



PACIENTE: THAIS BALLMANN DOS REIS

RELATÓRIO MÉDICO:

Declaro, para os devidos fins, que a paciente THAIS BALLMANN DOS REIS, possui diagnóstico de Fibrose Cística com manifestações pulmonares, insuficiência pancreática e sinusopatia crônica (CID: 10 - E84.8), confirmado por teste de suor e exame genético. Encontra-se em acompanhamento regular no ambulatório do SUS do Hospital Nereu Ramos e demonstra boa adesão às terapias farmacológicas e não-farmacológicas.

Sobre a doença:

A Fibrose cística é uma doença genética, autossômica recessiva, rara e progressiva, de caráter multissistêmico e baixa expectativa de vida, que ocorre por alterações no transporte de íons cloro e que afeta vários sistemas: respiratório, gastrointestinal, reprodutivo e secreção de glândulas exócrinas. Ocorre por variantes genéticas em genes que codificam a proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). O tratamento inclui vários procedimentos e medicamentos além de técnicas não farmacológicas para melhorar o clearance pulmonar e os moduladores da proteína CFTR. Existem até o momento mais de 2 mil tipos de mutações relacionadas. Existem algumas características que determinam a gravidade do acometimento apresentado por cada indivíduo; a mutação genética é uma delas, indivíduos que são classificados geneticamente nas classes I e II possuem normalmente, insuficiência pancreática, diabetes, altas taxas de íleo meconial, mortalidade precoce, declínio mais rápido da função pulmonar, desnutrição acentuada e hepatopatia. Além disso, até o momento, a indisponibilidade pelo SUS do tratamento regulador da disfunção, dificulta ainda mais o controle da doença.

A doença pode progredir de uma forma mais gradual, porém os pacientes também podem cursar com exacerbações, que são representadas por uma piora clínica de início agudo, podendo necessitar de hospitalização, suporte ventilatório,

antibioticoterapia e representando elevada mortalidade. Essas exacerbações são frequentes no manejo de pacientes com Fibrose Cística.

Sobre a paciente:

A paciente teve o diagnóstico na idade adulta em 2023, o que foi confirmado por teste do suor alterado e estudo genético. O resultado do teste genético genético deste(a) paciente: R334W e N1303K. O seu acometimento pela doença é caracterizado por bronquiectasias pulmonares difusas e sinusopatia crônica. É colonizado cronicamente por bactéria típica da doença: Staphylococcus aureus e Stenotrophomonas maltophilia.

Faz uso das seguintes medicações:

Azitromicina 500 mg 1cp VO 3x/semana | Alfadornase 2,5mg/ml 1amp nebulizada 1x/dia | Pancreatina

Já esteve hospitalizado por 3 vezes em 2025 com exacerbação infecciosa e dessaturação. Apresenta exacerbações e internações muito recorrentes. Fez cirurgia otorrinolaringológica em setembro 2025.

Em relação aos exames complementares: possui espirometria de outubro de julho de 2025 com VEF1 1,27 (49%). Tomografia de tórax de junho de 2025 com bronquiectasias difusas. É acompanhada por diversos profissionais da área da saúde como Médico Pneumologista, Gastroenterologista e Fisioterapeuta. As medicações atualmente disponíveis pelo SUS (Sistema Único de Saúde) para o tratamento da Fibrose Cística já se encontram em uso pelo paciente, sem quaisquer dificuldades no acesso aos mesmos. Ainda que o tratamento adotado, seja primeira linha no controle da progressão da doença, ele apenas se configura para o manejo da sintomatologia e disfunções ocasionadas pela doença e nenhuma das medicações utilizadas pela paciente são reguladoras da causa da Fibrose Cística. As terapias com moduladores da CFTR corrigem a proteína defeituosa produzida pelo gene CFTR na Fibrose Cística e representam um importante avanço no arsenal terapêutico desta grave enfermidade. A despeito deste tratamento, a doença pulmonar vem progredindo de maneira importante, com piora da função pulmonar e aumento das frequências de exacerbações. Em razão da gravidade e prognóstico reservado de sua doença foi indicado o uso contínuo da medicação ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Trikafta).

Sobre a medicação Trikafta:

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor é uma terapia moduladora do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) de combinação tripla, contém 2 corretores e um potenciador do canal CFTR. Sua indicação rotulada para uso é para pessoas com Fibrose Cística acima de 12 anos de idade. Esta combinação de drogas fornece terapia potencial para muitos pacientes que haviam sido anteriormente excluídos da terapia de modulação CFTR devido à natureza de suas mutações genéticas. A eficácia demonstrada em estudos clínicos supera as terapias atualmente disponíveis relacionadas à função pulmonar, qualidade de vida, redução do cloreto no suor e redução das exacerbações. É uma terapia monumental e encorajadora para a fibrose cística. O estudo de fase II atingiu seu desfecho primário de mudança absoluta dentro do grupo na porcentagem do volume expiratório forçado previsto em 1 segundo (VEF1) desde o início até 8 semanas de tratamento, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa de 3,7 pontos percentuais ($p=0,0001$) no VEF1 em doentes tratados com TRIKAFTA® em comparação com a sua linha de base após um período inicial de 4 semanas de tratamento com ivacaftor ou tezacaftor / ivacaftor. O estudo atendeu a todos os desfechos secundários, incluindo uma redução média estatisticamente significativa dentro do grupo de 22,3 mmol/L da linha de base no cloreto no suor ($p=0,0001$). O regime foi geralmente bem tolerado e os dados de segurança foram consistentes com os observados em estudos anteriores de Fase 3 com TRIKAFTA®. Em 2019, o TRIKAFTA® foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para indivíduos com pelo menos uma mutação Delta F508 e, em 2020, o órgão aprovou expansão para 177 mutações da Fibrose Cística. Um estudo de fase III de Middleton et al, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, avaliou a eficácia e segurança da combinação tripla (elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor) em pacientes > 12 anos com fibrose cística, com uma mutação deltaF508 e a outra com função mínima. Os grupos receberam a combinação tripla ou placebo por 24 semanas. O desfecho principal foi a mudança do valor absoluto de VEF1 em percentual do previsto na semana 4. 403 pacientes participaram do ensaio clínico. O uso da combinação tripla, em comparação ao placebo, proporcionou aumento de VEF1 (% do previsto) de 13,8 pontos na semana 4 e 14,3 pontos na semana 24. A frequência de exacerbações pulmonares foi 63% menor, o escore no domínio respiratório foi melhor (20,2 pontos) e a concentração de cloreto no suor apresentou uma redução de 41,8 mmol/L. A combinação tripla foi considerada segura com perfil de eventos adversos. Paciente com fibrose cística e doença avançada foram avaliados no trabalho de O'Shea et al. Foram estudados 14 pacientes, sendo 2 em lista ativa de transplante pulmonar, que iniciaram

elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor. Os desfechos estudados foram comportamento do IMC e do VEF1, número de exacerbações e número de dias em uso de antimicrobianos antes e depois do tratamento. Após o tratamento com elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor houve: melhora do VEF1 e de IMC; redução dos valores de cloro no suor; menor número de exacerbações com necessidade de internação e boa tolerância ao tratamento. Houve melhora nesses desfechos, mesmo em pacientes com doença mais avançada. Burgel PR, et al avaliaram pacientes maiores de 12 anos com fibrose cística e doença pulmonar avançada (VEF1 % do previsto 40 %). A combinação tripla (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor) foi administrada para 245 pacientes com VEF1 % do previsto em torno de 29 (variação de 24 a 34). Houve aumento de 15% do VEF1 previsto, o número de pacientes com necessidade de oxigênio reduziu 50%, de ventilação não invasiva 30% e a necessidade de alimentação por tubo enteral foi reduzida em 50%. De 16 pacientes na lista de transplante e 37 em lista de avaliação, dois foram transplantados e um foi a óbito. Comparados aos dois anos anteriores, o número de transplantes foi duas vezes menor.

Stanojevic et al, relataram que o atraso ao uso de elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor levaria a um impacto negativo na condição pulmonar de pacientes com fibrose cística, com aumento do número de indivíduos com doença grave e que irão necessitar de transplante pulmonar ou então irão a óbito.

O modulador da CFTR específico para cada paciente vai depender das mutações genéticas apresentadas. Diante da condição apresentada, o medicamento TRIKAFTA® (elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor and ivacaftor) é exclusivo e comprovadamente eficaz para a condição de saúde e genética da paciente. Ressalta-se que a mutação genética apresentada pela paciente não permite administração por outros reguladores genéticos, sendo assim, o TRIKAFTA® é a única terapia disponível até o presente momento e a condição de saúde apresentada pela paciente sugere início imediato da medicação para garantir a estabilidade da doença e permitir uma melhor qualidade de vida.

Imprimo, em anexo, a bula brasileira do TRIKAFTA na qual consta que a mutação da paciente é responsiva ao TRIKAFTA. Além dessa referência, consta também no artigo de uso compassivo da França (Burgel et al 2023): The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. A doença Fibrose Cística é uma doença rara e, dentre a raridade dessa doença, a mutação específica dessa paciente é ainda mais rara. Desta forma, não se espera que existam artigos científicos com uma amostra muito grande, por conta desses motivos. A indicação desta prescrição vai ao encontro de outras

prescrições de pacientes do nosso ambulatório de Fibrose Cística com mutações raras, não-F508del, que já estão em uso dessa medicação com excelente resposta.

Diante do exposto, ratifico que o tratamento com TRIKAFTA® para o paciente é essencial para o manejo da doença. O início da administração do medicamento deve ser imediato para garantir a estabilidade clínica e ganhos significativos nas disfunções apresentadas, garantindo a sua sobrevida e qualidade de vida. A ausência do tratamento acarreta risco de mortalidade precoce.

Referências Bibliográficas:

Athanazio, Rodrigo Abensur et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

Castellani, Carlo et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of cystic fibrosis*, v. 17, n. 2, p. 153-178, 2018.

Farrell , Philip M. et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*, v. 181, p. S4-S15. e1, 2017.

Griese, Matthias et al. Safety and efficacy of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks in people with CF and 1 F508del allele: Interim results of an open-label phase three clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, n. ja, 2020.

Aschenbrenner, Diane S. New Treatment for Cystic Fibrosis. *AJN The American Journal of Nursing*, v. 120, n. 2, p. 21, 2020.

Hoy, Sheridan M. Elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor: First approval. *Drugs*, v. 79, n. 18, p. 2001-2007, 2019.

Ren CL, Morgan RL. Oermann C et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: use of CFTR modulator therapy in patients with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):271-280.
<http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>

Burgener EB, Moss RB. Cystic fibrosis conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;30(3):372-377.

Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):e37-e38.

Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):192-197. doi: 10.5863/1551-6776-25.3.192

Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639.

O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, et al. The efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2020: in press ([https://doi.org/ 10.1183/13993003.03079-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.03079-2020))

Stanojevic S, Vukovojac K. Sykes J, Ratjen F. Tullis E. Stephenson AL. Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021 Mar;20(2):243-249.

Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, Grenet D, Marguet C, Reynaud-Gaubert M, Macey J, Mely L, Fanton A, Quetant S, Lemonnier L, Paillasseur JL, Da Silva J, Martin C; French Cystic Fibrosis Reference Network Study Group. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 1;204(1):64-73. doi: 10.1164/rccm.202011-4153OC. PMID: 33600738.

Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, Porzio M, Coolen-Allou N, Chiron R, Marguet C, Douvry B, Dufeu N, Danner-Boucher I, Foucaud P, Lemonnier L, Girodon E, Da Silva J, Martin C; French CF Reference Network study group. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J*. 2023 Feb 16:2202437. doi: 10.1183/13993003.02437-2022. Epub ahead of print. PMID: 36796836.

Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, Kuthiala I, Srikrishnaraj A, Li X, Potter N, Quon BS. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2024 Jul 23:S1569-1993(24)00796-3.

doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.012. Epub ahead of print. PMID: 39048464.

Hanger, S., Felton, I., Ukor, E.-F., Bowman, E., Caldwell, C., Banya, W., Madge, S., Jones, A.L. and Simmonds, N.J. (2024), The effectiveness of CFTR modulators in people with CF and rare mutations: A real-world study. *Pediatr Pulmonol*, 59: 221-224. <https://doi.org/10.1002/ppul.26713>

19 de Janeiro de 2026

SUA AUTENTICIDADE E DISPENSAÇÃO DEVEM SER VALIDADAS PELO QR CODE CONFORME INSTRUÇÕES ABAIXO.

Dr(a). ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN CRM-SC 11390

Pneumologia (Registro: 7834) e Clínica Médica (Registro: 18834)



RELATÓRIO MÉDICO: emitido em 19/01/2026 09:41:34, para THAIS BALLMANN DOS REIS (thayreis03@gmail.com) e assinado digitalmente por: ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN (CPF: ***.694.029-**).

A autenticidade e dispensação dessa receita deverá ser confirmada na página do CRM-SC, na Internet através da opção "Validador de Receita", ou no endereço <https://apps.crm-sc.org.br/crvirtual-prescricao/#/validador/formulario/G6QghBvL> ou diretamente em um dispositivo móvel com leitor de QR CODE, utilizando a senha **1404449413**. O código validador é o número utilizado como senha do QR CODE na receita.

