







Adesão ao tratamento inalatório de crianças e adolescentes com fibrose cística: cinco anos de seguimento

Evanirso da Silva Aquino^{1,2} , Ana Carolina Pena¹ , Letícia Santos Ferreira do Nascimento¹ , Alberto Andrade Vergara¹ , Diego Campos de Moura² , Cristiane Cenachi Coelho¹ 

RESUMO

Introdução: A baixa adesão ao tratamento medicamentoso pode ocasionar consequências negativas, na qualidade de vida e na saúde dos pacientes com Fibrose Cística (FC). Existe correlação entre o declínio da função pulmonar ao longo do tempo, a frequência de exacerbações pulmonares e hospitalizações com baixa adesão ao tratamento. **Objetivo:** Avaliar a adesão em longo prazo ao tratamento de mucolítico inalatório através do recolhimento de ampolas vazias dos pacientes de FC, atendidos em um Hospital Infantil João Paulo II, durante cinco anos de seguimento e a relação da taxa de adesão ao tratamento sobre as variáveis clínicas. **Método:** Trata-se de estudo longitudinal analítico retrospectivo da adesão ao tratamento medicamentoso ao longo de cinco anos. Foram coletados dados como: função pulmonar - VEF₁ (%), sinais clínicos de exacerbação, Escore Z do índice de massa corporal (IMC) e taxa de posse da medicação da alfadornase (MPR). A MPR foi calculada através da razão do número de ampolas devolvidas dividido pelo número de ampolas do medicamento prescrito. Foram avaliados 26 pacientes. **Resultados:** Foi observado aumento na taxa de adesão através do MPR da alfadornase ao longo do tempo. Ao longo dos cinco anos não foram encontradas associações entre os sinais de exacerbação pulmonar, uso de antibióticos orais e o Escore Z IMC/Idade com o MPR da alfadornase. No modelo de regressão o MPR, para 1% de aumento no VEF₁ foi necessário um aumento de 0,5% no MPR da alfadornase, ou seja, um aumento do VEF₁ está diretamente relacionado com o aumento do uso da medicação. **Conclusão:** A solicitação das ampolas vazias de alfadornase melhorou a taxa de adesão ao longo do tempo e está associada à melhora da função pulmonar.

Palavras-chave: Fibrose cística, Adesão, Inaloterapia, Exacerbação pulmonar.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no tratamento medicamentoso, um problema relacionado às doenças crônicas é a falta de adesão ao tratamento proposto, e essa realidade não é diferente quando se trata de pacientes com Fibrose Cística (FC)¹⁻³. A doença pulmonar é a principal causa de mortalidade desses pacientes, tal fato faz com que a maior parte

do tratamento estejam associados ao trato respiratório. O tratamento da doença pulmonar tem como via preferencial o uso dos medicamentos inalados. No entanto, esses pacientes podem gastar até 120 minutos por dia para a realização dessa modalidade terapêutica.⁴ Devido ao tempo elevado e o uso de diferentes medicamentos inalatório, podem justificar a redução nas taxas de adesão ao tratamento da doença

¹Hospital Infantil João Paulo II. Rede Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais Belo Horizonte, (MG), Brasil

²Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, (MG), Brasil



pulmonar na FC.⁵⁻⁸

A baixa adesão ao tratamento medicamentoso pode ocasionar consequências negativas nos custos, na qualidade de vida e na saúde do paciente com FC¹. Eakin *et al.* relata que há uma correlação entre o declínio rápido da função pulmonar ao longo do tempo, a frequência de exacerbações pulmonares e o alto número de hospitalizações com baixa adesão ao tratamento.⁹

Existem vários métodos que são utilizados para avaliar a adesão ao tratamento. É recomendado que os serviços de referência no tratamento de FC tenham ferramentas de diagnóstico de adesão ao tratamento para que estratégias norteadoras de melhor adesão sejam implementadas, diminuindo o impacto da não adesão sobre a morbidade e mortalidade dessa população. Tais métodos variam desde a supervisão profissional no uso da medicação e avaliação da concentração sanguínea do fármaco utilizado.⁹⁻¹² Vários estudos utilizam as taxas de retirada da medicação da farmácia e a devolução das ampolas vazias, que tem mostrado boa correlação com a estabilidade clínica da doença.^{9, 13-14}

Assim, a avaliação da adesão do tratamento medicamentoso dos pacientes com FC pode contribuir na identificação das taxas de adesão nos centros de tratamento, para que possam ser propostas intervenções por melhorias das taxas de adesão. Baseado nessas informações especulamos que os pacientes que apresentassem maiores taxas de adesão teriam melhores valores de função pulmonar.

Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a adesão ao longo do tempo do tratamento de mucolítico inalatório alfadornase sobre as variáveis clínicas de seguimento.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo longitudinal retrospectivo analítico da adesão ao tratamento inalatório com o medicamento alfadornase ao longo de cinco anos. A adesão foi avaliada através do recolhimento das ampolas vazias dos pacientes de FC atendidos no Hospital Infantil João Paulo II entre o período de 2013 a 2017. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, CAAE: 89663418.4.0000.5119. Foram incluídos todos os prontuários de pacientes de ambos os sexos, com no mínimo cinco anos de tratamento, em uso de medicação inalatória alfadornase. E como critérios de exclusão prontuários de pacientes transferidos para outro hospital, pacientes que por duas vezes consecutivas não entregaram as ampolas, pacientes que não completaram cinco anos de devolução de ampolas e pacientes que evoluíram para óbito. As ampolas vazias eram recolhidas em todas as consultas de seguimento com intervalo máximo de três meses entre elas. Os valores coletados eram registrados através do livro de registro que posteriormente foram compilados em planilhas de Excel. A taxa de utilização da medicação foi avaliada através da relação do número de ampolas devolvidas dividida pelo número de ampolas prescritas em cada consulta, devidamente registrado no prontuário do paciente (MPR).³ Os valores anuais de MPR foram calculados com base no cálculo médio das consultas em um ano. A quantidade prescrita de medicação foi considerada o número de doses prescritas para aquele período.

Foram coletados dos prontuários as seguintes variáveis clínicas de seguimento: função pulmonar - VEF₁ (%), sinais clínicos de exacerbação,¹⁵ Escore Z do índice de massa corporal por idade (IMC/Idade) e taxa de posse da medicação da alfadornase (MPR) e uso de antibiótico oral.

A função pulmonar foi realizada de acordo com a padronização de realização

do exame no ambulatório através do equipamento espirometria: Jaeger Flow Pro, (Erich Jaeger GmbH, Alemanha), segundo os critérios da American Thoracic Society (ATS), 1995. Para o cálculo dos valores previstos de cada paciente foram utilizadas as equações de valores previstos de acordo com ATS/ERS, 2005.

Os sinais clínicos de exacerbação utilizados foram baseados nos critérios de exacerbação de Fuchs:¹⁵ aumento da tosse, mudança do aspecto do escarro, febre, perda de peso recorrente, alteração no exame físico, dor ou peso nos seios da face, hemoptise nova ou aumentada, fadiga, letargia, dispneia, coriza nasal, alterações radiológicas e queda maior que 10% no valor do VEF₁. Era considerado exacerbação pulmonar aquele paciente que apresentava mais do que quatro itens citados anteriormente.¹⁵

O Escore Z foi obtido pelo programa de *software* Anthro Plus e avaliado o índice de massa corporal (IMC) de acordo com a idade do paciente. Para a análise de dados foram consideradas as variáveis quantitativas o MPR, VEF₁ (%) e escore Z do IMC por idade. O uso de antibiótico oral e os sinais clínicos de exacerbação foram considerados qualitativos e quantitativos.

Análise estatística: As análises foram realizadas nos programas R versão 3.2.5 e MINITAB A MPR, a razão entre o número de ampolas devolvidas pelo número de ampolas prescritas, é a variável resposta e

foi comparada às demais. Todas as características quantitativas avaliadas foram descritas. Os resultados foram obtidos utilizando média e desvio padrão.

Para explicar a variação da MPR em função das variáveis e do tempo, foi utilizado o *Generalized Estimating Equations – GEE*¹⁶. As comparações com valor inferior a 0,25 na análise univariada foram indicadas a compor o modelo multivariado de regressão inicial. Permaneceram no ajuste final apenas as características com valor-p igual ou inferior a 0,05.

Cálculo amostral foi realizado através do programa GPower versão 3.1 e foi baseado no modelo de regressão multivariada com tamanho do efeito 1.0, erro probabilístico de 0,05, poder de 95% e com cinco preditores totalizando o número mínimo de 17 sujeitos.

RESULTADOS

Foram selecionados prontuários de 99 pacientes em tratamento inalatório. No entanto foram excluídos 73 pacientes de acordo com os critérios de exclusão (12 óbitos, 28 transferências para o centro de tratamento de adulto, 24 não completaram cinco anos de uso e nove recusas em devolver as ampolas vazias). No total, 26 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 1). Foram observadas as características clínicas e demográficas dos pacientes no início e final do estudo (Tabela 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção dos participantes.

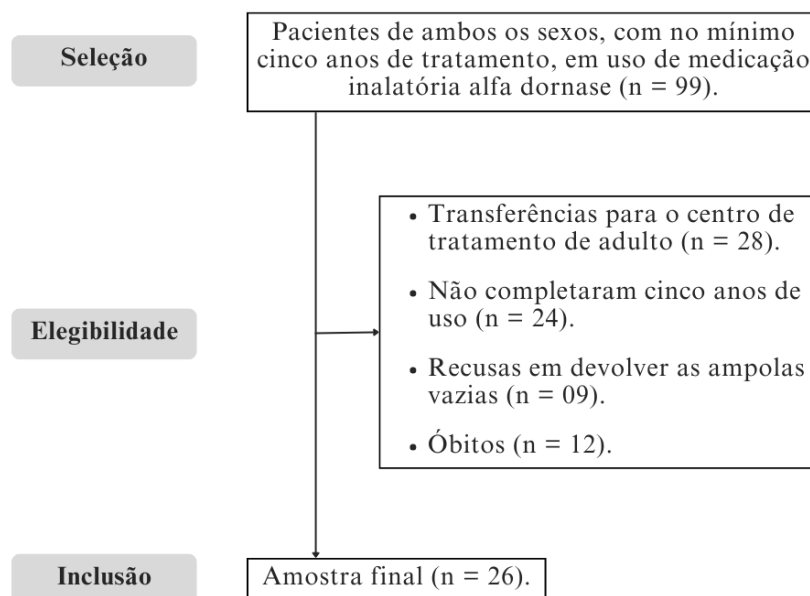


Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes no início e final do estudo.

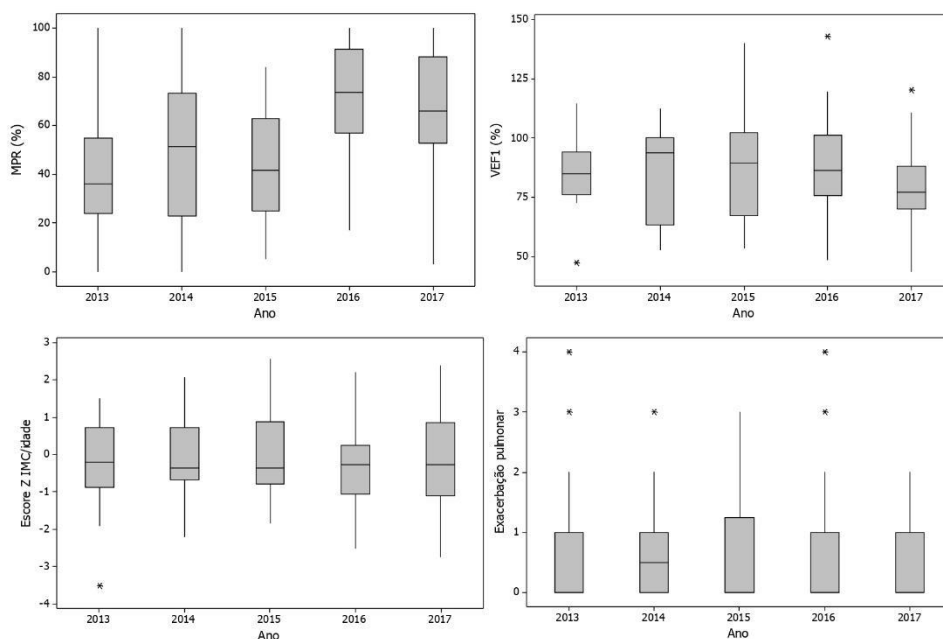
Variáveis	Início	Término
Idade (anos)	6 (2 – 13)*	13 (7 – 18)*
Sexo	8 (F) 18 (M)	8 (F) 18 (M)
Escore Z (IMC/Idade)	-0.21* (-0.78 – 0.72)	-0.28* (-1.10 – 0.85)
MPR	36* (24 – 55)	66* (55.75 – 88.25)
Variação do VEF₁ (%)	84.72%* (75.86 – 93.94)	76.90%* (69.90 – 87.85)
Mutação Genética		
508del Homozigoto	34,6%**	
508del Heterozigoto	50%**	
Outras mutações	15,4%**	

*Valores expressos em média, entre parênteses o intervalo de valores encontrados; ** Porcentagem encontrada na amostra do estudo. IMC: = índice de massa corporal em quilogramas por metro ao quadrado; MPR = Taxa de posse da medicação da alfadornase; VEF₁ = Volume expiratório forçado de primeiro segundo; F = Feminino; M = Masculino.

Na avaliação ao longo do tempo da MPR e do VEF₁ de 2013 a 2017 é possível perceber um aumento gradativo dos valores tanto da MPR quanto do VEF₁ no decorrer dos cinco anos. Já o comportamento do

Score Z e da exacerbação pulmonar pode ser observado que ambos se mantiveram estáveis ao longo do tempo 2013 a 2017 (Figura 2).

Figura 2: Comportamento longitudinal da taxa de adesão, função pulmonar, exacerbação e variáveis antropométricas.

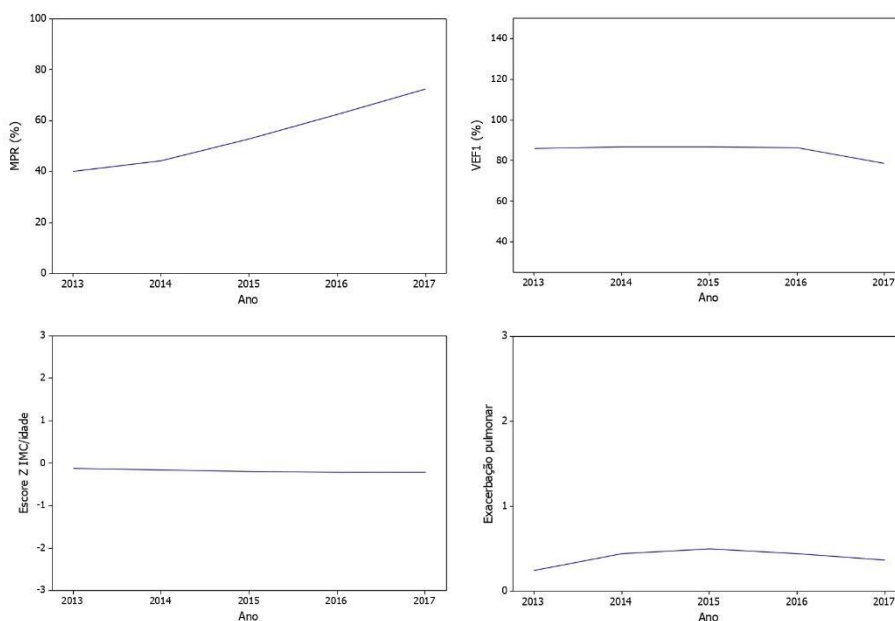


MPR = Taxa de posse da medicação da alfadornase; IMC = índice de massa corporal em quilogramas por metro ao quadrado; VEF₁ = Volume expiratório forçado de primeiro segundo.

Ao estabelecer o perfil de alinhamento ao longo do tempo das variáveis MPR, VEF₁, Score Z IMC/Idade e exacerbação pulmonar é possível observar que no comportamento dos pacientes ao longo do tempo, o MPR aumentou no decorrer dos 5 anos; VEF₁ manteve-se

estável até 2016 e apresentou uma leve queda entre 2016 e 2017; Score Z IMC/Idade se manteve estável; o número de episódios de exacerbações pulmonares aumentaram até 2015 e apresentou uma leve queda de 2015 até 2017 (Figura 3).

Figura 3: Perfil de alinhamento das variáveis MPR, Escore Z (IMC/Idade), Variação do VEF₁ (%) e Exacerbação pulmonar ao longo do tempo.



MPR = Taxa de posse da medicação da alfadornase; IMC = índice de massa corporal em quilogramas por metro ao quadrado; VEF₁ = Volume expiratório forçado de primeiro segundo.

Na análise univariada somente as variáveis VEF₁ (%), MPR da alfadornase e tempo de seguimento foram significativas ($P < 0,001$) e, portanto, escolhidas para compor a Análise Multivariada. O uso de antibióticos orais não apresentou significância estatística ao longo do tempo.

Assim, foi possível perceber que o aumento de 1% no VEF₁ foi seguido de um aumento, em média, de 0,5% na MPR (IC_{95%}: 0,2 a 0,7). Isto é o mesmo que dizer que a cada aumento de 10% no VEF₁ acarreta no aumento, em média, de 5% na MPR (Tabela 2).

Tabela 2: Análise univariada e multivariada da MPR ao longo do tempo.

MPR	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC 95%	
				Inferior	Superior
Tempo (ano)	7,3	1,7	<0,001*	4,0	10,6
Tempo (ano)	7,8	1,9	0,001*	4,1	11,6
VEF ₁ (%)	0,5	0,1	<0,001*	0,2	0,7
Tempo (ano)	7,3	1,7	<0,001*	4,0	10,6
Escore Z IMC/Idade	-0,7	2,1	0,730	-4,9	3,5
Tempo (ano)	7,2	1,7	<0,001*	3,9	10,4
Exacerbação pulmonar	-3,4	2,2	0,120**	-7,7	0,9
Tempo (ano)	7,3	1,7	<0,001*	4,0	10,6
Antibióticos orais	-1,8	2,5	0,470	-6,6	3,0
Tempo (ano)	7,3	1,6	<0,001*	4,2	10,5
Exacerbação pulmonar (qualitativa)					
Sim	-6,7	4,7	0,150	-15,8	2,4
Não					
Tempo (ano)	7,3	1,7	<0,001*	4,0	10,6
Antibióticos orais (qualitativa)					
Sim	-1,2	4,7	0,790	-10,4	7,9
Não					
MPR	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC 95%	
				Inferior	Superior
Tempo (ano)	7,8	1,9	0,001*	4,1	11,6
VEF ₁ (%)	0,5	0,1	<0,001*	0,2	0,7

*Valor de p <0,05; ** Na análise univariada foi considerado o valor de p <0,25 para compor o modelo de análise multivariada. EP = Erro padrão; IC 95% = Intervalo com 95% de confiança; IMC: = índice de massa corporal em quilogramas por metro ao quadrado; MPR = Taxa de posse da medicação da alfadornase; VEF₁ = Volume expiratório forçado de primeiro segundo.

DISCUSSÃO

Esse estudo é pioneiro ao apresentar o acompanhamento longitudinal da taxa de adesão ao uso de alfadornase na população brasileira. Nossos resultados demonstram a associação da taxa de utilização da medicação sobre a função pulmonar ao longo de cinco anos e que a cobrança rotineira da devolução das ampolas de alfadornase aumentou a taxa de adesão ao longo do tempo, principalmente no primeiro ano de coleta onde a devolução aumentou 19% na taxa de adesão.

O medicamento alfadornase tem ação na quebra do muco espesso acumulado nas vias aéreas dos pacientes com FC. Estudos demonstram que o uso contínuo dessa medicação a curto e a longo prazo impacta na melhora da função pulmonar e na diminuição da taxa de queda do VEF1. Apesar desses benefícios, a taxa de adesão do uso dessa medicação é limitada em média a 65%^{15, 17}.

Alguns trabalhos evidenciam que a adesão ao tratamento inalatório pode ser verificada através da relação da medicação utilizada e prescrita em pacientes com FC. Eakin et al. avaliaram por um período de um ano a associação da adesão ao tratamento medicamentoso e a saúde pulmonar dos pacientes com FC. Eles demonstraram que a taxa de adesão ao tratamento da alfadornase foi de 63%, no entanto, a taxa isolada de uso da medicação não interferiu nas variáveis de segmento ao longo do tempo.⁹ White et al. também avaliaram a taxa de adesão com a mesma metodologia utilizada no presente estudo. Eles descreveram que a adesão para a alfadornase foi aproximadamente (57%). Nesse estudo, os autores concluem que a função pulmonar avaliada através do coeficiente de variação do VEF1 é um fator determinante da adesão ao tratamento. Pacientes com adesão pobre, menor que 50% de uso da medicação, apresentaram uma maior variação na função pulmonar ao longo do tempo. Esses autores concluíram que a quanto maior for a taxa de adesão

melhor era a condição clínica dos pacientes com melhores indicadores antropométricos e menor coeficiente de variação do VEF1 para cada uso medicação adicional.¹⁸ Apesar da diferença no tempo de seguimento e no número de medicamentos avaliados, nosso estudo também enfatiza que a taxa de adesão à alfadornase influencia diretamente na função pulmonar.

Em um único estudo retrospectivo de cinco anos de seguimento ao tratamento medicamentoso em pacientes com FC, a taxa de adesão à alfadornase se manteve constante ao longo do tempo variando de 64 a 83%, principalmente nas faixas etárias mais jovens de 0 a 5 anos. Não foi observado associação da taxa de uso das medicações sobre a função pulmonar, porém uma associação direta sobre a necessidade de uso de antibiótico venoso e as taxas de adesão.¹⁹

Nesse mesmo estudo foi evidenciada uma associação positiva entre a taxa de adesão e o índice de massa corporal ao longo do tempo.¹⁹ Porém, nossos resultados não demonstraram a associação entre a taxa de adesão e as variáveis nutricionais. Tal fato pode ser explicado devido a diferenças na apresentação dos dados, apresentamos nossos resultados em Escore Z do IMC/Idade e nossos pacientes estavam na sua maioria dentro do faixa esperada pela idade.

Em cinco anos de seguimento não obtivemos associação das variáveis de sinais de exacerbação pulmonar em relação à taxa de utilização da medicação. Não foi observado aumento ou redução de exacerbações pulmonares associadas à taxa de adesão da medicação em outros estudos.^{9, 19} Esse achado pode estar relacionado às respectivas amostras apresentarem pacientes clinicamente estáveis durante todos os anos de seguimento. Entretanto, Quittner *et al.*, evidenciaram uma relação entre a taxa de adesão e exacerbação pulmonar. Os autores deste estudo relatam que o grupo de baixa adesão ao tratamento foi associada a

mais hospitalizações por quadros agudos relacionados à FC quando comparados aos grupos de moderada e alta adesão ao tratamento e, conseqüentemente, o maior número de hospitalizações geraram um maior custo financeiro.⁵

Apesar de este estudo apresentar resultados positivos sobre a taxa de adesão da medicação e sobre a função pulmonar de paciente com FC, a adesão ao tratamento continua sendo um desafio para os pacientes. Porém a avaliação da adesão ao tratamento com inclusão de metodologias de controle pode contribuir para um aumento da taxa de utilização da medicação. A devolução das ampolas vazias contribuiu para um aumento da taxa de adesão e proporcionou maior estabilidade clínica dos pacientes avaliados ao longo do tempo. Que no contexto da evolução da doença, a estabilidade clínica e a diminuição da taxa de queda da função pulmonar têm um impacto positivo no seguimento dos pacientes.²⁰

É importante ressaltar também as limitações obtidas no decorrer deste estudo. Como o principal método utilizado consistiu no recolhimento das ampolas utilizadas, não há garantias que todas as ampolas devolvidas tenham sido realmente utilizadas. Outro fator importante que devemos considerar é a amostra de pacientes relativamente pequena e a não possibilidade de separação por grupos etários, também pode ter impactado nos resultados. No entanto, por se tratar de população pediátrica e sendo os cuidados muitas vezes realizados pelos pais com supervisão direta o comportamento dos dados avaliados reforçam os nossos resultados sobre a taxa de adesão e estão em concordância com dados já publicados no cenário internacional. Outra limitação importante é de ter considerado somente o uso da alfadornase no tratamento inalatório desses pacientes. É importante considerar que não foi avaliada a adesão às técnicas de remoção das secreções pulmonares. As técnicas de fisioterapia isoladas ou

associadas ao uso da alfadornase aumentam a eliminação das secreções brônquicas e melhoram a função pulmonar.²¹ Uma análise da associação dessas taxas de adesão poderiam reforçar os resultados desse estudo. O uso de antibióticos inalatórios é frequente em pacientes com FC, geralmente é utilizado para descolonização bacteriana por infecção da *pseudomonas aeruginosa*. No entanto, a colonização por *pseudomonas* é mais frequente em adolescentes e adultos.²² Como se tratou de uma análise longitudinal, o uso do antibiótico inalatório não foi rotineiramente prescrito para faixa etária inicial de inclusão (dois a treze anos) e ao longo de cinco anos (sete a dezoito anos). Por esse motivo, não incluímos o uso dos antibióticos inalatórios na análise.

O presente trabalho demonstrou que a solicitação das ampolas vazias teve um impacto importante na melhora da utilização da medicação ao longo do tempo, contribuindo para uma estabilidade clínica das pessoas com FC. A adesão ao tratamento é um desafio mundial e deve ser considerada nos centros de tratamento da FC. A baixa adesão está associada ao aumento do tempo gasto no tratamento e impacta negativamente na saúde e aumenta os gastos com os cuidados da saúde.⁵

No cenário atual já está disponibilizado um tratamento para as variantes genéticas denominados corretores e potencializados do canal de regulação da condutância na transmembrana da FC.²³

Esses tratamentos estão associados a um aumento substancial na função pulmonar, na estabilidade clínica dos pacientes e como consequência diminuindo o fardo no tratamento²⁴. No entanto, devido ao alto custo dessas medicações dificulta a disponibilidade desse tratamento para todos os pacientes de FC no mundo.

No Brasil recentemente foi incluído o tratamento das variantes genéticas específicas para FC no sistema único de saúde. Trata-se de um investimento importante na linha de cuidado desses

indivíduos, portanto a monitorização da adesão deve ser realizada no intuito promover o uso correto das medicações, evitar gastos adicionais com o tratamento e evitar a piora clínica.

Em conclusão, é possível afirmar que a taxa de adesão ao tratamento inalatório da alfadornase é um fator que impacta na função pulmonar, e que a solicitação das ampolas vazias contribuiu para um aumento da adesão com impacto positivo na função pulmonar dos pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

1. O'Reilly R, Elphick HE. Development, clinical utility, and place of ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:929-37.
2. Dalcin PA, Rampn G, Pasin LR, Ramon GM, Abrahão CLO, Oliveira VZO. Adesão ao tratamento em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2007;(6):33.
3. Bregnballe V, Schiøtz PO, Boisen KA, Pressler T, Thastum M. Barriers to adherence in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a questionnaire study in young patients and their parents. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:507-15.
4. Awad S, Williams DK, Berlinski A. Longitudinal evaluation of compressor/nebulizer performance. *Respir Care [Internet].* 2014;59(7):1053-61.
5. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, Riekert KA. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest.* 2014;146(1):142-151.
6. Lask B. Non-adherence to treatment in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1994;87 Suppl 21(Suppl 21):25-7
7. Dodd ME, Webb AK. Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2000;93 Suppl 38(Suppl 38):2-8.
8. Conway, S. P., Pond, M. N., Hamnett, T., & Watson, A. (1996). Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51(1), 29–33.
9. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(4):258-64.
10. Ribeiro JD, Ribeiro MÂG de O, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J) [Internet].* 2002;78:171-86.
11. Azevedo MFM, Guimarães JA, Pessoa VLMP. Adesão ao tratamento medicamentoso em adolescentes com fibrose cística. *Boletim Informativo Geum,* 2017;8(3):1-7.
12. Obreli Neto PR, Baldoni AO, Guidoni CM, Bergamini D, Hernandez KC, Luz RT, Silva FB, Silva RO, Pereira LRL, Cuman RKN. Métodos de avaliação de adesão a farmacoterapia. *Rev Bras Farm.* 2012;93(4):403-410.
13. Obreli-Neto PR, Prado MF, Vieira JC, Fachini FC, Pelloso SM, Marcon SS, et al. Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande – SP, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31(5790):229-33.
14. Castro MCS, Firmida MC. O tratamento na fibrose cística e suas complicações. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2011;10(4):82-108.
15. Fuchs H, Borowitz D, Christiansen D, Morris E, Nash M, Ramsey B, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
16. Liang KY & Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986;73(1):13-22.
17. Newsome SJ, Daniel RM, Carr SB, Bilton D, Keogh RH. Investigating the effects of long-term dornase alfa use on lung function using registry data. *J Cyst Fibros.* 2019;18(1):110-117
18. White H, Shaw N, Denman S, Pollard K, Wynne S, Peckham DG. Variation in lung function as a marker of adherence to oral and inhaled medication in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1600987.
19. Shakkottai A, Kidwell KM, Nasr SZ. A Five-Year Retrospective Analysis of Adherence in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(12):1224-9.
20. McKone EF, Jackson AD, Fletcher G, Kirwan L. Dornase alfa and rate of lung function decline in European patients with cystic fibrosis: A retrospective registry cohort study.

- J Cyst Fibros. 2021;20(3):552-554.
21. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2;11:
22. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs.* 2021;81(18):2117-2131.
23. Bergeron C, Cantin AM. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6193.
24. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, Weinstock TG, Ostrenga J, Elbert A. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros.* 2023;22(4):730-737.

Contribuições dos autores

ESA - Responsável por coletar dados, escrita do manuscrito, coletar dados e analisar resultados.

ACP - Responsável pela escrita do manuscrito, coletar dados e analisar resultados.

LSFN - Responsável por coletar dados e auxiliar na escrita do manuscrito, coletar dados e analisar resultados.

AAV - Responsável por coletar dados e auxílio da escrita

DCM - Responsável por coletar dados e auxiliar na escrita do manuscrito

CCC - Responsável por orientar a escrita e coleta de dados.

Agradecimento

Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIP, da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), número: 2023/28980.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Fontes de financiamento

O estudo recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIP, da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), número: 2023/28980.

Autor Correspondente:

Evanirso da Silva Aquino
evanirso-aquino@uol.com.br

Recebido: 9/9/2023

Aprovado: 29/11/2023

Editor: Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi
