

EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR, IVACAFTOR NO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA.

Evandro da Cruz de Souza¹

Luiz Roberto Agea Cutolo²

Resumo

A fibrose cística é uma doença genética crônica que afeta principalmente os pulmões e o sistema digestivo, sendo causada por mutações no gene (CFTR), que prejudicam o transporte de íons e promovem a formação de muco espesso nas vias respiratórias. Este trabalho analisa a terapia com moduladores do CFTR, especificamente a associação Elexacافتور, Tezacافتور e Ivacافتور (ETI), que atua corrigindo disfunções em algumas mutações específicas da fibrose cística. A presente revisão bibliográfica narrativa abrange estudos clínicos e revisões relevantes, buscando avaliar a eficácia e a segurança do ETI na melhoria da função pulmonar, ganho de peso e redução de hospitalizações em pacientes com fibrose cística. Os resultados dos estudos clínicos mostram melhorias significativas nos parâmetros de função pulmonar e absorção nutricional, além de uma diminuição expressiva nas exacerbações respiratórias e hospitalizações, corroborando a hipótese de que o ETI impacta positivamente a qualidade de vida dos pacientes. Conclui-se que o ETI representa uma intervenção transformadora e promissora, abordando não apenas os sintomas, mas também tratando algumas mutações específicas da fibrose cística, destacando seu potencial para uma melhor qualidade de vida e aumento da mediana de vida para aqueles afetados por essa condição genética.

Palavras-chave: Fibrose cística, regulador de condutância Transmembrana em Fibrose cística, Canais de cloro.

Abstract

Cystic fibrosis is a chronic genetic disease that primarily affects the lungs and digestive system, caused by mutations in the CFTR gene, which impair ion transport and promote the formation of thick mucus in the airways. This work analyzes therapy with CFTR modulators, specifically the combination of Elexacافتور, Tezacافتور, and Ivacافتور (ETI), which works by correcting dysfunctions in certain specific mutations

of cystic fibrosis. This narrative literature review covers relevant clinical studies and reviews, aiming to assess the efficacy and safety of ETI in improving lung function, weight gain, and reducing hospitalizations in patients with cystic fibrosis. Clinical study results show significant improvements in lung function and nutritional absorption parameters, along with a marked decrease in respiratory exacerbations and hospitalizations, supporting the hypothesis that ETI positively impacts patients' quality of life. It is concluded that ETI represents a transformative and promising intervention, addressing not only symptoms but also treating specific mutations of cystic fibrosis, highlighting its potential for a better quality of life and increased median life expectancy for those affected by this genetic condition.

Keywords: Cystic fibrosis, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Chloride channels.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença genética crônica que afeta principalmente os pulmões e o sistema digestivo. Causada por uma mutação no gene (CFTR), responsável pela produção de uma proteína que regula o transporte de íons através das membranas celulares, a fibrose cística resulta na produção de muco espesso e pegajoso, levando a obstruções nos ductos pancreáticos, brônquios e outros órgãos.

Nesse contexto, “ Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor (ETI)” emerge como uma terapia inovadora e promissora para pacientes com fibrose cística. Trata-se de um modulador do CFTR, projetado para corrigir as deficiências causadas pela mutação genética subjacente. Ao agir diretamente sobre a proteína defeituosa, o ETI busca restaurar a função normal do CFTR, reduzindo a produção de muco espesso e melhorando a condução de íons através das membranas celulares.

A justificação para o estudo do ETI reside na sua capacidade potencial de transformar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística. A doença impõe desafios diários, desde dificuldade respiratória até problemas digestivos, impactando a rotina e limitando as atividades cotidianas. O ETI, ao tratar algumas mutações específicas da fibrose cística, oferece uma abordagem inovadora

e direcionada, buscando não apenas aliviar sintomas, mas também melhorar a função pulmonar e reduzir complicações associadas.

A melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística é crucial, considerando os aspectos físicos, emocionais e sociais da doença. A capacidade do ETI em proporcionar alívio e melhorar a função pulmonar pode traduzir-se em ganhos significativos na autonomia e bem-estar desses pacientes. Assim, explorar e compreender os benefícios clínicos e os impactos positivos do ETI torna-se fundamental para promover avanços na abordagem terapêutica da fibrose cística, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e aumento da mediana de vida para aqueles afetados por essa condição genética.

Por muito tempo, o tratamento clínico da fibrose cística foi principalmente destinado aos pacientes pediátricos. Durante o início da década de 1940, quando havia pouco conhecimento sobre a origem da doença e poucos tratamentos disponíveis, era raro que os pacientes alcançassem a idade adulta. No entanto, essa realidade mudou nos dias atuais (Castellani, Kimberly et al, 2021).

Os antibióticos foram desde o início um dos pilares no manejo das exacerbações pulmonares causadas pela FC. À medida que os casos de FC foram sendo reconhecidos, o uso de antibióticos passou a ser uma das estratégias no manejo das exacerbações, tanto leves quanto graves (Davis et al., 2005). A fisioterapia torácica vem contribuindo há várias décadas com suas variedades de técnicas no manejo das exacerbações pulmonares (Flume, et al, 2009)

As terapias de reposição enzimática pancreática (PERT) como lipase, protease e amilase, na sua maioria cápsulas contendo microesferas, passaram a ser amplamente utilizadas na insuficiência pancreática exócrina, a fim de melhorar a absorção de gordura fecal e diminuir a frequência das evacuações (Stern et al., 2000)

No entanto, essas terapias tradicionais apresentavam limitações substanciais. A intervenção sintomática não tratava a causa subjacente da fibrose cística, deixando de lado as mutações específicas no gene CFTR. Além disso, muitos pacientes experimentavam uma progressão contínua da doença, com complicações respiratórias e nutricionais persistentes, mesmo com tratamentos convencionais (Carnovale et al., 2022).

A busca por terapias mais direcionadas levou ao desenvolvimento de moduladores do CFTR, como o Ivacaftor, Lumacaftor e Tezacaftor. Embora tenham representado avanços significativos, essas terapias ainda enfrentavam limitações relacionadas à eficácia em diferentes mutações genéticas e à capacidade de tratar integralmente as disfunções causadas pela fibrose cística (Dimango et al., 2020; Douglas et al., 2020).

A chegada do ETI representa um avanço extraordinário no tratamento da fibrose cística. Como um modulador do CFTR de amplo espectro, o ETI trata múltiplas repercussões de mutações específicas, buscando corrigir as deficiências na proteína CFTR de maneira mais abrangente (Fitzmaurice et al., 2022). Isso representa uma mudança de paradigma, indo além do gerenciamento de sintomas para realmente tratar algumas das mutações específicas da doença (Griese et al., 2020).

Embora as terapias anteriores tenham proporcionado alívio e melhorado a qualidade de vida para muitos pacientes, as limitações persistentes evidenciaram a necessidade de abordagens mais específicas e abrangentes. O ETI surge como uma promissora e inovadora terapia, oferecendo novas perspectivas para a gestão e tratamento da fibrose cística (Middleton et al., 2019; Middleton; Taylor-Cousar, 2020).

Funcionamento do ETI

O ETI, uma terapia revolucionária para a fibrose cística, atua como um modulador do CFTR, focando-se na correção da disfunção da proteína CFTR associada à doença (Middleton et al., 2019). O gene CFTR é responsável pela produção dessa proteína, que desempenha um papel crucial no transporte de íons através das membranas celulares. Nas pessoas com fibrose cística, mutações específicas resultam em uma forma defeituosa da CFTR, levando à produção de muco espesso e pegajoso (Barry et al., 2021).

O ETI contém três componentes ativos: Ivacaftor, Tezacaftor e Elexacaftor (Middleton; Taylor-Cousar, 2020). O Ivacaftor é um potenciador que melhora a atividade da proteína CFTR agindo especificamente na membrana celular, nos canais de cloro e bicarbonato, atuando tanto na funcionalidade quanto na facilitação do transporte. O Tezacaftor atua como um corretor, auxiliando na dobra e no processamento adequado da CFTR. O Elexacaftor é um corretor adicional da função

CFTR, aumentando a estabilidade da proteína na membrana celular (Stapleton et al., 2022).

Em conjunto, esses componentes trabalham sinergicamente para abordar múltiplos pontos de disfunção na CFTR. O Ivacaftor melhora a função da proteína já presente, enquanto o Tezacaftor e o Elexacaftor colaboram para aumentar a produção e estabilidade da CFTR. Esse mecanismo de ação ampla visa corrigir algumas repercussões de mutações específicas, reduzindo a produção de muco espesso e facilitando o transporte de íons através das membranas celulares (Nichols et al., 2022).

Ao contrário das terapias anteriores, que se concentravam principalmente no gerenciamento de sintomas, o ETI representa uma abordagem direcionada e específica, visando tratar algumas mutações da fibrose cística. Essa capacidade de atuar em diversas mutações torna o ETI um avanço importante, oferecendo esperança para uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição genética crônica (Zaher et al., 2021).

Estudos anteriores sobre a eficácia e segurança do ETI têm desempenhado um papel crucial na validação e compreensão da importante contribuição deste tratamento para pacientes com fibrose cística (Griese et al., 2020). Diversos ensaios clínicos têm sido conduzidos para avaliar os efeitos do ETI em diferentes populações, proporcionando conhecimentos substanciais sobre sua eficácia e segurança.

Resultados de ensaios clínicos iniciais evidenciaram melhorias significativas na função pulmonar, uma redução notável nas exacerbações respiratórias e ganhos expressivos na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento com ETI (Stapleton et al., 2022). Esses estudos destacaram a capacidade do medicamento em atuar em algumas mutações específicas na fibrose cística, sobretudo as mutações de classe II que causam processamento anormal da proteína CFTR e III que afetam a atividade dos canais. O ETI atua nas mutações de classe II fazendo com que a proteína CFTR processada anormalmente chegue à superfície celular e desempenhe algum grau de função e na classe III atuando na funcionalidade dos canais na membrana celular resultando em benefícios clínicos palpáveis.

Além disso, análises de longo prazo têm permitido uma avaliação mais abrangente da eficácia sustentada do ETI ao longo do tempo (Taylor-Cousar et al., 2019). Observações sobre a estabilidade da melhoria da função pulmonar e a manutenção dos benefícios a longo prazo têm consolidado a posição do ETI como um tratamento transformador para pacientes com fibrose cística.

No que diz respeito à segurança, estudos têm abordado minuciosamente os potenciais efeitos colaterais e a tolerabilidade do ETI (Zemanick et al., 2021). Embora alguns efeitos adversos possam ocorrer, a maioria é considerada leve a moderada, e os benefícios substanciais do tratamento geralmente superam os riscos observados. Essas avaliações de segurança foram fundamentais para orientar a utilização adequada do ETI na prática clínica.

Os estudos anteriores destacam consistentemente a eficácia robusta e a segurança relativa do ETI, reforçando seu papel como uma terapia inovadora e promissora para pacientes com fibrose cística (Nichols et al., 2022). Essas descobertas têm implicações significativas não apenas para o tratamento individual dos pacientes, mas também para a evolução das abordagens terapêuticas no campo da fibrose cística.

MÉTODO

O método adotado para a revisão bibliográfica neste estudo foi fundamentado em uma revisão narrativa e abrangente para avaliar criticamente a literatura existente sobre a fibrose cística e o tratamento com ETI. O tipo de pesquisa utilizado foi uma revisão bibliográfica narrativa, com o objetivo de mapear e analisar os principais avanços científicos e clínicos relacionados à temática.

O método adotado envolveu a busca e seleção criteriosa de artigos científicos, revisões, ensaios clínicos e outros documentos relevantes que abordassem a fisiopatologia da fibrose cística, terapias anteriores e, especificamente, os efeitos do ETI. A revisão foi conduzida seguindo diretrizes estabelecidas para garantir a qualidade e a validade das informações coletadas.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em diversas bases de dados, incluindo PubMed, Scopus e outras fontes científicas reconhecidas. A escolha dessas bases de dados foi orientada pela sua abrangência e relevância para a área de estudo. O

período de anos considerado para a busca de artigos abrangeu dos anos de 2000-2023, abrangendo um intervalo temporal significativo para capturar a evolução do conhecimento científico sobre o tema.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção de artigos envolveram a relevância direta para os objetivos do estudo, a atualidade das informações, e a qualidade dos estudos. Foram incluídos trabalhos que exploraram aspectos moleculares da fibrose cística, terapias anteriores e, em particular, estudos que investigaram os efeitos do ETI em pacientes com essa condição.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram aplicados a estudos que não atendiam aos objetivos específicos da revisão, apresentavam limitações significativas ou eram considerados obsoletos em relação às descobertas mais recentes.

Dessa forma, o método de revisão bibliográfica adotada neste estudo proporcionou uma abordagem abrangente para a compilação e análise crítica da literatura existente, contribuindo para a fundamentação teórica sólida necessária para a condução da pesquisa.

RESULTADOS

Uma das métricas mais cruciais observadas nos estudos clínicos é a função pulmonar que obteve melhora substancial, o realce primário para o presente estudo foi a mudança, desde o início na porcentagem do volume expiratório forçado previsto em 1 segundo (FEV1) e a melhora relacionada ao estado nutricional após o tratamento com ETI (Miller et al., 2022). A terapia com ETI demonstrou benefícios significativos para indivíduos com pelo menos uma mutação F508del em vários ensaios clínicos. Isso inclui testes em homozigotos ou heterozigotos F508del com uma segunda mutação de função mínima, nos quais a ETI melhorou o volume expiratório forçado em um segundo (VEF 1) em 10 a 15 pontos percentuais. Os sintomas respiratórios melhoraram e as taxas de exacerbação pulmonar diminuíram de 63 a 73%, as concentrações de cloreto no suor diminuíram de 42 a 46mEq/L e o índice de qualidade de vida melhorou significativamente (Middleton; Heijerman; Sutharsan et al., 2019, 2022).

Essas mudanças não apenas sugerem uma redução na obstrução das vias aéreas, mas também indicam um impacto positivo na progressão da doença (Terlizzi et al., 2021). A melhora significativa e sustentada da função pulmonar foi constatada com o tratamento com ETI, além de que não foram identificadas novas preocupações de segurança, a taxa de mortalidade foi 72% menor e a taxa de transplante pulmonar foi 85% menor em relação ao ano anterior à disponibilização de ETI (Bower et al., 2023).

O ganho de peso é outro indicador notável que tem sido consistentemente observado nos dados apresentados pois além da má absorção e disfunção gastrointestinal, pelo menos dois outros mecanismos contribuem para deficiências nutricionais e falha de crescimento em pacientes com FC: infecção pulmonar crônica e progressiva com bronquiectasia o que leva ao aumento do trabalho respiratório e necessidades de nutrientes maiores do que o esperado, e a infecção crônica pode reduzir o apetite e causar catabolismo induzido por citocinas (Zemel et al., 2000). Com isso, pacientes tratados com ETI mostraram melhorias no controle infeccioso e na absorção de nutrientes, isso se dá uma vez que a função pancreática pode ser parcialmente restaurada, o que melhora a absorção de vitaminas lipossolúveis em alguns casos refletindo-se em ganhos de peso significativos. Isso é particularmente relevante, considerando os desafios nutricionais frequentemente associados à fibrose cística, e aponta para a capacidade do ETI em abordar aspectos multifacetados da condição (Douglas et al., 2020). Esses efeitos são especialmente importantes porque um bom estado nutricional está diretamente relacionado a melhores desfechos clínicos em pacientes com fibrose cística, incluindo maior expectativa de vida e melhor função pulmonar (Douglas et al., 2020).

Dados relacionados à redução de hospitalizações fornecem uma perspectiva importante sobre o impacto do ETI na gestão global da fibrose cística (Fitzmaurice et al., 2022). A diminuição das hospitalizações indica não apenas uma melhoria nos sintomas, mas também um potencial redução nas complicações agudas da doença. Essa observação é crucial não apenas para a qualidade de vida dos pacientes, mas também para os sistemas de saúde, destacando o potencial impacto econômico positivo dessa terapia inovadora.

Esses dados relevantes reforçam a narrativa sobre os benefícios amplos do ETI, indo além da mera gestão de sintomas (Zemanick et al., 2021). Eles destacam mudanças tangíveis nos aspectos clínicos da fibrose cística, indicando uma transformação significativa na trajetória da doença. Essas observações respaldam a importância contínua da pesquisa e aplicação do ETI como uma terapia eficaz e abrangente para pacientes com fibrose cística.

Uma das principais constatações está relacionada à melhoria substancial na função pulmonar dos pacientes tratados com ETI (Griese et al., 2020). Essa observação não apenas respalda a hipótese de que o medicamento atua diretamente na disfunção genética subjacente, mas também sugere uma abordagem eficaz para mitigar a obstrução das vias aéreas e promover uma função pulmonar mais saudável. Essas mudanças representam uma virada de jogo na gestão da fibrose cística, alinhando-se com a expectativa de que a correção genética direcionada resultaria em benefícios clínicos significativos.

Em conjunto, as descobertas desses estudos preenchem lacunas importantes no entendimento da fibrose cística e validam as hipóteses de pesquisa fundamentais ao desenvolvimento e à aplicação do ETI como uma terapia inovadora e eficaz (Zaher et al., 2021). Esses avanços representam não apenas um progresso significativo na abordagem terapêutica da fibrose cística, mas também oferecem esperança renovada para os pacientes e profissionais de saúde envolvidos no tratamento dessa condição genética complexa.

DISCUSSÃO

A interpretação dos resultados à luz dos objetivos do estudo revela conquistas substanciais e implicações significativas para a abordagem terapêutica da fibrose cística. O principal objetivo do estudo era avaliar o impacto do ETI na qualidade de vida dos pacientes, considerando mudanças na função pulmonar, ganho de peso e redução de hospitalizações.

Os resultados relacionados à função pulmonar apontam para uma melhoria expressiva, confirmando a eficácia do ETI em abordar a disfunção genética subjacente (Middleton et al., 2019). Essa observação valida o objetivo de alcançar

melhorias clinicamente relevantes na capacidade respiratória dos pacientes com fibrose cística, representando um marco significativo na gestão da doença.

O ganho de peso observado entre os pacientes tratados com ETI corrobora a hipótese de que o medicamento não apenas influencia aspectos respiratórios, mas também otimiza a absorção de nutrientes (Terlizzi et al., 2021). Isso está alinhado com o objetivo mais amplo de promover uma abordagem abrangente para melhorar a saúde nutricional dos pacientes, combatendo as complicações associadas à má absorção.

A redução consistente nas hospitalizações, conforme evidenciado nos resultados, sustenta a expectativa de que o ETI teria um impacto positivo na redução de complicações agudas e, conseqüentemente, na carga sobre os sistemas de saúde (Fitzmaurice et al., 2022). Isso se alinha diretamente com o objetivo de promover uma gestão mais eficaz da fibrose cística, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a necessidade de intervenções hospitalares frequentes.

Portanto, a interpretação desses resultados demonstra que os objetivos do estudo foram atingidos de maneira significativa. O ETI não apenas mostrou eficácia na melhoria da função pulmonar e ganho de peso, mas também apresentou um impacto positivo na redução de hospitalizações. Essas descobertas fortalecem a posição do ETI como uma terapia ampla e eficaz para pacientes com fibrose cística, marcando avanços importantes na busca por tratamentos mais efetivos para essa condição genética complexa (Terlizzi et al., 2021).

A discussão das implicações clínicas revela o potencial transformador do uso do ETI na gestão da fibrose cística, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes. A melhoria observada na função pulmonar é particularmente notável, sugerindo que a intervenção precoce com ETI pode não apenas aliviar sintomas respiratórios, mas também retardar a progressão da doença. Isso representa uma mudança importante no tratamento da fibrose cística, deslocando o foco de abordagens sintomáticas para a correção de mutações específicas (Douglas et al., 2020).

O ganho de peso associado ao uso do ETI reforça a ideia de que a terapia não se limita apenas aos aspectos respiratórios, abordando igualmente as complicações nutricionais (Douglas et al., 2020). Isso tem implicações diretas na

qualidade de vida dos pacientes, mitigando preocupações relacionadas à desnutrição e proporcionando melhorias tangíveis na saúde geral.

A redução de hospitalizações é um resultado clinicamente relevante, destacando a capacidade do ETI em reduzir complicações agudas e, por conseguinte, aliviar a carga sobre os sistemas de saúde (Fitzmaurice et al., 2022). Essa observação não apenas beneficia os pacientes individualmente, proporcionando uma experiência de vida mais estável, mas também tem implicações econômicas importantes, apontando para potenciais reduções nos custos associados aos cuidados de saúde para a fibrose cística.

É crucial reconhecer as limitações inerentes ao estudo que podem influenciar a generalização dos resultados. A heterogeneidade genética dos pacientes com fibrose cística pode introduzir variabilidade nos efeitos do ETI, destacando a importância de investigar respostas específicas em subgrupos genéticos. Além disso, o estudo pode ser influenciado por viés de seleção, uma vez que os participantes podem ter diferentes níveis de aderência ao tratamento. Avaliações mais aprofundadas sobre a adesão e seus efeitos nos resultados poderiam fornecer insights adicionais.

Para futuras pesquisas, explorar os efeitos a longo prazo do ETI, incluindo a progressão da doença ao longo dos anos, seria valioso (Burgel et al., 2021). Além disso, investigações mais detalhadas sobre potenciais efeitos colaterais a longo prazo podem contribuir para uma compreensão mais abrangente do perfil de segurança do ETI.

Embora os resultados apresentem implicações clínicas promissoras, a consideração cuidadosa das limitações do estudo e a orientação para futuras pesquisas são essenciais para informar práticas clínicas e avançar no conhecimento sobre o impacto do ETI na fibrose cística (Griese et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, as principais descobertas deste estudo destacam o papel transformador do ETI na gestão da fibrose cística. A análise abrangente revelou melhorias substanciais na função pulmonar, ganho de peso significativo e uma

notável redução nas hospitalizações em pacientes submetidos ao tratamento com ETI.

A importância clínica dessas descobertas não pode ser subestimada. A melhoria na função pulmonar representa uma mudança significativa na trajetória da doença, sugerindo que o ETI não apenas alivia sintomas, mas também aborda repercussões de algumas mutações específicas da fibrose cística. O ganho de peso observado é um indicador vital de melhorias nutricionais, impactando positivamente a saúde global dos pacientes.

A redução consistente nas hospitalizações não apenas alivia a carga sobre os sistemas de saúde, mas também reflete uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Essa observação sugere que o ETI não apenas trata os sintomas, mas também reduz a frequência e a gravidade das complicações associadas à fibrose cística.

A ênfase na importância do ETI na gestão da fibrose cística é evidente, representando um avanço significativo na abordagem terapêutica da doença. Este medicamento não apenas melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também redefine as expectativas para o tratamento da fibrose cística, oferecendo uma perspectiva mais otimista e promissora.

Para médicos, os resultados deste estudo sugerem a consideração do ETI como uma opção terapêutica de primeira linha para pacientes com fibrose cística. A monitorização regular da função pulmonar, do peso corporal e a avaliação do estado de saúde global são indicadas para otimizar os benefícios do tratamento.

Para pesquisadores, as descobertas abrem portas para investigações adicionais, especialmente em relação aos efeitos a longo prazo do ETI e sua aplicabilidade em diferentes subgrupos genéticos. Explorar ainda mais o potencial do ETI em diferentes estágios da doença pode fornecer insights valiosos.

Para pacientes, a mensagem é de esperança e empoderamento. Os resultados sugerem que o ETI não apenas trata os sintomas, mas também pode alterar positivamente a trajetória da fibrose cística. A adesão ao tratamento e a comunicação regular com os profissionais de saúde são fundamentais para otimizar os benefícios desta terapia inovadora.

Um novo regime de combinação tripla composto por (vanzacaftor, tezacaftor, deuticaftor) surge como uma nova terapia promissora para a fibrose cística, segundo resultados de estudos clínicos de fase 3. Esses estudos indicam que o vanzacaftor, tezacaftor, deuticaftor são comparáveis ao tratamento atual ETI na melhora da função pulmonar e na redução dos níveis de cloreto no suor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barry, P. J. et al. "Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes." *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 9, nejm.org, August 26, 2021.

Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, et al. Segurança e eficácia no mundo real de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor em pessoas com fibrose cística: Resultados provisórios de um estudo de longo prazo baseado em registro. *J Cyst Fibros* 2023; 22:730.

Burgel, P. R. et al. "Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 204, no. 1, July 1, 2021.

Carnovale, V. et al. "Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week

Observational Study." *J. Clin. Med.*, vol. 11, p. 1021, 2022. DOI: 10.3390/jcm11041021.

DiMango, E. et al. "Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis." *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2020.

Douglas, J. E. et al. "Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis." *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2020.

Fitzmaurice, T. S. et al. "Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor as a Bridge to Lung Re transplant in a Recipient With Cystic Fibrosis." *Experimental and Clinical Transplantation*, vol. 4, pp. 433-435, 2022.

Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Diretrizes para fibrose cística pulmonar: terapias de desobstrução das vias aéreas. *Respir Care* 2009; 54:522.

Griese, M. et al. "Safety and Efficacy of Elexacaftor/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*. AJRCCM Articles in Press, Published September 24, 2020.

Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, VX17-445-103 Grupo de teste Lancet. 2019;394(10212):1940. Epub 2019 31 de outubro.

Middleton, P. G. et al. "Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele." *The New England Journal of Medicine*, October 31, 2019.

Middleton, P. G.; TAYLOR-COUSAR, J. L. "Development of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: highly effective CFTR modulation for the majority of people with cystic fibrosis." *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2020.

Miller, A. C. et al. "The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People With Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor." *CID*, vol. 75, October 1, 2022.

Nichols, David P. et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 205, n. 5, mar. 2022.

Stapleton, A. L. et al. "Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis." *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 21, pp. 792–799, 2022.

Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. Uma comparação da eficácia e tolerância da pancrelipase e placebo no tratamento da esteatorreia em pacientes com fibrose cística com insuficiência pancreática exócrina clínica. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1932.

Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall MA, grupo de estudo VX18-445-109 *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):267. Epub 2021 Dez 20.

Taylor-Cousar, J. L. et al. "Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles." *ERJ Open Research*, vol. 5, pp. 00082-2019, 2019.

Terlizzi, Vito et al. Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy in Three Subjects with the Cystic Fibrosis Genotype Phe508del/Unknown and Advanced Lung Disease. *Genes*, v. 12, p. 1178, 2021.

Zaher, A. et al. "A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy." *Cureus*, vol. 13, no. 7, e16144, 2021.

Zemanick, Edith T. et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 203, n. 12, jun. 2021.

Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000 Sep;137(3):374-80. doi: 10.1067/mpd.2000.107891. PMID: 10969263.

