

Impacto do modulador elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) na complexidade das prescrições e no desfecho clínico de crianças e adolescentes com fibrose cística

Impact of the modulator elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on the complexity of prescriptions and the clinical stage of children and adolescents with cystic fibrosis

Impacto del modulador elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) en la complejidad de las prescripciones y el estadio clínico de niños y adolescentes con fibrosis quística

Recebido: 16/01/2026 | Revisado: 26/01/2026 | Aceitado: 27/01/2026 | Publicado: 28/01/2026

Jéssica de Sá Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8825-8318>

Instituto Fernandes Figueira, Brasil

E-mail: jess.azevedoo@gmail.com

Lion Schwarzenegger Gabriel Silva Brasileiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5017-2170>

Instituto Fernandes Figueira, Brasil

E-mail: lion.brasileiro@fiocruz.br

Milene de França de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0416-5736>

Instituto Fernandes Figueira, Brasil

E-mail: milene.souza@fiocruz.br

Marcele Ribeiro Valente

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7051-5349>

Instituto Fernandes Figueira, Brasil

E-mail: valentemarcele@gmail.com

André Rodrigues Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8152-6580>

Instituto Fernandes Figueira, Brasil

E-mail: andre.pinto@fiocruz.br

Luciana Moutinho del Estal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4057-9690>

Instituto Fernandes Figueira, Brasil

E-mail: luciana.estal@fiocruz.br

Resumo

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva, multissistêmica, associada a elevada complexidade farmacoterapêutica. Este estudo objetiva avaliar o impacto da introdução do ETI na farmacoterapia de crianças e adolescentes com FC atendidos em um hospital de referência do Rio de Janeiro, considerando sua influência na desprescrição de medicamentos, complexidade das prescrições e número de internações. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, do tipo antes e depois, realizado em hospital público de referência em fibrose cística no Rio de Janeiro. Foram incluídos 13 pacientes pediátricos (≥ 6 anos) com diagnóstico confirmado de fibrose cística, em uso de ETI por no mínimo seis meses. O Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) foi aplicado a duas prescrições por paciente: a última imediatamente anterior ao início do ETI e outra após seis meses de tratamento. Foram analisados o ICFT total e as seções A, B e C, com comparação pareada pelo teste de Wilcoxon. A média de idade foi de 11 anos, com predominância do sexo feminino (69,2%). O ICFT mediano foi de 34,0 pontos nos períodos pré e pós-ETI. Observou-se aumento do ICFT em 69,2% dos pacientes e redução em 30,8%. A principal variação ocorreu na Seção C, relacionada a instruções adicionais de uso, com diferença estatisticamente significativa. Pacientes com comorbidades apresentaram ICFT basal mais elevado e menor variação após a introdução do ETI. Conclui-se que, no curto prazo, o ETI não se associou à redução da complexidade farmacoterapêutica medida pelo ICFT, reforçando a necessidade de seguimento longitudinal e amostras maiores.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística; Polimedicção.

Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive, multisystem genetic disease associated with high pharmacotherapeutic complexity. This study aims to evaluate the impact of the introduction of ETI on the pharmacotherapy of children and adolescents with CF treated at a referral hospital in Rio de Janeiro, considering its influence on medication deprescribing, prescription complexity, and the number of hospitalizations. This was an observational, retrospective,

before-and-after study conducted at a public referral hospital for cystic fibrosis in Rio de Janeiro, Brazil. Thirteen pediatric patients (≥ 6 years) with confirmed cystic fibrosis who had been using ETI for at least six months were included. The Medication Regimen Complexity Index (MRCI) was applied to two prescriptions per patient: the last prescription prior to ETI initiation and another issued after six months of treatment. Total MRCI scores and Sections A, B, and C were analyzed using paired comparisons with the Wilcoxon test. The mean age was 11 years, with a predominance of females (69.2%). Median MRCI scores were 34.0 points both before and after ETI initiation. An increase in MRCI was observed in 69.2% of patients, while 30.8% showed a reduction. The main variation occurred in Section C, related to additional instructions for use, with statistical significance. Patients with comorbidities presented higher baseline MRCI and less variation after ETI. In the short term, ETI was not associated with reduced pharmacotherapy complexity, highlighting the need for longer follow-up and larger samples.

Keywords: Cystic Fibrosis; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; Polypharmacy.

Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva y multisistémica, históricamente asociada a una elevada complejidad farmacoterapéutica debido a la multiplicidad de órganos afectados. Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de la introducción del ETI en la farmacoterapia de niños y adolescentes con FQ atendidos en un hospital de referencia de Río de Janeiro, considerando su influencia en la deprescripción de medicamentos, la complejidad de las prescripciones y el número de hospitalizaciones. Para abordar esto, se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de tipo antes y después, en un hospital público de referencia en Río de Janeiro. Se incluyeron trece pacientes pediátricos (≥ 6 años) con diagnóstico confirmado de fibrosis quística que utilizaron ETI durante al menos seis meses. El Índice de Complejidad de la Farmacoterapia (ICFT) se aplicó a dos prescripciones por paciente: la última previa al inicio del ETI y otra emitida tras seis meses de tratamiento. Los datos se analizaron mediante la comparación pareada del ICFT total y sus secciones A, B y C con la prueba de Wilcoxon. La edad media fue de 11 años, con un 69,2% de sexo femenino. El ICFT mediano se mantuvo en 34,0 puntos en ambos periodos. Se observó un aumento del ICFT en el 69,2% de los casos y una reducción en el 30,8%, siendo la Sección C la de mayor variación. A corto plazo, el ETI no redujo la complejidad farmacoterapéutica, reforzando la necesidad de seguimiento longitudinal.

Palabras clave: Fibrosis Quística; Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística; Polifarmacia.

1. Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), localizado no cromossomo 7, responsável pela codificação da proteína reguladora de um canal iônico de cloro presente em células epiteliais de diferentes órgãos (Riordan et al., 1989). Essas mutações comprometem o transporte de íons e água, resultando em secreções espessas e viscosas, que levam à obstrução de ductos e canais em órgãos exócrinos e estão associadas a inflamações crônicas, infecções respiratórias recorrentes, má absorção de nutrientes e outras complicações multissistêmicas (Rowe et al., 2005; Ratjen et al., 2015).

Historicamente, o tratamento da FC sempre foi predominantemente sintomático, voltado para o controle das manifestações clínicas da doença, com uso de antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas e fisioterapia respiratória diária (Flume et al., 2007; Borowitz et al., 2002). Apesar dos avanços obtidos com essa abordagem multidisciplinar, a carga terapêutica aplicada aos pacientes é elevada, muitas vezes envolvendo de sete a dez medicamentos diários, em diferentes vias e frequências posológicas, em esquemas de alta complexidade, o que compromete a adesão, a qualidade de vida e os desfechos clínicos, além de gerar altos custos em saúde (Sawicki et al., 2009).

O desenvolvimento dos moduladores de CFTR transformou o cenário terapêutico da fibrose cística. Essas moléculas atuam no defeito molecular da doença, corrigindo a função da proteína CFTR. O primeiro marco ocorreu com a aprovação do Ivacaftor, seguido das combinações Lumacaftor/Ivacaftor e Tezacaftor/Ivacaftor (De Boeck & Amaral, 2016). Em 2019, a aprovação da terapia tripla com Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor (ETI) representou um enorme avanço, oferecendo benefícios para os pacientes com pelo menos uma cópia da mutação F508del, a mais comum na população com FC (Middleton et al., 2019; Bell et al., 2020).

No Brasil, a incorporação dessa terapia foi feita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovando o ETI em 2021 (ANVISA, 2021). Em 2023, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou a ampliação do acesso para pacientes a partir de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del,

conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística (PCDT) atualizado (CONITEC, 2023; Brasil, 2024).

Apesar de sua eficácia já comprovada internacionalmente, ainda há poucos estudos nacionais que avaliem o impacto desta terapia sobre a desprescrição de medicamentos sintomáticos e a redução da complexidade farmacoterapêutica em crianças e adolescentes brasileiros. Diante disso, este estudo busca avaliar o impacto da introdução do ETI na farmacoterapia de crianças e adolescentes com FC atendidos em um hospital de referência do Rio de Janeiro, considerando sua influência na desprescrição de medicamentos, na complexidade das prescrições e no número de internações.

2. Metodologia

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo observacional, epidemiológico, retrospectivo, de natureza quantitativa e, do tipo antes e depois (Toassi & Petry, 2021; Pereira et al., 2018), com uso de estatística descritiva simples com emprego de Gráfico de linhas, classes de dados (por sexo, faixa etária, cor, presença de comorbidades etc), com uso de valores de frequência absoluta em quantidade e, frequência relativa porcentual (Vieira, 2021; Shitsuka et al., 2014) e, desenhado para avaliar a complexidade da farmacoterapia de crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de fibrose cística (FC) em uso do modulador elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI). A pesquisa foi realizada na farmácia ambulatorial do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), unidade de referência para o tratamento de FC pediátrica no estado do Rio de Janeiro e polo de dispensação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

A população do estudo foi composta por pacientes com idade mínima de 6 anos, em tratamento regular e que iniciaram o uso do ETI durante o período da pesquisa. Foram incluídos indivíduos cadastrados na farmácia ambulatorial que realizavam a retirada mensal de medicamentos e que haviam completado ao menos seis meses de tratamento contínuo com o modulador no momento da coleta. Foram excluídos pacientes sem prescrições arquivadas nos dois momentos definidos, aqueles que não completaram o tempo mínimo de uso da terapia até a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), além de casos de transferência de centro ou óbito.

A coleta de dados ocorreu entre abril e julho de 2025, de forma presencial e sob demanda. Após a assinatura do TCLE pelos responsáveis e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelos menores, foram coletadas duas prescrições por paciente: a última emitida nos seis meses anteriores ao início do ETI e uma nova prescrição após o mínimo de seis meses de uso da terapia. Este intervalo foi estabelecido para permitir a estabilização clínica inicial após a introdução da nova tecnologia. Foram registradas variáveis demográficas, clínicas e farmacoterapêuticas, incluindo internações relacionadas à FC e indicadores de desprescrição, avaliados de forma indireta e descritiva. Algumas comorbidades, como o diabetes relacionado à fibrose cística (CFRD) e o transtorno do espectro autista (TEA), cujas prescrições ocorrem fora da unidade hospitalar (Moran et al., 2010), representaram uma limitação na coleta, podendo subestimar o escore total de complexidade nesses casos.

O instrumento utilizado para a análise foi o Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT), validado para o português por Melchioris, Correr e Fernández-Llimos (2007). O ICFT avalia as prescrições através de três seções: formas farmacêuticas (Seção A), frequência de doses (Seção B) e instruções adicionais (Seção C), onde o somatório resulta em um escore total proporcional à complexidade (Melchioris et al., 2007). No tratamento dos dados, os medicamentos prescritos "se necessário" (PRN) foram incluídos no cálculo, recebendo pontuação nas Seções A e C. Contudo, conforme preconizado na metodologia original, estes itens não pontuaram na Seção B quando a frequência posológica não estava explicitamente definida (Melchioris et al., 2007). O cálculo foi realizado por uma única avaliadora farmacêutica devidamente treinada, dispensando análise de concordância interavaliadores por se tratar de um instrumento objetivo e padronizado.

Os dados foram organizados em planilhas do software Microsoft Excel® e submetidos a estatística descritiva, com médias, medianas e valores extremos. Devido ao tamanho da amostra (n=13) e à natureza dos dados pareados, utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar os escores antes e após a introdução do ETI, adotando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O estudo seguiu rigorosamente os preceitos éticos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/Fiocruz sob o parecer número 3.049/VDP/2024.

3. Resultados

Inicialmente, foram identificados 14 pacientes elegíveis para o estudo; contudo, um paciente foi excluído por ter iniciado o tratamento há menos de seis meses, conforme o critério metodológico estabelecido. Dessa forma, a amostra final incluiu treze crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de fibrose cística, atendidos no ambulatório do IFF/Fiocruz, todos em uso do modulador elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI).

As características sociodemográficas e clínicas da amostra estão detalhadas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 11 anos, com variação entre 6 e 17 anos, observando-se uma predominância de pacientes na faixa etária entre 10 e 13 anos. Em relação à distribuição por sexo, verificou-se uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino (69,2%) em comparação ao sexo masculino (30,8%). No que concerne à cor/raça, 69,2% dos participantes foram classificados como pardos e 30,8% como brancos, perfil que reflete a diversidade populacional brasileira já documentada em dados nacionais do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC, 2023).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas da amostra (n = 13).

Variável	n (%) ou mediana (mín-máx)
Idade (anos)	11 (6-17)
Sexo feminino	9 (69,2%)
Sexo masculino	4 (30,8%)
Cor/raça parda	9 (69,2%)
Cor/raça branca	4 (30,8%)
Presença de comorbidades	4 (30,8%)
Diabetes relacionado à FC	1 (7,7%)
Outras comorbidades	3 (23,1%)

Fonte: Autoria própria (2025).

No que se refere às condições clínicas associadas, quatro pacientes (30,8%) apresentavam comorbidades relevantes. Entre elas, destacaram-se um caso de diabetes relacionado à fibrose cística associado à osteopenia, um caso de transtorno do espectro autista, um caso de mucinose cutânea e um histórico de lobectomia pulmonar por síndrome do lobo médio. A presença dessas comorbidades reforça a heterogeneidade clínica da população pediátrica com fibrose cística e sugere que fatores além da disfunção da proteína CFTR podem influenciar tanto a complexidade do tratamento quanto os desfechos clínicos observados (Colombo et al., 2019; Moran et al., 2010; Jacquot et al., 2016).

3.1 Índice de complexidade da farmacoterapia

A Tabela 2 apresenta os escores do Índice de Complexidade da Farmacoterapia, total e por seções, antes e após a introdução do ETI. Observou-se que o escore mediano do ICFT total foi de 34,0 pontos no período pré-ETI, mantendo-se em 34,0 pontos após pelo menos seis meses de tratamento com o modulador, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,401$).

Tabela 2 – Escores do Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) total e por seções antes e após a introdução do ETI (n = 13).

Variável	Pré-ETI	Pós-ETI	p-valor*
ICFT total	34,0 [22,5–68,0]	34,0 [24,0–68,5]	0,401
Seção A	12,0 [10–35]	12,0 [10–34]	0,571
Seção B	15,0 [9–23]	16,0 [9–24,5]	0,624
Seção C	4,0 [2–10]	6,0 [4–17,5]	0,032

*Teste de Wilcoxon pareado. Fonte: Autoria própria (2025).

Ao analisar separadamente as seções do ICFT, verificou-se comportamento distinto entre elas. A Seção A, que avalia as formas farmacêuticas, apresentou valores medianos semelhantes no período pré e pós-ETI ($p = 0,571$). A Seção B, relacionada à frequência posológica, também se manteve estável após a introdução do modulador ($p = 0,624$). Em contraste, a Seção C, que contempla instruções adicionais como horários específicos de administração e relação com alimentos, apresentou aumento estatisticamente significativo no período pós-ETI (mediana de 4,0 para 6,0 pontos; $p = 0,032$).

Na análise estratificada, observou-se que pacientes do sexo feminino apresentaram aumento médio do ICFT de +2,22 pontos, enquanto os pacientes do sexo masculino apresentaram variação média de +0,25 pontos. Em relação à cor/raça, indivíduos classificados como pardos apresentaram aumento médio de +1,78 pontos, enquanto os classificados como brancos apresentaram aumento médio de +1,25 pontos. Os pacientes com comorbidades apresentavam escores iniciais mais elevados de ICFT (45,6 versus 29,5 nos pacientes sem comorbidades) e mostraram menor variação após a introdução do ETI (+0,38 pontos).

A análise individual da variação do ICFT evidenciou que nove pacientes (69,2%) apresentaram aumento do escore total após a introdução do ETI, enquanto quatro pacientes (30,8%) apresentaram redução. Não foram observados casos de estabilidade absoluta do escore. O maior aumento individual observado foi de +11 pontos, enquanto a maior redução foi de –9,5 pontos. A distribuição dos pacientes segundo a variação do ICFT está apresentada na Tabela 3.

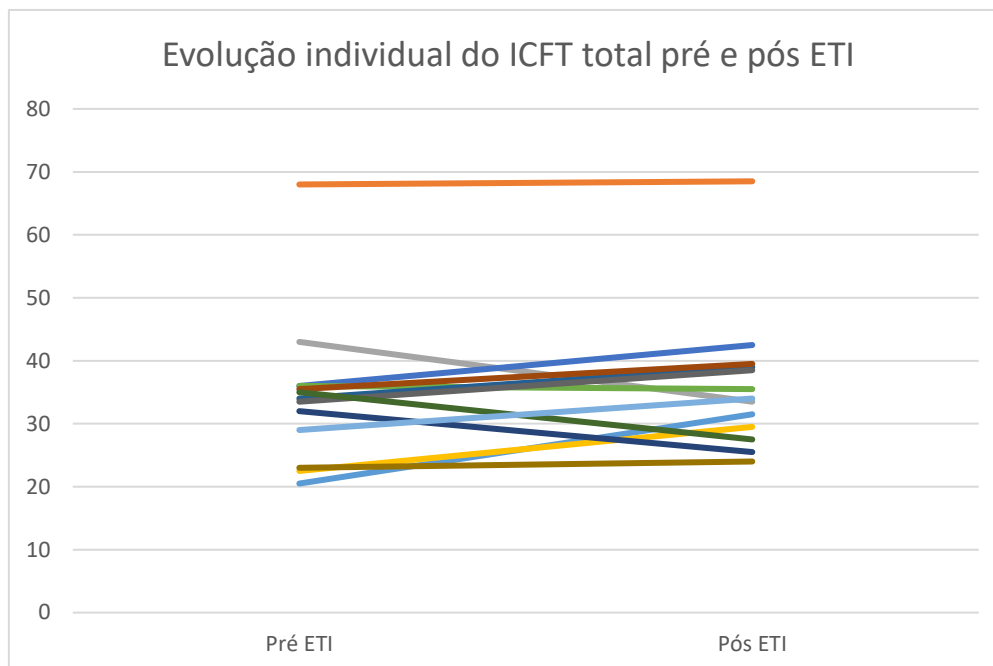
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo a variação do ICFT após a introdução do ETI (n = 13).

Variação do ICFT	n (%)
Aumento	9 (69,2%)
Redução	4 (30,8%)
Estabilidade	0 (0%)

Fonte: Autoria própria (2025).

A avaliação da resposta individual à introdução do ETI revelou elevada variabilidade entre os pacientes, conforme ilustrado na Figura 1, que apresenta a evolução do escore total do ICFT antes e após o início da terapia moduladora. O gráfico de linhas evidencia que, embora alguns pacientes tenham apresentado redução da complexidade farmacoterapêutica, a maioria demonstrou aumento ou manutenção dos escores, reforçando o caráter heterogêneo da resposta ao tratamento e a importância da avaliação individualizada da farmacoterapia, mesmo após a introdução de moduladores altamente eficazes.

Figura 1 - Evolução individual do escore total do ICFT antes e após a introdução do ETI.



Fonte: Autoria própria (2025).

Em relação aos desfechos clínicos, observou-se que, no período anterior à introdução do ETI, foram registrados seis episódios de internação relacionados a exacerbações pulmonares entre os pacientes avaliados. No período posterior à introdução do modulador, esse número foi de três internações, considerando o mesmo intervalo de observação. Para quatro pacientes, a análise comparativa não se aplicou, seja pela ausência de registros de internação em ambos os períodos ou por limitações na recuperação das informações de prontuário. Esses dados foram analisados de forma estritamente descritiva, sem aplicação de testes estatísticos inferenciais.

De forma geral, os resultados evidenciam que a introdução do ETI esteve associada a comportamentos heterogêneos na complexidade farmacoterapêutica da amostra avaliada, com pacientes apresentando aumento, redução ou manutenção dos escores do ICFT no período analisado. No curto prazo de acompanhamento, observou-se estabilidade do escore global do ICFT, apesar de variações individuais e de diferenças entre as seções que compõem o índice. Esses achados reforçam a importância de uma análise descritiva e individualizada da farmacoterapia em crianças e adolescentes com fibrose cística.

4. Discussão

O presente estudo analisou a complexidade farmacoterapêutica de crianças e adolescentes com fibrose cística (FC) após a introdução do modulador elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI), utilizando o Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) como ferramenta de mensuração. Como principal achado, observou-se que, no curto prazo avaliado, houve estabilidade do escore global do ICFT, embora a maioria dos pacientes (69,2%) tenha apresentado aumento individual do índice, sobretudo à custa da Seção C, relacionada a instruções adicionais de uso. Esse aumento discreto pode ser explicado pela própria adição de um novo medicamento ao esquema terapêutico, o que impacta o escore inicial. Além disso, o método de coleta baseado em prescrições físicas pode ter captado momentos de maior complexidade, como ciclos programados de antibióticos, prática comum no manejo da FC que eleva temporariamente o índice (Flume et al., 2007; Middleton et al., 2019; Bell et al., 2020).

Quando comparados à literatura internacional, os achados não contradizem os benefícios clínicos do ETI, mas evidenciam nuances na complexidade terapêutica. Ensaios clínicos e coortes demonstraram que a terapia tripla promove melhora

na função pulmonar e redução de hospitalizações (Middleton et al., 2019; Bell et al., 2020; Heijerman et al., 2019). Estudos de mundo real também reforçam a segurança e eficácia do modulador em populações heterogêneas e em pediatria, sugerindo que o uso precoce pode modificar a trajetória natural da doença (Taylor-Cousar & Mall, 2021; Burgel et al., 2022; Graeber et al., 2021; Griesse et al., 2021). Todavia, a complexidade farmacoterapêutica é menos explorada de forma sistematizada nesses estudos, cujos contextos diferem da realidade brasileira quanto ao acesso e organização dos serviços.

No Brasil, dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) indicam que, apesar do aumento da sobrevivência, os pacientes enfrentam elevada carga terapêutica e barreiras de acesso. Vendrusculo et al. (2021) destacam que a complexidade dos regimes permanece um limitante para a adesão. Nesse cenário, o uso do ICFT é relevante, embora não contemple intervenções não medicamentosas, como fisioterapia e oxigenoterapia, que elevam a carga global do cuidado (Melchioris et al., 2007; Vendrusculo et al., 2021). Um achado relevante deste estudo é a influência da "prescrição social" no Sistema Único de Saúde (SUS). Em hospitais como o IFF, a manutenção de suplementos e polivitamínicos muitas vezes decorre da vulnerabilidade socioeconômica das famílias, funcionando como estratégia de mitigação de desigualdades alimentares, o que mantém o ICFT elevado mesmo quando há melhora fisiológica.

Outro aspecto estrutural é a burocracia do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). A postura conservadora dos prescritores em manter itens ativos na prescrição para evitar dificuldades em reintroduções futuras gera um descompasso entre o registro formal e a prática real, podendo superestimar a carga medida pelo ICFT. Do ponto de vista farmacoeconômico, embora os moduladores sejam considerados custo-efetivos globalmente por reduzirem hospitalizações, a manutenção de prescrições sociais exige análises sensíveis às especificidades do SUS (CONITEC, 2023; Whiting et al., 2014; Siler et al., 2020; McKinzie et al., 2022).

Este estudo apresenta limitações, como a amostra reduzida (n=13) e o curto período de seguimento (seis meses), insuficiente para captar mudanças estruturais tardias descritas em estudos longitudinais (Melchioris et al., 2007). A coleta baseada em prescrições em papel também limitou a pontuação integral em alguns casos de posologia incompleta. Apesar disso, o trabalho é pioneiro ao avaliar a complexidade farmacoterapêutica pós-ETI no SUS. Os resultados reforçam que o impacto do modulador deve ser avaliado além da redução imediata de fármacos, integrando fatores sociais e estruturais para favorecer esquemas mais racionais e individualizados (Amaral & De Boeck, 2020; Ratjen & Stephenson, 2021; Vendrusculo et al., 2021).

5. Conclusão

A fibrose cística, historicamente manejada por meio de terapias predominantemente sintomáticas, passou por uma mudança significativa com o advento dos moduladores da proteína CFTR. A incorporação da terapia tripla elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) ao Sistema Único de Saúde (SUS) representou um marco no cuidado da doença, especialmente na população pediátrica (CONITEC, 2023; Heijerman et al., 2019; Taylor-Cousar & Mall, 2021; Burgel et al., 2022; Graeber et al., 2021; Griesse et al., 2021). No presente estudo, conduzido em um hospital público de referência, a introdução do ETI não se associou à redução da complexidade farmacoterapêutica medida pelo Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) no curto prazo, observando-se estabilidade do escore médio total e aumento discreto em parte dos pacientes.

O aumento ou manutenção da complexidade farmacoterapêutica observado está relacionado, em parte, à inclusão do próprio modulador na prescrição, bem como às particularidades do contexto assistencial brasileiro (Middleton et al., 2019; Heijerman et al., 2019; Taylor-Cousar & Mall, 2021; Burgel et al., 2022; Graeber et al., 2021; Griesse et al., 2021). Destaca-se, nesse cenário, a presença da chamada prescrição social, na qual vitaminas, suplementos e outros medicamentos de suporte permanecem prescritos não apenas por indicação clínica estrita, mas também como estratégia de mitigação de vulnerabilidades socioeconômicas enfrentadas pelas famílias atendidas no SUS (CONITEC, 2023; REBRAFC, 2023; Vendrusculo et al., 2021).

Ademais, a burocracia envolvida no processo de dispensação favorece uma postura conservadora na desprescrição, contribuindo para a permanência de itens prescritos mesmo quando o uso domiciliar não é contínuo.

Os resultados também evidenciam que o ICFT, embora seja uma ferramenta útil para quantificar a complexidade da prescrição, reflete a complexidade formal do esquema medicamentoso e não necessariamente a totalidade da carga terapêutica real vivenciada pelo paciente (Melchior et al., 2007). Além disso, o índice não contempla dispositivos não medicamentosos frequentemente utilizados no manejo da fibrose cística, como fisioterapia respiratória, oxigenoterapia e ventilação não invasiva, que impactam de forma relevante o cotidiano e a qualidade de vida dos pacientes (Melchior et al., 2007; Vendrusculo et al., 2021). Dessa forma, os escores obtidos podem superestimar a complexidade efetiva do tratamento em determinados contextos.

Diante disso, os achados do presente estudo não permitem afirmar redução da complexidade farmacoterapêutica associada ao uso do ETI no período avaliado, mas contribuem para uma compreensão mais realista e contextualizada do impacto inicial dessa terapia no SUS. A literatura internacional sugere que a simplificação da farmacoterapia pode ocorrer de forma progressiva ao longo do tempo, com redução da necessidade de antibióticos e menor carga terapêutica global, porém tal hipótese necessita ser confirmada em estudos nacionais com seguimento mais prolongado, amostras maiores e avaliação concomitante de desfechos clínicos, como função pulmonar (VEF1), estado nutricional, exacerbações pulmonares e hospitalizações (Middleton et al., 2019; Taylor-Cousar & Mall, 2021; Burgel et al., 2022; Graeber et al., 2021; Griesse et al., 2021; Amaral & De Boeck, 2020; Ratjen & Stephenson, 2021).

Em síntese, este estudo evidencia que a introdução do ETI, embora represente um avanço terapêutico inequívoco na fibrose cística, não se traduz automaticamente em simplificação farmacoterapêutica no curto prazo, sobretudo em contextos marcados por desigualdades sociais e limitações estruturais do sistema de saúde (CONITEC, 2023; Vendrusculo et al., 2021). Os resultados reforçam a necessidade de acompanhamento longitudinal, estratégias planejadas de desprescrição, aprimoramento dos sistemas de prescrição e incorporação de uma perspectiva farmacoeconômica e social nas análises futuras (Whiting et al., 2014; Siler et al., 2020; McKinzie et al., 2022). Assim, o ETI tem potencial não apenas de modificar a história natural da fibrose cística, mas também de estimular reflexões mais amplas sobre o uso racional de medicamentos e a sustentabilidade do cuidado no âmbito do SUS (CONITEC, 2023; Amaral & De Boeck, 2020; Ratjen & Stephenson, 2021; Vendrusculo et al., 2021).

Referências

- Barros, E. R., Saraiva, G. L., de Oliveira, T. P., & Lazaretti-Castro, M. (2012). *Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta*. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(5–6), 485–491. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0016>
- Bishop, N., Arundel, P., Clark, E., Dimitri, P., Farr, J., Jones, G., & Ward, L. M. (2016). *Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 pediatric official positions*. *Journal of Clinical Densitometry*, 17(2), 275–280. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.004>
- Cestari, C. G., et al. (2022). *Osteogênese imperfeita: Revisão de literatura e relato de casos*. *Revista Unilago*, 2(1).
- Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). *Osteogenesis imperfecta*. *The Lancet*, 387(10028), 1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
- George, S., et al. (2015). *Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: An extensive institutional experience*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4163–4170. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2680>
- ANVISA. (2021). *Registro Trikafta® (elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor)*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- Amaral, M. D., & de Boeck, K. (2020). Cystic fibrosis: recent advances in understanding and care. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1325. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25203.1>
- Athanazio, R. A., Silva Filho, L. V., Vergara, A. A., Ribeiro, A. F., Riedi, C. A., Procianny, E. D. F. A., ... & Dalcin, P. D. T. R. (2017). Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(3), 219–245.
- Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., ... & Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(1), 65–124.
- Borowitz, D., Baker, R. D., & Stallings, V. (2002). Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 35(3), 246–259.

- Brasil. Ministério da Saúde. (2012). *Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos*. Conselho Nacional de Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2016). *Programa Nacional de Triagem Neonatal: manual técnico*. Secretaria de Atenção à Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2024). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística*. Relatório de Recomendação.
- Burgel, P. R., Munck, A., Durieu, I., Chiron, R., Mely, L., Prevotat, A., ... & French Cystic Fibrosis Reference Network study group. (2022). Real-life safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in France: a nation-wide study. *European Respiratory Journal*, 59(3), 2101572.
- Colombo, C., Battezzati, P. M., Crosignani, A., Morquillas, A. S., Donegani, E., & Agostoni, C. (2019). Liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Hepatology*, 71(2), 336–350.
- CONITEC. (2023). *Relatório de Recomendação: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para Fibrose Cística*. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.
- De Boeck, K., & Amaral, M. D. (2016). Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(8), 662-674.
- Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., ... & Marshall, B. C. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*, 181, S4–S15.
- Flume, P. A., O'Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel, P. J., Willey-Courand, D. B., ... & Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Therapies Committee. (2007). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(10), 957-969.
- Gibson, L. E., & Cooke, R. E. (1959). A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23(3), 545–549.
- Graeber, S. Y., Vitzthum, C., Pallenberg, S. T., Nachrich, L., Stahl, M., Rohrbach, A., ... & Mall, M. A. (2021). Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on CFTR function in children with cystic fibrosis aged 6–11 years with a Phe508del allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(5), 545–556.
- Griese, M., Costa, S., Linnemann, R. W., Mall, M. A., McKone, E. F., McNally, P., ... & VX18-445-106 Investigator Group. (2021). Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks in children aged 6–11 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(12), 1321-1332.
- Heijerman, H. G., McKone, E. F., Downey, D. G., Van Braeckel, E., Rowe, S. M., Müller, K., ... & VX17-445-102 Study Group. (2019). Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *The Lancet*, 394(10212), 1940–1948.
- Jacquot, J., Delion, M., Gangloff, S., Braux, J., & Velard, F. (2016). Bone disease in cystic fibrosis: mechanisms and clinical management. *Osteoporosis International*, 27(4), 1401–1412.
- McKinzie, C. J., Shekardemian, L. S., Boyer, D., & Nelson, Gullet. (2022). Cost-effectiveness of CFTR modulators in pediatric populations: a systematic review. *Clinical Therapeutics*, 44(2), 207–222.
- Melchior, A. C., Correr, C. J., & Fernández-Llamos, F. (2007). Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 89(4), 210–218.
- Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., Lands, L. C., McKone, E. F., Polineni, D., ... & VX17-445-102 Study Group. (2019). Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *New England Journal of Medicine*, 381(19), 1809–1819.
- Moran, A., Brunzell, C., Cohen, R. C., Katz, M., Marshall, B. C., Onady, G., ... & CFRD Guidelines Committee. (2010). Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*, 33(12), 2697–2708.
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. (Free ebook). Santa Maria. Editora da UFSM.
- Ratjen, F., Bell, S. C., Rowe, S. M., Goss, C. H., Quittner, A. L., & Bush, A. (2015). Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-22.
- Ratjen, F., & Stephenson, A. L. (2021). CFTR modulator therapy: the road ahead. *Chest*, 159(1), 19–27.
- REBRAFC. (2023). *Registro Brasileiro de Fibrose Cística: Relatório anual 2023*. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística.
- Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B. S., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., ... & Tsui, L. C. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245(4922), 1066-1073.
- Rowe, S. M., Miller, S., & Sorscher, E. J. (2005). Cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 352(19), 1992-2001.
- Sawicki, G. S., Sellers, D. E., & Robinson, W. M. (2009). High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of Cystic Fibrosis*, 8(2), 91-96.
- Shitsuka, R. et al. (2014). *Matemática fundamental para tecnologia*. (2ed). Editora Érica.
- Siler, T. M., Bruce, N. J., & Plosker, G. L. (2020). Cost-effectiveness of CFTR modulators. *Journal of Medical Economics*, 23(6), 613-624.

Sosnay, P. R., Siklosi, K. R., Van Goor, F., Kaniecki, K., Yu, H., Sharma, N., ... & Cutting, G. R. (2013). Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*, 45(10), 1160–1167.

Taylor-Cousar, J. L., & Mall, M. A. (2021). Real-world impact of highly effective CFTR modulators in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 27(6), 543–551.

Toassi, R. F. C. & Petry, P. C. (2021). Metodologia científica aplicada à área da saúde. (2ed). Editora da UFRGS.

Vendrusculo, F. M., Moreira, E. A., Souza, G. C., & Rosa, J. S. (2021). Cystic fibrosis in Brazil: achievements in survival and challenges in care. *Jornal de Pediatria*, 97(5), 503–511.

Vieira, S. (2021). Introdução à bioestatística. Editora GEN/Guanabara Koogan.

Whiting, P., Al, M., Burgers, L., Westwood, M., Ryder, S., Hoogendoorn, M., ... & Kleijnen, J. (2014). Ivacaftor for cystic fibrosis in people with the G551D mutation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 18(18).