-166, 2015.
36. MIDDLETON, Peter G. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 19, p. 1809-1819, 2019./
37. ORRO, Alessandro et al. In silico drug repositioning on F508del-CFTR: A proof-of-concept study on the AIFA library. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 213, p. 113186, 2021.
38. VEIT, Gudion et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. **Molecular biology of the cell**, v. 27, n. 3, p. 424-433, 2016.
39. ACCURSO, Frank J.; SONTAG, Marci K.; WAGENER, Jeffrey S. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. **The Journal of pediatrics**, v. 147, n. 3, p. S37-S41, 2005.
40. GALLUCCI, Marcella et al. A pediatric disease to keep in mind: diagnostic tools and management of bronchiectasis in pediatric age. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 1-9, 2017.

- 41 GOSS, Christopher H. Acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 792-803.
- 42 KELLY, Andrea; MORAN, Antoinette. Update on cystic fibrosis-related diabetes. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 4, p. 318-331, 2013.
- 43 SERMET-GAUDELUS, Isabelle et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, p. S16-S23, 2011.
- 44 BILLINGS, Joanne L. et al. Early colon screening of adult patients with cystic fibrosis reveals high incidence of adenomatous colon polyps. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 48, n. 9, p. e85-e88, 2014.
- 45 CATASTINI, Paola et al. The prevalence of anxiety and depression in Italian patients with cystic fibrosis and their caregivers. **Pediatric pulmonology**, v. 51, n. 12, p. 1311-1319, 2016.
- 46 FIELBAUM, Oscar. Manejo actual de la fibrosis quística. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 28, n. 1, p. 60-71, 2017.
- 47 PARANJAPE, Shruti M.; MOGAYZEL JR, Peter J. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. **Paediatric respiratory reviews**, v. 25, p. 64-72, 2018.
- 48 Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):420-428.
- 49 DAVIES, Gwyneth et al. Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 3, p. 499-502, 2020.
- 50 Hollin IL, Donaldson SH, Roman C, et al. Beyond the expected: identifying broad research priorities of researchers and the cystic fibrosis community. *J Cyst Fibros*. 2019;18(3):375-377.
- 51 DODGE, J. A. et 355 L. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. **European Respiratory Journal**, v. 29, n. 3, p. 522-526, 2007.
- 52 Elborn, JS, fibrose cística, *The Lancet*. 388(10059) (2016) 2519-2531. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00576-6
- 53 Parkins MD et al. Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. *Thorax* 2011;5(2):105-19.
- 54 SIMON, Richard H.; MALLORY, G. B.; HOPPIN, A. G. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. **UpToDate. Waltham (MA): UpToDate**, 2019.
- 55 ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 43, p. 219-245, 2017.

56 Bardin, P., Sonnevile, F., Corvol, H. e Tabary, O., Emerging microRNA Therapeutic Abordagens para Fibrose Cística, *Fronteiras em Farmacologia*. 9:1113 (2018). DOI: 10.3389/ffar.2018.01113

57 JAQUES, Ryan; SHAKEEL, Arslan; HOYLE, Cameron. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 15, n. 1, 2020.

58 D'ANGELO, Ivana et al. Improving the efficacy of inhaled drugs in cystic fibrosis: challenges and emerging drug delivery strategies. **Advanced drug delivery reviews**, v. 75, p. 92-111, 2014.

59 STRUYVENBERG, Maarten R.; MARTIN, Camilia R.; FREEDMAN, Steven D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency—breaking the myths. **BMC medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2017.

60 FRESWICK, Peter N.; REID, Elizabeth K.; MASCARENHAS, Maria R. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis. **Nutrients**, v. 14, n. 7, p. 1341, 2022.

61 CAMERON, Rory A. et al. Treatment preference among people with cystic fibrosis: the importance of reducing treatment burden. **Chest**, v. 162, n. 6, p. 1241-1254, 2022.

62 BELL, Scott C. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 65-124, 2020.

63 DE ALMEIDA SILVA, Pedro Henrique et al. Qualidade de vida de crianças/adolescentes com fibrose cística segundo a percepção de seus pais/cuidadores. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 11, n. 2, 2019.

REFERÊNCIAS DESENVOLVIMENTO 03

64 MIKESELL, Christina L. et al. Objective measurement of adherence to out-patient airway clearance therapy by high-frequency chest wall compression in cystic fibrosis. **Respiratory care**, v. 62, n. 7, p. 920-927, 2017.

65 ZEITLIN, Pamela L. Emerging drug treatments for cystic fibrosis. **Expert opinion on emerging drugs**, v. 12, n. 2, p. 329-336, 2007.

66 JAMIESON, Nathan et al. Children's experiences of cystic fibrosis: a systematic review of qualitative studies. **Pediatrics**, v. 133, n. 6, p. e1683-e1697, 2014.

67 CRONLY, Jennifer A. et al. Health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis: physical and mental health predictors. **Respiratory care**, v. 64, n. 4, p. 406-415, 2019.

68 BALFOUR, Louise et al. Development and psychometric validation of a cystic fibrosis knowledge scale. **Respirology**, v. 19, n. 8, p. 1209-1214, 2014.

- 69 LOUIE, Jessica M. et al. Evaluation of home medication reconciliation by clinical pharmacists for adult and pediatric cystic fibrosis patients. **Pharmacy**, v. 6, n. 3, p. 91, 2018.
- 70 SHAKKOTTAI, Aarti et al. A five-year retrospective analysis of adherence in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 50, n. 12, p. 1224-1229, 2015.
- 71 BUCKS, Romola S. et al. Adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis: the role of illness perceptions and treatment beliefs. **Journal of pediatric psychology**, v. 34, n. 8, p. 893-902, 2009.
- 72 COYNE, Imelda et al. Improving transition to adult healthcare for young people with cystic fibrosis: a systematic review. **Journal of Child Health Care**, v. 21, n. 3, p. 312-330, 2017.
- 73 MCINNIS, T.; CAPPS, K. Get the medications right: a nationwide snapshot of expert practices—comprehensive medication management in ambulatory/community pharmacy. **Health Resources**, p. 60, 2016.
- 74 EAKIN, Michelle N. et al. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, n. 4, p. 258-264, 2011.
- 75 JORDAN, Cameron L.; NOAH, Terry L.; HENRY, Marianna M. Therapeutic challenges posed by critical drug-drug interactions in cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, v. 51, n. S44, p. S61-S70, 2016.
- 76 YOUNG, D. C. et al. A Survey of pharmacists providing care at US CFF-accredited centers. In: **Pediatric Pulmonology**. III River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley-Blackwell, 2013. p. 447-447.
- 77 KEREM, Eitan et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. **Journal of cystic fibrosis**, v. 4, n. 1, p. 7-26, 2005.
- 78 ZOBELL, Jeffery T. et al. Impact of pharmacy services on cystic fibrosis medication adherence. **Pediatric Pulmonology**, v. 52, n. 8, p. 1006-1012, 2017.
- 79 ZOBELL, Jeffery T.; COLLINGRIDGE, Dave S.; ASFOUR, Fadi. Impact of pharmacy services on cystic fibrosis medication adherence: Update. **Pediatric Pulmonology**, v. 53, n. 6, p. 694-695, 2018.
- 80 TOMMELEIN, Eline et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 5, p. 756-766, 2014.