



Efeitos neuropsicológicos da terapia com moduladores CFTR em pacientes com fibrose cística

Neuropsychological effects of therapy with CFTR modulators in patients with cystic fibrosis

Efectos neuropsicológicos de la terapia con moduladores de CFTR en pacientes con fibrosis quística

Guido MouraFaccin Pacheco¹, Giulia Portilho Perreira², Hanna Barradas Calito Barbosa³, Isabella CamaraMoulin¹, Hianca de Rezende Pacheco²

RESUMO

Objetivo: Avaliar as principais hipóteses sobre eventos adversos neuropsicológicos relatados por pacientes em tratamento com moduladores CFTR na fibrose cística. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura em seis etapas, seguindo o protocolo PICO na elaboração da questão de pesquisa. A busca ocorreu nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, por meio de descritores combinados a operadores booleanos. Aplicaram-se rigorosos critérios de inclusão e exclusão. O processo de seleção e triagem dos estudos foi ilustrado pelo fluxograma PRISMA. **Resultados:** Foram incluídos sete artigos, sintetizados quanto ao autor principal, nível de evidência e principais achados, segundo o Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Relataram-se efeitos neuropsicológicos secundários ao tratamento com CFTRm. Hipóteses fisiopatológicas incluem a ação colateral no receptor 5-HT_{2c}, a potencialização do canal BKCa em células neuronais, o metabolismo do CYP3A4 e as respostas inflamatórias envolvendo células da glia. **Considerações finais:** Apesar dos eventos adversos, os benefícios superam os riscos. Recomenda-se considerar ajustes de dose, embora não formalmente descritos pela empresa farmacêutica. Novas investigações são essenciais para orientar melhor a prática clínica e avaliar esses impactos de forma mais abrangente e a longo prazo.

Palavras-chave: Saúde mental, Transtornos cognitivos, Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística, Fibrose cística, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the main hypotheses regarding neuropsychological adverse events reported by patients undergoing treatment with CFTR modulators in cystic fibrosis. **Methods:** An integrative literature review was conducted in six stages, following the PICO protocol for formulating the research question. The search was performed on the Virtual Health Library (BVS) and Google Scholar platforms using descriptors combined with Boolean operators. Strict inclusion and exclusion criteria were applied. The study selection and screening process was illustrated using the PRISMA flowchart. **Results:** Seven articles were included and synthesized based on the lead author, level of evidence, and main findings, according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Neuropsychological side effects associated with CFTRm treatment were reported. Pathophysiological hypotheses include collateral action on the 5-HT_{2c} receptor, potentiation

¹Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim - ES.

²Centro Universitário Redentor (UNIRENTOR), Itaperuna - RJ.

³Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto - SP.

of the BKCa channel in neuronal cells, CYP3A4 metabolism, and inflammatory responses involving glial cells. **Final considerations:** Despite adverse events, the benefits outweigh the risks. Dose adjustments should be considered, although they are not formally described by the pharmaceutical company. Further investigations are essential to better guide clinical practice and assess these impacts more comprehensively and over the long term.

Keywords: Mental health, Cognition disorders, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, Cystic fibrosis, Drug-related side effects and adverse reactions.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las principales hipótesis sobre los eventos adversos neuropsicológicos reportados por pacientes en tratamiento con moduladores CFTR en fibrosis quística. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura en seis etapas, siguiendo el protocolo PICO para la formulación de la pregunta de investigación. La búsqueda se llevó a cabo en las plataformas Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Académico, utilizando descriptores combinados con operadores booleanos. Se aplicaron estrictos criterios de inclusión y exclusión. El proceso de selección y cribado de los estudios se ilustró mediante el diagrama de flujo PRISMA. **Resultados:** Se incluyeron siete artículos, sintetizados según el autor principal, nivel de evidencia y principales hallazgos, de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Se reportaron efectos neuropsicológicos secundarios al tratamiento con CFTRm. Las hipótesis fisiopatológicas incluyen la acción colateral sobre el receptor 5-HT_{2c}, la potenciación del canal BKCa en células neuronales, el metabolismo del CYP3A4 y las respuestas inflamatorias que involucran células de la glía. **Consideraciones finales:** A pesar de los eventos adversos, los beneficios superan los riesgos. Se recomienda considerar ajustes de dosis, aunque no estén formalmente descritos por la empresa farmacéutica. Son necesarias nuevas investigaciones para orientar mejor la práctica clínica y evaluar estos impactos de manera más amplia y a largo plazo.

Palabras clave: Salud mental, Trastornos del conocimiento, Regulador de conductancia de membrana de fibrosis quística, Fibrosis quística, Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, rara e multissistêmica, caracterizada pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), responsável por codificar uma proteína de mesmo nome (um canal de cloreto, sódio e bicarbonato presente em células epiteliais do organismo). Portanto, células que produzem suor, muco e sucos digestivo secretam um conteúdo espesso, aderindo dutos e passagens. Frequentemente, o suor destes indivíduos se torna salgado, o que leva a doença a ser conhecida como a “doença do beijo salgado”. Trata-se de uma enfermidade frequente em indivíduos caucasianos, embora prevalente em todo o mundo. No Brasil, estima-se que a incidência seja de 1:7.576 nascidos vivos, com valores mais elevados nos estados do Sul (ATHANAZIO RA et al., 2017; MATOSBA e MARTINS RC, 2019; SAWICKI G, 2023; VAN GOOR F, et al., 2011).

Existem mais de 2 mil mutações identificadas no gene CFTR, com base no registro da *Cystic Fibrosis Mutation Database*. Estas mutações são listadas em seis classes, a depender da forma em que afetam a função ou o processamento da proteína. A mutação mais comum é a F508del, que afeta cerca de 85% dos indivíduos (LOPES K, et al., 2023; SAWICKI G, 2023).

O quadro clínico da doença é caracterizado por manifestações em diversos órgãos, com maior prevalência nos pulmões, pâncreas e no intestino, embora indivíduos com a doença possam apresentar também disfunções nos órgãos reprodutores, como a infertilidade (azoospermia obstrutiva). Por esse motivo, o tratamento engloba uma gama de suporte médico, desde profissionais da medicina, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas e enfermeiros (DALCIN PTR e SILVA FAA, 2008; REIS F e DAMACENO N, 1998).

Até pouco tempo atrás, apenas os sintomas eram tratados, uma vez que a doença não possui cura. Com efeito, medicamentos mucolíticos, antibióticos inalatórios e orais, enzimas pancreáticas, suporte nutricional, fisioterapia domiciliar, multivitamínicos e, eventualmente, corticoides, fazem parte do plano de tratamento, o que acaba por gerar um enorme desgaste físico e emocional pela alta carga da terapia (DALCIN PTR e SILVA FAA, 2008).

Desde as duas últimas décadas, a incorporação da triagem neonatal e a distribuição de centros de referência pela maior parte dos estados brasileiros elevaram o status da doença, que antes era confinada apenas a esfera pediátrica. Concomitante, a expectativa de vida também elevou, atingindo uma média de 50 anos em alguns países (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Além do mais, urgem também, no mercado farmacêutico, o tratamento com os moduladores da proteína CFTR. Sua função está ancorada na resolução do defeito da patogênese básica da doença, o que permite a melhora no funcionamento do canal de cloreto. Como consequência, a terapia tem propiciado o aumento no percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1), ganho de massa, diminuição de exacerbações e até mesmo a redução nas filas de transplante. Até a submissão deste artigo, foram registrados cinco moduladores da proteína CFTR para pessoas com mutações elegíveis. São eles, em ordem cronológica: ivacaftor (Kalydeco®), lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), tezacaftor/ivacaftor (Symdeko™), elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta® ou Kaftrio®) e vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor (Alyftrek™) (DWIGHT M e MARSHALL B, 2021; VOLKOVA N, et al., 2020; ZAHER A, et al., 2021).

Diante disso, este artigo de revisão teve como objetivo investigar os mecanismos que poderiam estar por trás destes eventos neuropsicológicos, por meio da análise nas bases de dados disponíveis, já que a introdução da terapia (CFTRm) é nova e muitos estudos ainda estão em andamento.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos a partir do estabelecimento de uma pergunta norteadora, seguindo de uma estratégia de busca imparcial (com critérios de inclusão e exclusão) e posterior levantamento e análise das informações obtidas (MENDES KDS, et al., 2008).

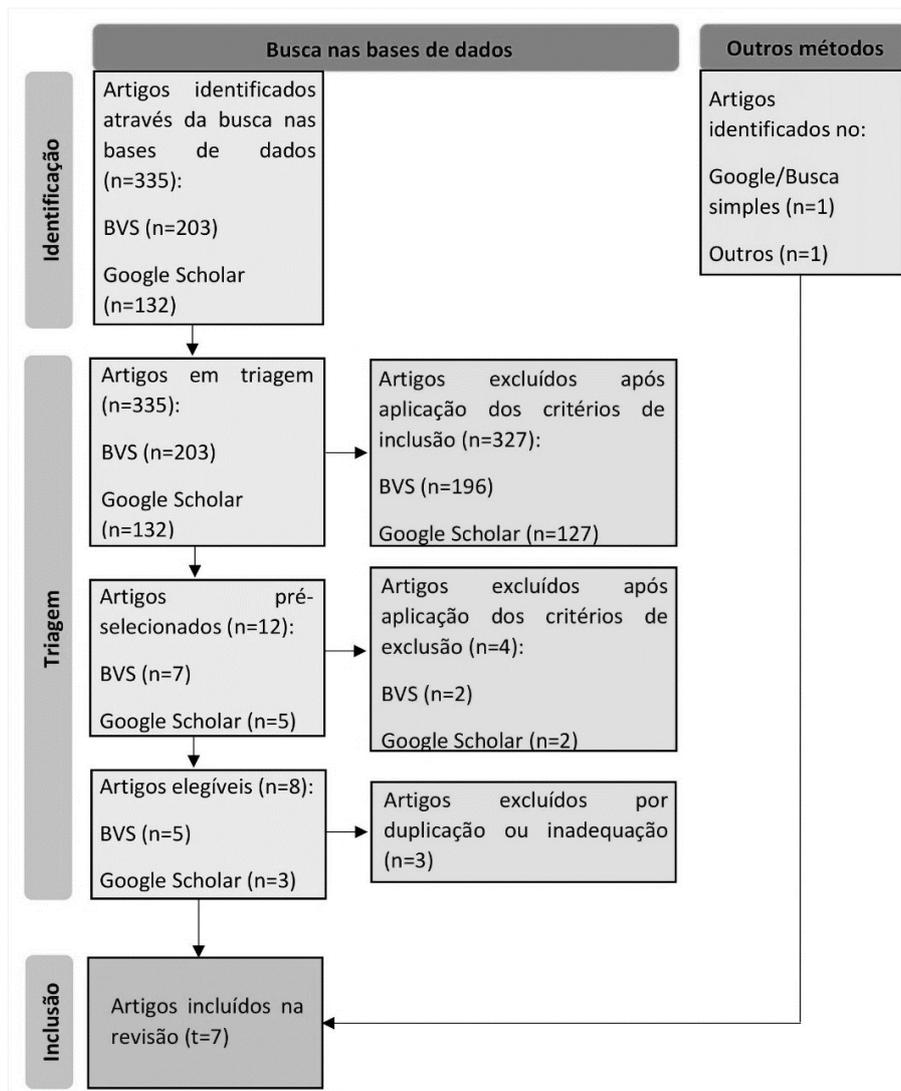
Nesse sentido, foi adotado um protocolo com seis etapas para a formulação da revisão integrativa: 1) formulação da questão de pesquisa; 2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão para a seleção nas bases de dados; 3) organização e fichamento dos estudos selecionados; 4) análise das informações; 5) interpretação e discussão das informações coletadas e 6) resumo das evidências.

Para a elaboração da questão de pesquisa, os autores se valeram do método PICO (acrônimo), que chegou ao seguinte delineamento: pacientes= portadores de fibrose cística; intervenção= moduladores da proteína CFTR; comparação = não se aplica; *outcome* (Resultados)= efeitos adversos na saúde mental. Por conseguinte, ficou delineado o seguinte questionamento: quais os impactos neuropsicológicos observados em pacientes fibrocísticos no uso dos CFTRm e seus possíveis desencadeadores?

Em seguida, foi realizada a busca nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. A pesquisa inicial utilizou o cruzamento dos descritores com a combinação de operadores booleanos para otimizar a busca por títulos, como o disposto: “[*CFTR modulator*] OR [*Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor*] AND [*cognition*] OR [*mental health*]”. A triagem inicial nas duas plataformas identificou um total de 335 artigos. Como critério de inclusão, foram selecionados textos completos, de acesso gratuito (*free full text*) e em língua portuguesa, inglesa ou espanhola cuja leitura do título e do resumo direcionassem ao questionamento proposto (n=12). Como critério de exclusão, foram removidos os trabalhos em que a leitura integral não respondesse à pergunta norteadora (n=4). Dois artigos foram excluídos por estarem duplicados e um outro foi excluído por representar um artigo de opinião de um estudo que já havia sido triado (n=3).

Como amostragem expandida, os autores decidiram por integrar dois estudos que apresentavam relevância, que obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão, mas que não haviam sido retornados nas plataformas de busca elencadas (n=2). Por fim, foram incluídos sete artigos (t=7), que seguiram para a análise, interpretação e discussão dos dados. O processo de busca e seleção dos trabalhos foi simplificado pelo fluxograma PRISMA, como ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1- Fluxograma PRISMA 2020 para a apresentação do processo de busca e seleção dos artigos



Fonte: Pacheco GMF, et al., 2025.

RESULTADOS

Para a melhor compreensão, empregou-se a análise crítica com base nos níveis de investigação científica de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, que categoriza os estudos em grau de recomendação (A, B, C e D) e de acordo com o nível de evidência (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5)(OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2009).

Segundo MENDES KDS (2008), o nível de evidência dos estudos deve ser avaliado com a finalidade de determinar a confiança no uso de seus resultados e fortalecer as conclusões que irão gerar o estado do conhecimento atual do tema investigado.

Na análise metodológica das publicações, observa-se que 42% possuem bons níveis de evidência, dado que se enquadram em grau de recomendação A ou B, conforme a classificação dos Níveis de Evidência de Oxford. Em relação aos principais assuntos elencados, três estudos abordaram a interação dos medicamentos moduladores com o receptor 5-HT (e seu subtipo 5-HT_{2c}), enquanto três discorreram sobre a interação com o citocromo P450 3A4 (abreviado CYP3A4). Um estudo acrescentado mais tardiamente aborda sobre a potencialização dos canais BKCa. Fatores como a ativação inflamatória das células da glia, regulação do eixo intestino-cérebro, desequilíbrio dos íons cloro nas células cerebrais, inflamação crônica e a hiperglicemia também são mencionados nos textos. Com relação aos sintomas, discute-se a ocorrência de depressão, ansiedade, idealização suicida (ou tentativa de suicídio), mudança no humor, insônia (ou problemas de sono), nevoeiro mental, vertigem e melhora na função executiva. No que diz respeito aos fármacos, cinco artigos triados abordavam sobre o modulador triplo (de nome comercial Trikafta® ou Kaftrio®). Nesse sentido, foram sumarizados, como observado no **Quadro 1**, os dados relativos à referência, origem, tipo de estudo/nível de evidência e os principais achados referentes aos artigos finais.

DISCUSSÃO

A terapia com os moduladores da proteína CFTR, incrementada a partir da última década – desde a aprovação do Ivacaftor (Kalydeco®) pela FDA em 2012 – têm mostrado benefícios em vários aspectos para os pacientes elegíveis. Além das manifestações comuns na fibrose cística (FC), os pacientes também apresentam alta prevalência de ansiedade e de depressão – muito pelas quais são mediadas pela alta carga do tratamento, pois este envolve medicamentos mucolíticos, antibióticos orais, antibióticos inalatórios, enzimas pancreáticas, polivitamínicos, suplementação hipercalórica e fisioterapia respiratória. De acordo com Zhang L (2022), uma triagem internacional de adolescentes e adultos com a doença identificou cerca de 35% de adultos com sintomas de depressão e ansiedade. Além do mais, ALLEN-GRAHAM J (2022) afirma que indivíduos com FC frequentemente experimentam dificuldades psicossociais, com prevalência de depressão e ansiedade até 2 ou 3 vezes maior do que em controles da comunidade.

Embora a alta prevalência dos transtornos de saúde mental, fatores confundidores devem ser levados em consideração. De acordo com um dos autores, múltiplos relatórios observaram um aumento na prevalência geral de depressão na população durante a pandemia de COVID-19. Para RAMSEY B (2022), em uma pesquisa realizada em 2022 com 82 pacientes com FC, 40% dos respondentes sentiram que a COVID-19 contribuiu para o agravamento dos sintomas psicológicos, incluindo a depressão. Um outro estudo, no entanto, com menor nível de evidência metodológica, relatou que todos os pacientes apresentavam alterações no estado mental antes mesmo da pandemia do novo coronavírus, descartando o “long-COVID” ou a “síndrome pós-aguda de COVID” como uma variável de confusão. Apesar disso, um terceiro estudo preocupou-se em separar os efeitos de um dos moduladores (neste caso, o Trikafta®) com os efeitos da pandemia do novo coronavírus. Em consonância, ZHANG L (2022) afirma que não houve mudanças significativas nos escores do PHQ-9 e do GAD-7 após o início da pandemia do COVID-19. Este fenômeno pode ser explicado tanto pela capacidade dos pacientes de enfrentarem novos desafios quanto também pela rápida adaptação e o maior monitoramento dos médicos durante a pandemia (HEO S, et al., 2021; RAMSEYB, et al., 2023; SPOLENTINI G, et al., 2022).

Quadro 1. Categorização dos estudos e seus respectivos resultados.

Referência	Origem	Tipo de estudo (nível de evidência)	Principais achados
SUYEON H, et al. (2021).	Estados Unidos	Relato de caso (4)	Trata-se de relato de caso de 6 pacientes em uso da terapia tripla (ELX/TEZ/IVA, Trikafta®). Todos haviam recomendação de uso e não utilizavam medicamentos associados ao aparecimento de distúrbios psíquicos. As alterações (mudança no humor, depressão, nevoeiro mental, ansiedade, dentre outras) foram relatadas nos primeiros três meses. Metade dos pacientes descreveram melhora após a inversão das doses da manhã e da noite. Dois pacientes interromperam o tratamento, enquanto um dos pacientes apresentou melhora mantendo o esquema original proposto pela farmacêutica (Vertex®). Não se sabe ao certo o mecanismo responsável por esse efeito adverso, mas uma hipótese é a interação com receptores 5-HT _{2c} , uma vez que o medicamento é lipofílico e atravessa a barreira hematoencefálica.
GRAHAM-ALLENJ, et al. (2022).	Austrália	Estudo de coorte (2B)	Trata-se de estudo de coorte, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo que avaliou o efeito do ivacaftor (IVA, Kalydeco®) em indivíduos elegíveis. As análises se basearam na Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e Teste de Trilhas A (TMT A). Um outro estudo envolveu a terapia combinada de lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi®) em pacientes elegíveis e sem impactos cognitivos prévios. Foram utilizados os testes MoCA, TMT A e B, e Cogstate™ (que avalia a memória verbal, memória de trabalho e velocidade executiva). A terapia com LUM/IVA mostrou melhorias após 12 meses nas funções executivas. Em contraste, os testes que medem desempenho em velocidade ou memória verbal não melhoraram significativamente. Há informações insuficientes neste desenho de estudo para se afirmar benefício na função cognitiva, já que fatores de confusão, como diabetes relacionada a fibrose cística e exercícios físicos, podem ter impactado alguns dados.
RAMSEYB, et al. (2023)	EUA/Alemanha	Revisão Sistemática (2A)	<p>Trata-se de revisão sistemática com base em ensaios clínicos, relatos pós-comercialização, estudos de segurança e literatura revisada por pares. O perfil dos participantes eram aqueles elegíveis para o uso da terapia tripla (ELX/TEZ/IVA, Trikafta®) e acima de 6 anos.</p> <p><u>A análise integrada dos ensaios clínicos de Fase 3 concluíram:</u> [I] Eventos adversos relacionados a depressão no grupo ELX/TEZ/IVA = 3,32%; [II] Eventos adversos no grupo placebo = 3,24%. *Casos de idealização suicida ou tentativa suicida (n=12) foram em maioria (n=11) resolvidos sem a descontinuação da medicação.</p> <p><u>Relatório pós-comercialização (Vertex Pharmaceuticals®):</u> [I] Eventos adversos relacionados a depressão no grupo ELX/TEZ/IVA = 1,29%; [II] Idealização suicida, tentativas de suicídio e suicídio consumado no grupo ELX/TEZ/IVA = 0,12%; 0,05% e 0,02%, respectivamente.</p> <p><u>Estudo de Segurança Pós-Autorização:</u> [I] A prevalência de eventos depressivos pós uso do medicamento após 2 anos foi igual a mudança anual observada nos 5 anos antecedentes do uso. [II] A maior coorte em mortes por suicídio foi de 0,01%, nos Estados Unidos.</p>

Referência	Origem	Tipo de estudo (nível de evidência)	Principais achados
			<p>Busca na Literatura:</p> <p>[I] Todos os estudos (n=4) relataram casos de pacientes com tentativa/idealização suicida cujo paciente possuía algum fator confundidor pré-existente, como estressores psicossociais intercorrentes.</p> <p>[II] Um estudo em um Centro de Referência (CR) com 262 pacientes relatou 19 casos de declínio da saúde mental; 63% destes já haviam histórico médico de depressão e/ou ansiedade.</p> <p>[III] Um outro CR com 148 pacientes relatou 31 pacientes encaminhados para psicoterapia. Com o início da terapia tripla (ELX/TEZ/IVA), 48,38% (n=15) apresentaram melhora dos sintomas e 51,61% apresentaram piora dos sintomas depressivos.</p> <p>[IV] 12 estudos envolvendo PHQ-8* e PHQ-9, analisaram 951 pacientes durante 12 meses de uso do medicamento. Não houve piora no score PHQ-9 na maioria destes. Um estudo Alemão relatou diminuição (-4,2%) na idealização suicida.</p> <p>[V] Um estudo longitudinal de 84 adultos não observou mudança significativa nos <i>scores</i> do <i>Center for Epidemiologic Studies–Depression Scale</i> após seis meses de início do tratamento com ELX/TEZ/IVA.</p> <p>[VI] Um estudo com 150 pacientes (entre 12-22 anos) demonstrou que a terapia tripla estava associada a <i>scores</i> mais baixos de PHQ-9.</p>
ZHANGL, et al. (2022).	Estados Unidos	Estudo de coorte (2B)	<p>Trata-se de um estudo de coorte cujo critério de inclusão englobava pacientes adultos elegíveis (n=100) para uso da terapia tripla (Trikafta®). Além dos marcadores essenciais para evolução da doença – como ppVEF1 e IMC – foram também analisados os impactos cognitivos por meio do PHQ-9 e do GAD-7**.</p> <p>[I] O score médio (PHQ-9 e GAD-7) era de aproximadamente 3 pontos.</p> <p>[II] Quatro (n=4) diminuíram a dosagem ou interromperam o psicotrópico.</p> <p>[III] Aproximadamente um quarto (n=23) relataram problemas de sono e outro quantitativo (n=30) continuaram com os problemas de sono que já preexistiam.</p> <p>[IV] Houveram duas (n=2) descontinuações da terapia tripla por conta de insônia, ansiedade e depressão.</p> <p>[IV] Não houveram mudanças significativas no score PHQ-9 e GAD-7, embora 5% dos pacientes tenham recebido novo diagnóstico em saúde mental e 22% aumentaram, adicionaram ou trocaram seus medicamento psicotrópicos.</p> <p>[VI] 26% dos pacientes em tratamento tinham pontuações de PHQ-9 e GAD-7 acima do grupo controle (que não receberam a medicação).</p> <p>[VII] O fator COVID-19 não sofreu influência. Os pacientes apresentaram taxas similares – ou até menores – de angústia psicológica.</p>
SPOLETINI G, et al. (2022).	Reino Unido	Relato de caso (4)	<p>Trata-se de um relato de caso envolvendo 266 pacientes elegíveis para a terapia tripla (ELX/TEZ/IVA). Participaram deste estudo tanto os pacientes que nunca haviam experimentado nenhuma das terapias de moduladores disponíveis, quanto aqueles que já utilizaram a terapia dupla (TEZ/IVA) ou a monoterapia com ivacaftor (IVA).</p> <p>[I] 19 pacientes relataram mudança no humor, ansiedade, insônia ou nevoeiro mental.</p> <p>[II] 12 indivíduos tinham história prévia de impacto na saúde mental.</p> <p>[III] De 13 pacientes que passaram por ajuste de dose, 77% relataram melhora ou resolução dos sintomas.</p>

Referência	Origem	Tipo de estudo (nível de evidência)	Principais achados
			<p>[IV] O efeito adverso mais relatado foi a erupção cutânea (n=12). [V] Apenas 3 pacientes necessitaram de novo ajuste de dose por conta de sintomas respiratórios e/ou teste de suor elevado. [VI] 1 paciente adotou a monoterapia (IVA).</p>
VANELZAKK ER MB, et al. (2023)	Estados Unidos	Revisão narrativa (5)	<p>Trata-se de uma revisão narrativa. Nela, o autor formula hipóteses para o aumento de efeitos cognitivos em pacientes elegíveis ao tratamento com moduladores CFTR.</p> <p><u>As hipóteses são fundamentadas no:</u></p> <p>[I] Desequilíbrio dos íons de cloro nas células cerebrais, uma vez que o receptor GABA-A é um canal de cloro ativado por ligante e, alterações, podem resultar em hiperpolarização ou inibição do neurônio. [II] A ativação inflamatória das células da glia também podem intensificar os sintomas neuropsiquiátricos. A inflamação periférica tem potencial importância na consequente ativação inflamatória da glia. Marcadores PCR, IL-6, IL-1b e TNF-a são importantes no monitoramento da doença. [III] O elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta[®], Kaftrio[®]), pode influenciar os receptores de serotonina 5-HT2 no córtex cingulado, afetando estados de humor. [IV] A regulação do eixo intestino-cérebro, por meio do aumento da Zonulina, necessita ser melhor explorada e compreendida, uma vez que alguns transtornos psiquiátricos estão associados com o aumento desta substância. A Zonulina também exerce impacto na barreira hematoencefálica (BHE).</p>
KOLSKI- ANDREACO A, et al. (2024)	Estados Unidos	Estudo laboratorial (5)	<p>Trata-se de um estudo laboratorial experimental por meio de células HEK293 e células epiteliais brônquicas humanas (HBEs) in vitro. A pesquisa envolve medições de corrente em câmaras de Ussing, técnicas de patch-clamp e registros eletrofisiológicos, indicando um estudo mecanístico.</p> <p><u>Foram levantados importantes pontos:</u></p> <p>[I] O fluxo de potássio via BKCa é conhecido por apoiar a hidratação das superfícies pulmonares (ASL), semelhante ao CFTR – que é a proteína defeituosa ou ausente em pessoas com FC. [II] A ativação do BKCa, por meio de corretores classe 2 (elexacaftor), induzem vasorrelaxamento em artérias microvasculares e alteram significativamente a excitabilidade neuronal. Assim, embora a potencialização do BKCa dependente dos corretores C2 possa ser benéfica no epitélio das vias aéreas, a reatividade cruzada com BKCa em outros tecidos pode contribuir para os eventos adversos relatados por pacientes com FC após o início da terapia tripla. [III] Os corretores C1 (tezacaftor) não conseguem modular a atividade do BKCa, enquanto os corretores C2 potencializam fortemente o BKCa, sugerindo um local de ligação no BKCa.</p>

Legenda:*PHQ-8 (e PHQ=9) são instrumentos de avaliação da gravidade dos sintomas da depressão em pacientes. **GAD-7 é uma ferramenta de auto relato de ansiedade composta por sete itens e pontuação de 0 a 27.

Fonte: Pacheco GMF, et al., 2025.

Ademais, sabe-se que alguns medicamentos são capazes de inibir a excitabilidade dos neurônios, causando discurso desorientado, confusão e amnésia. Conforme relatado em alguns estudos em ratos – diferente do que se imaginava anteriormente – o regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) é amplamente expresso em células do plexo coroide, medula espinhal, gânglios e dendritos dos axônios. Consoante, HEO S (2021) afirma em seu artigo que o ivacaftor e seus metabólitos possuem atividade direta no receptor 5-HT_{2c}. Estes efeitos possuem ação direta no humor, na ansiedade e na cognição. No estudo de VANELZAKKER MB (2023), os autores afirmam que a disfunção no transporte de cloreto parece afetar também a neurotransmissão inibitória, crucial para o controle da ansiedade e da depressão. Ainda segundo os autores, o GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório e a sua ligação com o receptor GABA-A (categorizado como um canal de cloreto ativado por ligante) permite a abertura de um poro sináptico que favorece a passagem de cloro e a hiperpolarização ou inibição do neurônio. Porém, assim como ocorre na patogênese básica da fibrose cística, o desequilíbrio dos íons de cloro também pode afetar o cérebro, uma vez que compromete a eficácia do receptor GABA-A. Este evento, por sua vez, pode desinibir o glutamato, exacerbando os efeitos da ansiedade e da depressão (ALLEN-GRAHAM J, et al., 2022; HEO S, et al., 2021; VANELZAKKER MB, et al., 2023).

Indo mais a fundo, a perda da função GABAérgica também parece interagir com processos inflamatórios. Estes processos podem representar um importante aliado no desenvolvimento de complicações neuropsiquiátricas na terapia tripla (ELX/TEZ/IVA). Naturalmente, indivíduos fibrocísticos possuem elevados marcadores inflamatórios como IL-1b, TNF-a, IL-6 e PCR – todos os quais estabelecem relação com a depressão e a ansiedade. Em nível celular, esse processo envolve uma complexa resposta inflamatória generalizada e robusta, ativando, por sua vez, as células da glia. Ainda que a terapia objetive a resolução do canal CFTR defeituoso, a resposta pode variar entre os indivíduos de modo que, mudanças nos sinais inflamatórios podem estar diretamente correlacionadas a eventos adversos neuropsiquiátricos (VANELZAKKER MB, et al., 2023).

Um estudo recente especulou, ainda, a relação entre os corretores classe I e classe II na potencialização de canais BKCa. Segundo este estudo, a ativação do BKCa, por meio de corretores classe II (elexacaftor/vanzacaftor), induzem vasorrelaxamento em artérias microvasculares e alteram significativamente a excitabilidade neuronal. Desta forma, ambos poderiam afetar diretamente a frequência de disparo do potencial de ação em culturas primárias de neurônios hipocámpais e corticais, como demonstrado em experimento. Embora em fase de especulação, dado o papel crítico que o BKCa desempenha no disparo do potencial de ação neuronal, a hipótese levantada pelo estudo exerce um forte peso (KOLSKI-ANDREACO A, et al., 2024).

Outrossim, moduladores CFTR podem interferir no metabolismo de outros fármacos e contribuir para efeitos no sistema nervoso central (SNC). Em conformidade com HEO S (2021), existem relatos de pacientes em uso de medicamentos antidepressivos e ansiolíticos que experimentaram piora dos sintomas psiquiátricos após tomar lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi®). Uma possível explicação está no fato deste medicamento interagir com citocromos, aumentando a disponibilidade do fármaco e, dessa forma, favorecendo a ocorrência de efeitos adversos. No estudo com o Trikafta® (ELX/TEZ/IVA ou ETI), VANELZAKKERMB (2023) é categórico ao afirmar que a inibição de CYP3A4 por interação medicamentosa ou inflamação, resulta em diminuição do metabolismo de CYP3A4 e aumento das concentrações plasmáticas de ETI, o que poderia aumentar o risco de efeitos colaterais.

Não obstante, em amplos cenários, o ajuste de dose surge como opção em indivíduos cujo efeito adverso é significativo. HEO S (2021) relata em seu estudo que metade dos pacientes observaram melhora na inversão das doses da manhã e da noite. Entretanto, o grau de recomendação deste estudo é baixo e não trouxe conclusões assertivas quanto a esta posologia, uma vez que um paciente obteve resolução dos sintomas a longo prazo mantendo o esquema original. Vale o acréscimo, ainda, de que dados obtidos em relatórios pós-comercialização pela Vertex Farmacêutica mostram taxas ajustadas de eventos adversos relacionados a depressão e/ou outros relativamente baixas (1,29%) e que, em suma maioria, incluíam informações limitadas, sem avaliação psiquiátrica objetiva e confundidas por fatores psicossociais pré-

existentes. Na ótica de outro trabalho, SPOLETINI G (2022) é categórico ao afirmar que uma rápida resolução ou melhoria nos eventos adversos de saúde mental ocorreu em 10/13 (77%) dos casos. Neste estudo, no entanto, ainda que a resolução a curto prazo seja positiva, o longo prazo deve ser melhor avaliado. Outrora, as limitações da publicação devem ser ponderadas, considerando que a mesma carece de uma avaliação formal padronizada e de um grupo controle (HEO S, et al., 2021; RAMSEY B, et al., 2023; SPOLETINI G, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com moduladores da proteína CFTR (CFTRm) representa uma virada de chave para os pacientes com fibrose cística, com melhorias na função pulmonar, nas exacerbações pulmonares e nos sintomas gerais, aumentando a sobrevida destes pacientes. Ainda que eventos adversos neurológicos possam ser relatados, há de se considerar importantes aspectos como a alta taxa de eventos depressivos nesta população. Novos estudos randomizados e controlados envolvendo grandes coortes precisam ser realizados, principalmente a longo prazo. O ajuste de dose pode ser uma opção, mas deve ocorrer com uma criteriosa avaliação do médico responsável e de toda a equipe de cuidado, com a triagem das dosagens de cloreto no suor, espirometria e demais marcadores ocorrendo em espaçamentos de tempo menores, afim de contornar quaisquer prejuízos, afinal, não se sabe se os benefícios de um ajuste superam os riscos e não há dados concretos quanto a sua eficácia.

REFERÊNCIAS

1. ALLEN-GRAHAM J, et al. Cognitive Function in Cystic Fibrosis and CFTR Modulator Therapy. *Psychological Disorders and Research*, 2022; (1-6).
2. ATHANAZIO RA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J. bras. pneumol.*, 2017; 43(3): 219-245.
3. CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence. University of Oxford, 2009.
4. DAL SASSO MENDES K, CAMPOS PEREIRA SILVEIRA RC e GALVÃO CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, 2008; (758-764).
5. DALCIN PT, ABREU E SILVA FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2008; 34(2): 107-117.
6. DE ALMEIDA MATOS B, MARTINS R. Fibrose Cística: Uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 2019; 29(2): 2317-4404.
7. DWIGHT M, MARSHALL B. CFTR modulators: transformative therapies for cystic fibrosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 2021; 27(2): 281-284.
8. HEO S, et al. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 2022; (339-343).
9. KOLKSI-ANDREACO A, et al. Potentiation of BKCa channels by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) correctors VX-445 and VX-121. *Journal of Clinical Investigation*, 2024; 134(16).
10. LOPES K, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor—real-world clinical effectiveness and safety. A single-center Portuguese study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2023; 49(2): e20220312.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. CONITEC, 2024.
12. RAMSEY B, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2024; (299-306).
13. REIS F, DAMACENO N. Fibrose Cística. *Jornal de Pediatria*, 1998; 74(1).
14. SAWICKI G. Fibrose Cística (FC). Manual MSD, 2023.
15. SPOLETINI G, et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 2022; (1061-1065).

16. VANELZAKKER MB, et al. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2023; (603–609).
17. VAN GOOR F, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011; 108(46): 18843–18848.
18. VOLKOVA N, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 2020; 19(1): 68–79.
19. ZAHER A, et al. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*, 2021; 13(7).
20. ZHANG L, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2022.