

O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA COM TRIKAFTA SOBRE O GENE F508DEL

Leticia Ferreira¹

Thauany Ramos dos Santos²

Luiz Carlos Barone³

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene CFTR, localizado no cromossomo 7, responsável pelo transporte de íons através das membranas celulares. A mutação mais comum, F508del, provoca a produção de uma proteína defeituosa, resultando em muco espesso e infecções respiratórias recorrentes. O diagnóstico precoce, feito por triagem neonatal, teste do suor e análise genética, é fundamental para o manejo clínico. As terapias convencionais visam aliviar sintomas, mas não atuam na causa genética da doença. O Trikafta (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) representa um avanço terapêutico por corrigir e potencializar a função da proteína CFTR, melhorando a função pulmonar, o estado nutricional e a qualidade de vida dos pacientes. Embora eficaz, o tratamento requer monitoramento devido a possíveis interações medicamentosas e variações metabólicas. Assim, o Trikafta destaca-se como uma terapia inovadora e promissora no tratamento da fibrose cística associada à mutação F508del.

Palavras-chave: Condutores 1. CFTR 2. Mutação 3.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF), also known as mucoviscidosis, is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gene located on chromosome 7. These mutations impair the transport of chloride and sodium ions across epithelial membranes, leading to the accumulation of thick mucus in the lungs, pancreas, and airways. The most common mutation, F508del, results from the deletion of three base pairs, causing the loss of the amino acid phenylalanine. This alteration prevents proper folding of the CFTR protein, leading to its degradation before reaching the cell surface. Even the few proteins that do

¹ Graduando do Curso de biomedicina da Universidade Centro Universitário Módulo- SP,
leticiaferreirabolsas@gmail.com;

² Graduando pelo Curso de biomedicina da Universidade Centro Universitário Módulo - SP
palacio_ca@yahoo.com.br;

³ Professor orientador: Luiz Carlos Barone, Universidade Centro Universitário Módulo-SP
luiz.barone@modulo.edu.br.

reach the membrane exhibit defective channel function, disrupting ion and water transport, and resulting in viscous secretions, recurrent respiratory infections, and nutritional deficiencies.

Early diagnosis through newborn screening, sweat testing, and genetic analysis is essential for effective management. Conventional therapies include respiratory physiotherapy, antibiotics, antiinflammatory agents, and nutritional support, aiming to alleviate symptoms and slow disease progression. However, the development of CFTR modulators has revolutionized CF treatment. Among them, Trikafta (a combination of elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor) stands out for addressing the underlying molecular cause of the disease. Approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2019, Trikafta has demonstrated significant efficacy in improving pulmonary function, body mass index (BMI), and overall quality of life in patients carrying the F508del mutation.

Each component of Trikafta has a distinct mechanism of action: elexacaftor serves as a primary corrector, facilitating the transport of CFTR protein to the cell membrane; tezacaftor enhances the stability of the protein; and ivacaftor functions as a potentiator, increasing channel gating and optimizing chloride ion flow. Collectively, these actions partially restore CFTR function, reducing mucus viscosity and improving respiratory and digestive outcomes. Clinical studies have shown that continuous use of Trikafta improves survival rates, decreases pulmonary exacerbations, and enhances nutrient absorption and weight gain.

Nevertheless, individual genetic and metabolic factors can influence therapeutic response and safety profiles. Since all three drugs are metabolized by hepatic CYP3A enzymes, continuous monitoring is required to prevent drug interactions and adjust doses according to patient characteristics. Therefore, Trikafta represents a major therapeutic advancement for cystic fibrosis, particularly for individuals with the F508del mutation, offering a personalized and effective approach that modifies the clinical course of the disease and significantly extends both life expectancy and quality of life.

Keywords: Cystic fibrosis; CFTR; F508del mutation;

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR*, que provocam disfunção no transporte de íons e acúmulo de muco espesso em órgãos como pulmões, pâncreas e vias respiratórias. Essa alteração leva a infecções respiratórias recorrentes, dificuldade para ganhar peso e redução da qualidade de vida. Embora ainda não haja cura, o diagnóstico precoce por triagem neonatal, teste do suor e análises genéticas permite intervenções que retardam a progressão da doença e melhoram a sobrevida. As terapias tradicionais incluem fisioterapia respiratória, antibióticos, anti-inflamatórios e suporte nutricional. Nos últimos anos, os moduladores da *CFTR*, como ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor, trouxeram avanços significativos, atuando diretamente sobre a proteína defeituosa e promovendo melhora da função pulmonar (VEF₁), redução de exacerbações e melhor estado nutricional. Assim, analisar essas

terapias inovadoras é essencial para compreender seus benefícios clínicos, desafios de acesso e impacto na evolução da doença. (CASTRO GOMES PEREIRA, 2021).

GENE DA FIBROSE CÍSTICA.

A fibrose cística acontece por alterações em um gene chamado CFTR, que fica no cromossomo 7 e é responsável por produzir uma proteína que controla a passagem de sal e água pelas células.

A mutação mais comum é chamada F508del, e ocorre quando falta um pequeno pedaço do gene, três pares de bases, o que faz com que a proteína perca um aminoácido importante chamado fenilalanina. Essa perda muda o formato natural da proteína, fazendo com que ela não se dobre da forma correta dentro da célula.

Por causa disso, a proteína é considerada “defeituosa” e acaba sendo eliminada antes de chegar à superfície da célula, onde deveria funcionar como um canal de cloro. As poucas proteínas que conseguem chegar até lá também não funcionam bem, abrindo e fechando de forma incorreta.

Como resultado, o transporte de sal e água é prejudicado, deixando o muco do corpo mais espesso e pegajoso. Esse muco denso causa obstruções e infecções, principalmente nos pulmões, pâncreas e outros órgãos, o que caracteriza a fibrose cística. (FARINHA, C. M.; CALLEBAUT, I.)

Trikafta: Eficácia, segurança e monitoramento do tratamento

O Trikafta (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) é uma terapia moduladora da proteína CFTR, que recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em 2019 após vários resultados positivos. Estudos mostram que esse medicamento melhora a função dos pulmões, a qualidade de vida do portador de fibrose cística, no ganho de peso, no IMC e auxilia no funcionamento da proteína CFTR. (ZAHHER et al., 2021).

O Trikafta atua corrigindo e potencializando a função da proteína que está defeituosa. O medicamento é composto por três fármacos: Elexacaftor atua como principal corretor da proteína CFTR, facilitando seu transporte até a membrana. Ivacaftor atua aumentando sua atividade na membrana, melhorando o transporte de íons de cloreto e na hidratação das vias aéreas. Tezacaftor auxilia no aumento da estabilidade funcional na membrana. O uso do ivacaftor pode alterar o metabolismo de outros medicamentos; já o tezacaftor e o elexacaftor têm menor risco de interferir, mas precisam ser monitorados para evitar complicações. Cada componente do Trikafta é metabolizado pelo fígado por enzimas chamadas de CYP3A, e alterações nessas enzimas podem causar mudanças na quantidade do medicamento no sangue, afetando sua eficácia. (NAEHRIG ET. AL. 2024)

A aprovação do tratamento com Trikafta vai depender de alguns critérios genéticos e clínicos. Os pacientes que podem fazer o tratamento precisam ter a mutação F508del no gene CFTR, no mínimo 6 anos de idade e condições clínicas adequadas para dar início ao tratamento, como função pulmonar preservada. Cerca de 90% dos pacientes estão aptos a iniciar o tratamento e serem beneficiados. À medida que a expectativa de vida desses pacientes aumenta, surgem outras condições que necessitam de intervenção médica, considerando que pacientes com fibrose cística estão mais suscetíveis a

desenvolver doenças relacionadas à idade, que demandam tratamentos farmacológicos. (ZAHER et al., 2021).

Entre os fatores que merecem atenção, destaca-se a diferença entre os pacientes nas concentrações plasmáticas de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor. Essa variação entre os pacientes sugere que fatores genéticos, variáveis metabólicas e a administração associado de outros fármacos podem influenciar de maneira significativa a eficácia terapêutica e o perfil de segurança do tratamento. Nesse cenário, o monitoramento terapêutico das concentrações plasmáticas configura-se como uma estratégia eficaz para aprimorar a resposta clínica e reduzir os riscos relacionados ao tratamento, especialmente em pacientes submetidos à polifarmácia, condição que o paciente faz o uso de diversos fármacos ao mesmo tempo, com maior risco de interações e efeitos indesejáveis. (NAEHRIG et al., 2024).

Ação do Trikafta no gene F508del

O Trikafta é um fármaco inovador no tratamento da fibrose cística (FC), modulador de CFTR que atua diretamente sobre a causa genética da doença. Ele é classificado como um potenciador do canal CFTR, agindo especificamente sobre mutações, como a F508del, que apresentam canais presentes na membrana celular, mas com abertura inadequada. O medicamento aumenta a probabilidade de abertura do canal CFTR e restabelece o transporte adequado de íons de cloro e sódio pelas membranas celulares, mantendo o equilíbrio de água nas superfícies epiteliais. Com isso, o muco torna-se mais fluido, o que facilita sua eliminação, reduz a obstrução dos brônquios e diminui a incidência de infecções e inflamações pulmonares.

No sistema digestivo, a melhora do transporte iônico favorece a função pancreática, permitindo a liberação mais eficaz de enzimas e, conseqüentemente, melhor absorção de nutrientes. Esses efeitos refletem-se no aumento do peso corporal, melhora do estado nutricional e maior disposição física. (HEIJERMAN, H. G. M. et al.)

REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico desta pesquisa aborda os principais conceitos sobre a fibrose cística (FC) e os avanços no tratamento com moduladores da proteína CFTR, que revolucionaram o cuidado clínico desses pacientes.

Fibrose cística: aspectos genéticos e fisiopatológicos

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR*, que comprometem o transporte de íons e provocam acúmulo de muco espesso em órgãos como pulmões e pâncreas. Essa condição leva a infecções respiratórias recorrentes, inflamação crônica e prejuízo nutricional. O diagnóstico precoce, aliado ao acompanhamento multidisciplinar, é essencial para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.

Avanços terapêuticos e moduladores da proteína CFTR

Os moduladores da proteína *CFTR* representam um avanço significativo no tratamento da FC, pois atuam na causa genética da doença. Medicamentos como ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor

(Trikafta) melhoram a função pulmonar, reduzem exacerbações e favorecem o ganho nutricional. As combinações terapêuticas ampliaram o tratamento para diferentes mutações, especialmente a F508del.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Trikafta, representam um grande avanço no tratamento da fibrose cística, pois atuam diretamente na causa genética da doença, e não apenas nos sintomas. Esses medicamentos ajudam a proteína CFTR a funcionar melhor, melhorando a respiração, reduzindo o muco nos pulmões e beneficiando outros órgãos, como o pâncreas, o que favorece a digestão e o ganho de peso.

Os estudos mostram que os pacientes apresentam melhora consistente da função pulmonar, ganho de peso e qualidade de vida, e que esses benefícios se mantêm quando o tratamento é usado a longo prazo. Além disso, o ivacaftor é geralmente bem tolerado, com efeitos colaterais leves.

REFERÊNCIAS

FARINHA, C. M.; CALLEBAUT, I. Molecular mechanisms of cystic fibrosis – how mutations lead to misfunction and guide therapy. Bioscience Reports, [s.l.], 1 jul. 2022.

LONG-TERM safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults and adolescents with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3 open-label extension study. PubMed, [s.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 28 out. 2025.

NAEHRIG, S. et al. Therapeutic drug monitoring of elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor in adult people with cystic fibrosis. Frontiers in Pharmacology, v. 15, p. 1–11, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.00000/full>.

ZAHER, A.; ELSAYGH, J.; ELSORI, D.; ELSAYGH, H.; SANNI, A. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. Cureus, v. 13, n. 7, p. e16144, jul. 2021. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/16144>.